



SOX1-Autoantikörper

Synonyma

Anti-Glia-nukleäre Antikörper; AGNA (anti-glia nuclear antibodies)

Indikationen

- ▶ Verdacht auf paraneoplastische Neuropathie
- ▶ Differenzialdiagnose myasthenischer Symptome
- ▶ Patienten mit unklaren Neuropathien und Ataxien
- ▶ Überwachung von Patienten mit Lambert-Eaton Myasthenie-Syndrom (LEMS): Früherkennung eines kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)

Siehe auch

- ▶ [Autoantikörper bei paraneoplastische Neuropathien](#)
- ▶ [Autoantikörper bei Erkrankungen der neuromuskulären Transmission](#)

Immunpathologie

Antikörper, die ausschließlich mit den Kernen der in der Purkinjezellschicht liegenden Bergmann'schen Gliazellen reagieren, wurden erstmals 2005 bei Patienten mit paraneoplastischen Neuropathien in Verbindung mit kleinzelligen Lungenkarzinomen (small-cell lung carcinoma; SCLC) immunhistologisch nachgewiesen (1). Wegen ihres charakteristischen Reaktionsmusters an Kleinhirnschnitten wurden sie Anti-Glia-Nukleus-Antikörper (anti-glia nuclear antibody; AGNA) genannt. Sie reagierten mit den Kernen der Bergmann'schen Gliazellen (Abbildung 1) des Kleinhirns von Mensch, Maus und Ratte, vereinzelt auch mit Kernen von Gliazellen in der weißen Substanz.

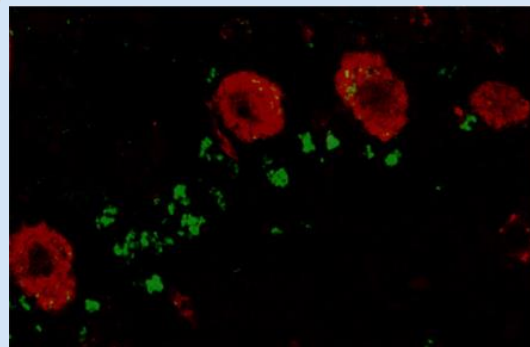


Abbildung 1

Nachweis von AGNA (anti-SOX1) bei einem Patienten mit LEMS und SCLC.

Grün fluoreszierend die SOX1 enthaltenden Kerne der Bergmann'schen Gliazellen in der Purkinjezellschicht.

Zytoplasma der Purkinjezellen (rot) mit rodamini-markiertem humanen Antikörper gegen Purkinjezellen dargestellt.

Indirekter Immunfluoreszenztest (IIFT)

Cerebellum (Affe)

Objektivvergrößerung 40-fach

AGNA fanden sich gehäuft bei Patienten mit paraneoplastischem Lambert-Eaton Myasthenie-Syndrom in Verbindung mit SCLC ([Tabelle 1](#)), nicht aber bei Patienten mit idiopathischem LEMS, sodass ihnen eine Markerfunktion bei der Differenzialdiagnose von idiopathischem und paraneoplastischen LEMS zugeschrieben wurde. In der Folgezeit konnte gezeigt werden, dass es sich bei dem von den AGNA erkannten Antigen um den für die Neuroontogenese bedeutenden Transkriptionsfaktor SOX1 handelte (3). Antikörper gegen SOX1 wurden bereits fünf Jahre zuvor erstmal bei Patienten mit SCLC ohne neurologische Symptome nachgewiesen (2).

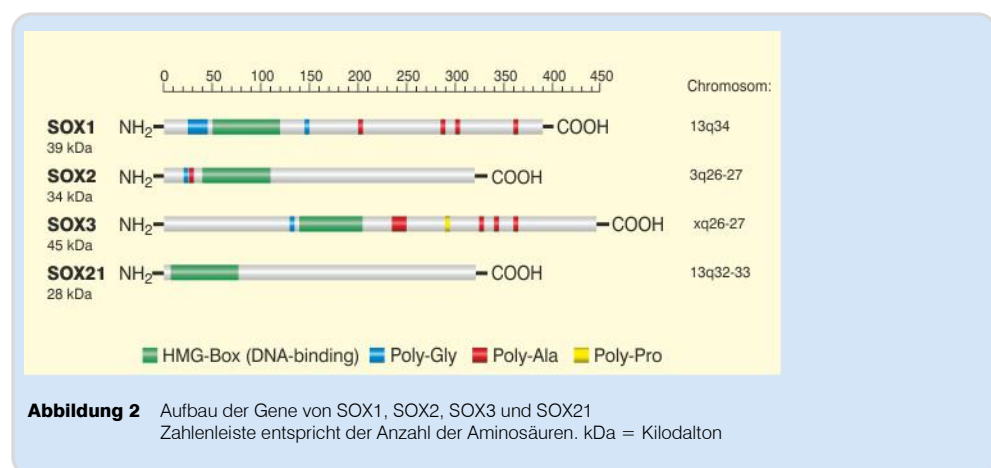
Autoantigen

SOX („sry-like high motility group box“)-Proteine gehören zu einer Familie für die Ontogenese bedeutsamer Transkriptionsfaktoren. Sie sind durch eine stark konservierte DNA-bindende Domäne von 79 Aminosäuren, die sogenannte HMG-box (high motility group-box), gekennzeichnet ([Abbildung 2](#)), einem Homologon der HMG-Box eines an der Geschlechtsentwicklung beteiligten Gens (SRY) auf dem Y-Chromosom (Sry-related HMG box). Beim Menschen wurden bisher 20 SOX-Gene nachgewiesen. Die von ihnen kodierten Proteine unterteilen sich in die Subgruppen SOX_{A-H}, SOX-B1 (SOX1, SOX2, SOX3), SOX-B2 (SOX14, SOX21) und SOX-C (SOX4, SOX11, SOX12) sind für die Neurogenese von Bedeutung. SOX-B1 hemmt möglicherweise die Differenzierung neuronaler Progenitorzellen, SOX21 scheint wiederum SOX-B1 zu hemmen und so die Differenzierung zu fördern.



SOX1-Autoantikörper

SOX1 (Chromosom 13 q34, M_r : 39 kDa) ist einer der am frühesten exprimierten Transkriptionsfaktoren des Neuroektoderms. Während der Fetalperiode wird es ausschließlich in proliferierenden Progenitorzellen des ZNS und in der Linse exprimiert; es gilt als Entwicklungsmarker neuronaler Stammzellen. Im adulten Nervensystem wird seine Expression herabreguliert, abgesehen von neuronalen Stammzellen und einigen wenigen differenzierten Zellen wie den Bergmann'schen Gliazellen. Letztere dienen daher auch als Antigensubstrat für den immunhistologischen Nachweis von anti-SOX1. Bei SOX1-defizienten Mäusen ist die Entwicklung des Striatum gestört, was mit einem Epilepsie-Syndrom einhergeht. SOX-Proteine werden auch in Tumorzellen neuroektodermaler Provenienz (kleinzelliges Bronchialkarzinom, SCLC-Kulturlinien) exprimiert (2).



Autoantikörper

SOX1-Autoantikörper fanden sich bei bis zu 67 % der Patienten mit paraneoplastischem LEMS, aber nur selten bei Patienten mit idiopathischem LEMS (Tabelle 1). Die neurologischen Symptome des LEMS (proximale Muskelschwäche, verringerte Sehnenreflexe, autonome Dysfunktionen) werden durch Autoantikörper gegen die präsynaptischen spannungsgesteuerten Calciumkanäle (anti-VGCC; voltage gated calcium channels) vom P/Q-Typ ausgelöst. Maligne Tumore, in der Regel kleinzellige Bronchialkarzinome, treten bei 50 - 60 % der LEMS-Patienten auf. Diese paraneoplastische Form lässt sich oft nur schwer von der idiopathischen abzugrenzen, da die neurologischen Symptome des LEMS der Diagnose des Tumors Monate bis Jahre vorausgehen können. Die möglichst frühzeitige Diagnose des Tumors ist dringend geboten, da das aggressive SCLC zum Zeitpunkt seiner Diagnose meist bereits disseminiert ist. Das Intervall zwischen der Entwicklung des SCLC und seiner radiologischen Diagnose liegt bei 2,8 Jahren. Die mittlere Überlebensrate beträgt derzeit nur 8 - 10 Monaten, die Zehnjahresüberlebensrate liegt unter 10 %. Da epidemiologische Gesichtspunkte wie der Beginn in früherem Lebensalter, der Befall von meist Frauen und Nichtraucherinnen oder eine Assoziation mit dem Haplotyp HLA-DR3-B8-A1 sehr unsichere Hinweise auf das nicht paraneoplastische LEMS darstellen, böte der Nachweis von anti-SOX1 bei Patienten mit LEMS die Grundlage für eine frühzeitig einsetzende Tumorsuche mit adäquater Überwachung der Patienten. Anti-SOX1 als Tumormarker und anti-VGCC als diagnostischer Marker bieten somit einen wichtigen Hinweis auf die Existenz oder die Entwicklung eines paraneoplastischen LEMS.



SOX1-Autoantikörper

Tabelle 1: Prävalenzen von Antikörpern gegen AGNA bzw. SOX1 bei Patienten mit idiopathischem und paraneoplastischen Lambert-Eaton Myasthenie-Syndrom (LEMS), kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC), paraplastischen Neuropathien (ausgenommen LEMS) und nicht paraplastischen Neuropathien (ausgenommen LEMS)

	LEMS idiopathisch	LEMS paraneopl.	SCLC	Neuropathie paraneopl.	Neuropathie ohne Tumor
Güre (2000)			41,0 %		
Graus (2005) §	0 %	41,6 %	11,5 %	41,6 %	16,7 %
Vural (2005)			28,0 %		
Zuliani (2007) §				2 *	
Sabater 2008	0 %	64,0 %	22,0 %	32,0 %**	
Titulaer (2009)	4,7 %	67,0 %	36,0 %	67,0 % ***	
Tschernatsch (2010)				15,0 % **	18,0 %

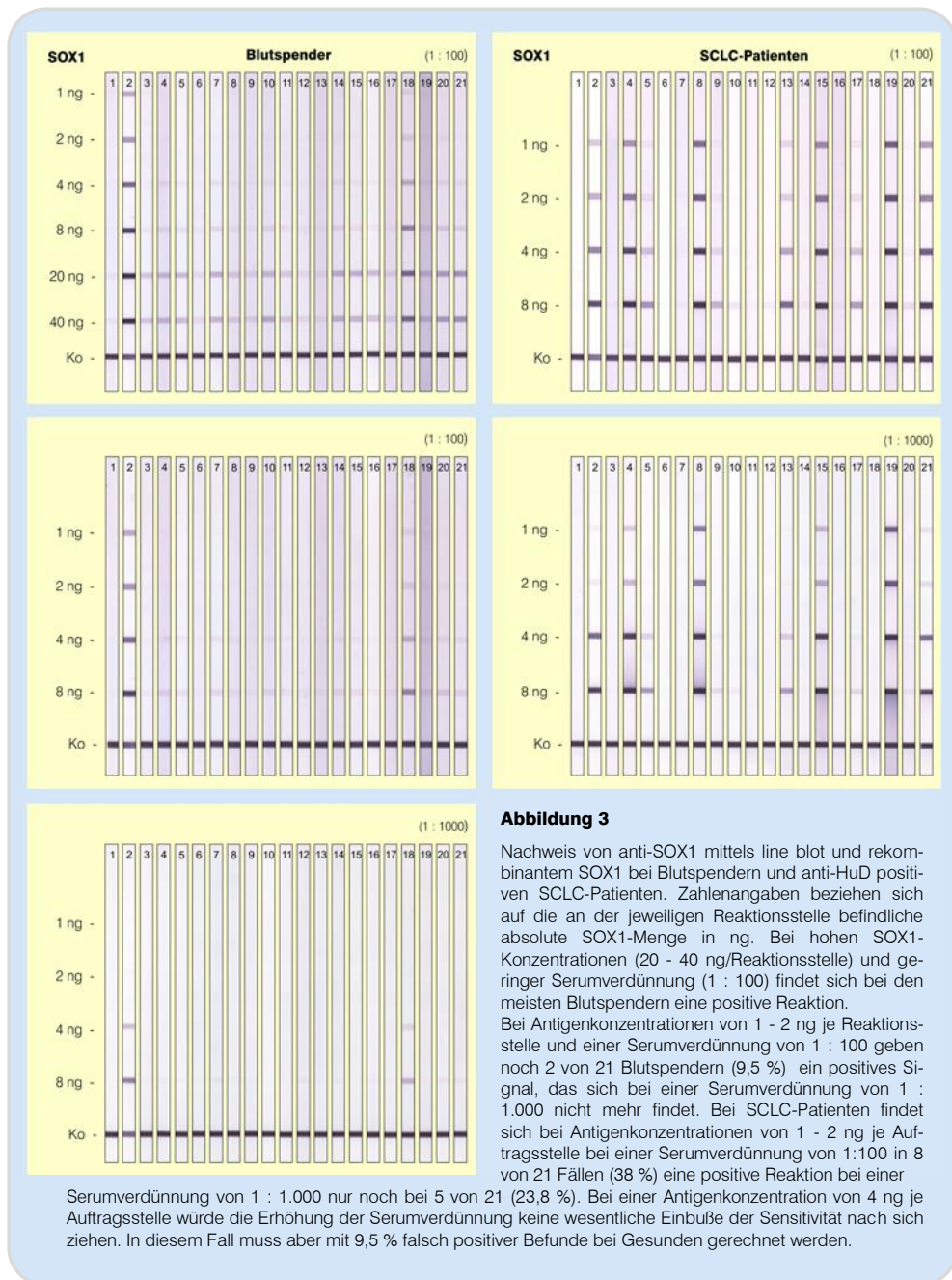
§ Nachweis von AGNA mittels IIFT
* Kasuistik zweier AGNA-positiver Patienten mit limbischer Enzephalitis und Kalium kanalantikörpern (anti-VGKC)
** Patienten mit SCLC und anti-HuD
*** Patienten mit SCLC und paraneoplastischer cerebellarer Degeneration (PCD)

Das SCLC als immunogener neuroektodermaler Tumor ist mit zahlreichen verschiedenen Autoantikörpern gegen die von ihm exprimierte Antigene wie Amphiphysin, CRMP5 (collapsin response mediator protein), dem Photorezeptorprotein Recoverin, Ri/Nova-1, einem Homologen von RNA-Bindungsproteinen, die bei der Neurogenese von Bedeutung sind, VGCC, VGKC oder HuD vergesellschaftet. Antikörper gegen SOX1 werden daher häufig auch bei Tumoren ohne paraneoplastische Begleitsymptome sowie bei anderen mit dem Tumor vergesellschafteten Paraneoplasien wie cerebellarer Degeneration (PCD), limbischer Enzephalitis, sensorischen oder sensomotorischen Neuropathien, oft zusammen mit anderen Antikörpern gegen onkoneurale Antigene, angetroffen (Tabelle 1). Sie ließen sich in bis zu 36 % der Fälle von kleinzelligen Bronchialkarzinomen nachweisen, die nicht mit neurologischen Symptomen vergesellschaftet waren, während sie bei bis zu 67 % der kleinzelligen Bronchialkarzinome auftraten, die mit oben angeführten anderen neurologischen Symptomen assoziiert waren. Im Mittel fanden sich bei SCLC-Patienten mit paraneoplastischen Syndromen höhere Antikörpertiter als bei solchen, die keine neurologischen Symptome boten. Die Antikörpertiter können bis über 1:10⁶ erreichen.

Die Bedeutung von anti-SOX1 als Tumormarker lässt sich nach den bisher vorliegenden Untersuchungen noch nicht endgültig beurteilen. In einer Studie wurde anti-SOX1 auch bei 18 % der Patienten gefunden, die zwar eine neurologische Symptomatik boten, bei denen aber kein Tumor nachgewiesen werden konnte (5). Auch AGNA wurden bei nicht paraneoplastischen Neuropathien beschrieben (1). Wie unten gezeigt, müssen bei diesen Bewertungen auch methodische Probleme berücksichtigt werden (geringe Serumverdünnungen, hohe Antigenkonzentrationen).



SOX1-Autoantikörper



Da die Gene der SOX-B-Gruppe (SOX1, SOX2, SOX3, SOX21) im Bereich der HMG-Boxen eine Homologie von etwa 90 % aufweisen, finden sich bei über 40 % der SCLC-Patienten kreuzreagierende Antikörper, die sowohl mit SOX1 als auch mit SOX2, SOX3 oder SOX21 reagierten (2, 4, 5, 6). Da anti-SOX2 und anti-SOX3 immer gemeinsam mit anti-SOX1 vorlagen, anti-SOX1 aber auch solitär vorkam, wurde vermutet, dass das SOX1-Protein das Hauptantigen der Gruppe darstellt. Die Antikörperbildung gegenüber den verschiedenen Antigenen variiert von Patient zu Patient, sie ist möglicherweise auch von der Stärke der Antigenexpression in den individuellen Tumoren abhängig.



SOX1-Autoantikörper

Nachweismethoden Anfänglich wurden die Antikörper in Form von AGNA (1, 7) mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenz (IIFT) an Kryostatschnitten von Primaten- und Nagercerebellum nachgewiesen (Abbildung 1). Nach der Identifizierung des Antigens SOX1 (3) erfolgte der Nachweis mit rekombinanten Antigenen, zuerst in Form von Plaque-Assays (3), später mit rekombinatem SOX1 in Form von Elisa (4, 5) Westernbot (5) und line blot (Abbildung 3). Der immunhistologische Nachweis (AGNA) und die anderen Methoden liefern nicht immer deckungsgleiche Resultate (5).

Wie eigene Untersuchungen zeigen (Abbildung 3) lassen sich bei einer Vielzahl gesunder Blutspender Antikörper gegen SOX1 in geringen Konzentrationen nachweisen, sofern hohe Antigenkonzentrationen und niedrige Serumverdünnungen (1: 100) eingesetzt werden. Der Test ist somit prima vista wenig spezifisch. Die Spezifität des Tests lässt sich allerdings beträchtlich steigern, wenn höhere Serumverdünnungen (1 : 1.000) und geringere Antigenkonzentrationen verwendet werden. Die Sensitivität des Tests wird hierdurch bei tumorassoziierten Antikörper nicht wesentlich eingeschränkt. Je nach Testdesign ist jedoch damit zu rechnen, dass auch bei gesunden, tumorfreien Personen mit 5 - 10 % falsch positiven Resultaten zu rechnen ist. Es empfiehlt sich jedenfalls positive Seren in Verdünnungsreihen nachzuuntersuchen, um die Antikörperkonzentration abzuschätzen. Nur positive Resultate mit hohen Antikörpertitern sind für klinische Überlegungen geeignet.

Literatur

1. Graus F et al: Anti-glia nuclear antibody: Marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes. J Neuroimmunol (2005); 165: 166 - 171 (PMID: [15949849](#)).
2. Güre AO et al.: Serological identification of embryonic neural proteins as highly immunogenic tumor antigens in small cell lung cancer. Proc Natl Acad Sci (2000); 97: 4198 - 4203 (PMID: [10760287](#)).
3. Sabater L et al.: SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology (2008); 70: 924 - 928 (PMID: [18032743](#)).
4. Titulaer MJ et al.: SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. J Clin Oncol (2009); 27: 4260 - 4267 (PMID: [19667272](#)).
5. Tschernatsch M et al.: Anti-SOX1 antibodies in patients with paraneoplastic and non-paraneoplastic neuropathy. J Neuroimmunol (2010); 226:177 - 180 (PMID: [20701982](#)).
6. Vural B et al.: Frequency of SOX group B (SOX1, 2, 3) and ZIC2 antibodies in Turkish patients with small cell lung carcinoma and their correlation with clinical parameters. Cancer (2005); 103: 2575 - 2583 (PMID: [15880380](#)).
7. Zuliani L, Saiz A, Tavolato B, Giometto B, Vincent A, Graus F: Paraneoplastic limbic encephalitis associated with potassium channel antibodies: value of anti-glia nuclear antibodies (AGNA) to identify the tumour. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2007); 78: 204 - 205 (PMID: [17229755](#)).