



SAE-Autoantikörper (SUMO-Aktivierungsenzym E1)

Akronyme	SAE (S umo- A ktivierungs- E nzym), SUMO (s mall u biquitin related m odifier), SAE1, SAE2 (Untereinheiten des S UMO- A ktivierungsenzyms E1)
Synonym	SUMO-Aktivierungsenzym E1-Autoantikörper
Indikationen	► Dermatomyositis. Bei negativem ANA-IIFT ist die Bestimmung der Antikörper in der Regel nicht indiziert.
Siehe auch	► Autoantikörper bei idiopathischen entzündlichen Myopathien

Autoantikörper gegen das SUMO-Aktivierungsenzym E1 (anti-SAE) wurden erstmals bei zwei Patienten mit Dermatomyositis mittels der Immunopräzipitation von ³⁵S-Methionin-markierten Proteinen aus Kulturzellen nachgewiesen. Die Antikörper präzipitierten je zwei Proteine von 40 und 90 kDa, die massenspektroskopisch als Untereinheiten des SUMO-Aktivierungsenzyms E1 identifiziert wurden (Betteridge et al. 2007).

Antigen Das heterodimere SUMO-Aktivierungsenzym E1 (SAE) besteht aus zwei eng miteinander verbundenen Untereinheiten SAE1 (Aos1; M, 38,4 kDa) und SAE2 (Uba2; M, 71,2 kDa). Sie lassen sich immunhistologisch im Zellkern unter Aussparung der Nukleoli nachweisen (Desterro et al. 1999; Gong et al. 1999). Humanes SUMO1 (101 Aminosäuren; Mr 11,6 kDa) dient der posttranslationalen Modifizierung und Kennzeichnung (Sumoylierung) von Zielproteinen, und zwar nicht nur für deren Abbau in Proteasomen, sondern auch zur Kennzeichnung für andere biologische Prozesse (nukleärer Transport, Regulierung von Transkription oder Apoptose u. a.). Das SUMO1-Aktivierungsenzym ist für die Ligation von SUMO1 an die Zielproteine essenziell. Diese Ligation erfolgt über mehrere Zwischenschritte. SUMO1 wird am C-Terminus durch Sentrinspezifische Proteasen (aSENP) um vier Aminosäurereste verkürzt und dann kovalent mittels einer Thioesterbindung an die SAE2-Untereinheit des SUMO-Aktivierungsenzyms E1 gebunden. Danach erfolgt die Übertragung auf das nachgeschaltete Enzym E2, welches SUMO1 an einen spezifischen Lysinrest des Zielproteins bindet, ein Vorgang der durch ein drittes Protein, SUMO E3 noch verstärkt wird (Sarge und Park-Sarge 2009; Wang et al. 2009).

Autoantikörper Die gegen das SUMO-Aktivierungsenzym E1 (SAE) gerichteten Autoantikörper präzipitieren simultan die beiden Enzymuntereinheiten SAE1 und SAE2. Die Lage der immunreaktiven Epitope auf den Untereinheiten wurde noch nicht beschrieben. Da mit einem rekombinanten SAE1-Protein bei japanischen Patienten (Muro et al. 2013) anti-SAE nachgewiesen wurden, scheint zumindest diese Untereinheit immunreaktive Epitope für Antikörper zu besitzen. Aufgrund der bisher angewandten Nachweisverfahren kann man davon ausgehen, dass die Autoantikörper der Immunglobulinklasse IgG angehören. Im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, HEp-2-Zellen) zeigen sie ein fein gesprenkeltes nukleäres Fluoreszenzmuster (Titer 1 : 160 - 1 : 2.560) unter Aussparung der Nukleoli. Vereinzelt fand sich auch eine zusätzliche Fluoreszenz des Zytoplasmas (Betteridge et al. 2009; Muro et al. 2013; Fujimoto et al. 2013). Da einige der anti-SAE positiven Seren weitere, bisher noch nicht bekannte Proteine präzipitierten (Betteridge et al. 2009), kann davon ausgegangen werden, dass anti-SAE auch zusammen mit anderen Antikörpern auftreten können. Bisher wurden in Einzelfällen Assoziationen von anti-SAE mit anti-Mi-2 (Tarricone et al. 2012) und anti-SS-A/Ro-52 (Fujimoto et al. 2013) gefunden.

Prävalenz Die Prävalenz von anti-SAE wurde bisher von vier Arbeitsgruppen an insgesamt 1024 Myositis-Patienten (Tabelle 1) und einer entsprechend großen Anzahl von Kontrollpersonen ermittelt. Übereinstimmend zeigte sich, dass anti-SAE, mit Ausnahme von insgesamt zwei Patienten mit juveniler Dermatomyositis (Betteridge et al. 2011; Fujimoto et al. 2013) nur bei adulten Patienten mit Dermatomyositis und nicht bei Patienten mit Polymyositis auftraten. Die Prävalenz bei



SAE-Autoantikörper (SUMO-Aktivierungsenzym E1)

Japanern ist deutlich niedriger als bei Europäern. Anti-SAE fanden sich weder bei gesunden Kontrollpersonen noch bei den in Tabelle 1 aufgeführten Krankheitskontrollen (Betteridge et al. 2009; Tarricone et al. 2012; Fujimoto et al. 2013). Nach den bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen kann man davon ausgehen, dass die Antikörper gegen SAE, ebenso wie die auch gegen nukleäre Antigene gerichteten anti-Mi-2 und anti-TIF1- γ (transcriptional intermediary factor 1 γ , anti-p-155/p-140), einen spezifischen Marker für die Dermatomyositis darstellen.

Tabelle 1 Prävalenz von anti-SAE (anti-SUMO-Aktivierungsenzym E1) bei europäischen und japanischen Patienten mit entzündlichen idiopathischen Myopathien. Bei der Dermatomyositis beziehen sich die % Angaben auf die Anzahl der erwachsenen Patienten.

Population	gesamt	Dermatomyositis			Polymyositis			Autoren
		n	pos	%	n	pos	%	
England	496 ^{*1}	131	11	8,4	135	0	0	Betteridge et al. 2009
Italien	213 ^{*2}	87	5	6,7	43	0	0	Tarricone et al. 2012
Japan	110 ^{*3}	110	2	2,1	-	-	-	Muro et al. 2013
Japan	1183 ^{*4}	456	7	1,5	62	0	0	Fujimoto et al. 2013

^{*1} einschließlich 11 Patienten mit Myositis-Overlap-Syndrom, Kontrollen: 150 SSC, 40 SLE, 40 Gesunde

^{*2} einschließlich 12 Patienten mit juveniler DM, Kontrollen: 22 SLE, 10 RA, 9 PsA, 7 SS, 3 SCC, 1 UCTD, 1 MCTD, 30 Gesunde

^{*3} einschließlich 13 Patienten mit juveniler DM

^{*4} einschließlich 11 Patienten mit juveniler DM, Kontrollen: 108 SLE, 433 SSC, 124 ILD

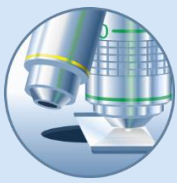
SSC: Systemische Sklerodermie, SLE: Systemischer Lupus erythematodes, RA: Rheumatoide Arthritis, PsA: Psoriasis-Arthritis; UCTD: nicht definierte Kollagenose, MCTD: Mischkollagenose, DM: Dermatomyositis, ILD: Interstitielle Lungenerkrankungen

Klinik

Bezüglich der bei anti-SAE positiven Patienten auftretenden Symptome, sind die vier Studien nicht in allen Punkten konkordant. Einhellig ist die Aussage, dass sich in der Regel keine statistisch signifikanten Unterschiede der Symptomatik bei anti-SAE positiver und anti-SAE negativer Dermatomyositis ausmachen lassen.

Bei europäischen Patienten wird einmal das häufigere Auftreten von periungualen Erythemen, Fieber, Gewichtsverlust, Dysphagie und die Progression der Myositis hervorgehoben (Betteridge et al. 2009), das andere Mal eine hohe Frequenz Gottron'scher Zeichen, abgesehen von dem häufigeren Auftreten von periungualen Erythemen, das geringere Auftreten von Dysphagie und myositischen Symptome betont (Tarricone et al. 2012). Das Auftreten von Karzinomen (Betteridge et al. 2009; Muro et al. 2013) und interstitiellen Lungenläsionen ist selten. Als genetische Risikofaktoren wurden HLA-DRB1*04, HLA-DQB1*03 und HLA-DQA1*03 ermittelt (Betteridge et al. 2009).

Bei den japanischen Patienten fanden sich in der Mehrzahl die gleichen Manifestationen in gleicher Häufigkeit wie bei Europäern. Eingangssymptome waren häufig Hautmanifestationen, gefolgt von Myositiden und einer hohen Rate von systemischen Manifestationen. Auffällig häufig waren interstitielle Lungenläsionen. Bei der kleinen Zahl von anti-SAE positiven Patienten lassen sich in dieser Hinsicht aber noch keine grundsätzlichen Rückschlüsse ziehen.



SAE-Autoantikörper (SUMO-Aktivierungsenzym E1)

Immunpathologie Die Ursache der Autoantikörperentstehung ist nicht bekannt. Auffallend ist, dass viele der mit Dermatomyositis assoziierten Antikörper sich gegen nukleäre Antigene (z. B. Mi-2, TIF1- γ , SAE, oder NXP2) richten. Unklar ist auch, ob die Autoantikörper nur ein Epiphänomen der Erkrankung darstellen oder ob sie ursächlich an deren Entstehung beteiligt sind. Da sie sich gegen intrazelluläre Antigene richten, sind sie für diese in erster Linie auch nicht akzessibel, sodass es fraglich bleibt, ob sie durch eine Störung der Sumoylierung pathologische Bedeutung erlangen.

Nachweismethoden Immunpräzipitation mit ^{35}S -Methionin-markierten Proteinextrakten aus K562-Zellen (Betteridge et al. 2007), Immunpräzipitation nicht markierter Jurkat-Zellextrakte (Tarricone et al. 2012), Elisa mit kommerziellem rekombinantem Protein und Immunpräzipitation (Muro et al. 2013). Da es sich um Antikörper gegen ein im Zellkern gelegenes Enzym handelt, ist in der Regel auch mit einem positiven ANA-IIFT zu rechnen.

Literatur Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N: Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis. *Arthritis Rheum* (2007); 56(9): 3.132 - 3.137 (PMID: [17763420](#)).

Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H, North J, Ollier WE, Cooper RG, McHugh NJ: UK Adult Onset Myositis Immunogenetic Collaboration. Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis. *Ann Rheum Dis* (2009); 68(10): 1.621 -1.625 (PMID: [18930994](#)).

Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ: Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther* (2011); 13(2): 209 (PMID: [21457520](#)).

Desterro JM, Rodriguez MS, Kemp GD, Hay RT: Identification of the enzyme required for activation of the small ubiquitin-like protein SUMO-1. *J Biol Chem* (1999); 274:10.618 - 10.624 (PMID: [10187858](#)).

Fujimoto M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Asano Y, Ogawa F, Yamaoka T, Fujikawa K, Tsukada T, Sato K, Echigo T, Hasegawa M, Takehara K: Autoantibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzymes in Japanese patients with dermatomyositis: comparison with a UK Caucasian cohort. *Ann Rheum Dis* (2013); 72(1): 151 - 153 (PMID: [22843487](#)).

Gong L, Li B, Millas S, Yeh ET: Molecular cloning and characterization of human AOS1 and UBA2 components of the sentrinactivating enzyme complex. *FEBS J* (1999); 448:185 -189 (PMID: [10217437](#)).

Muro Y, Sugiura K, Akiyama M: Low prevalence of anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibodies in dermatomyositis patients. *Autoimmunity* (2013); 46(4): 279 - 284 (PMID: [23215730](#)).

Sarge KD, Park-Sarge OK: Sumoylation and human disease pathogenesis. *Trends Biochem Sci* (2009); 34(4): 200 - 205 (PMID: [19282183](#)).

Tarricone E, Ghirardello A, Rampudda M, Bassi N, Punzi L, Doria A: Anti-SAE antibodies in autoimmune myositis: identification by unlabelled protein immunoprecipitation in an Italian patient cohort. *J Immunol Methods* (2012); 384(1-2): 128 - 134 (PMID: [22884621](#)).

Wang J, Lee B, Cai S, Fukui L, Hu W, Chen Y: Conformational transition associated with E1-E2 interaction in small ubiquitin-like modifications. *J Biol Chem* (2009); 284(30): 20.340 - 20.348 (PMID: [19443651](#)).