



## Titin-Autoantikörper

<b>Testparameter</b>	anti-Titin-IgG anti-Titin-IgA anti-Titin-IgM
<b>Material</b>	<b>Serum</b> , <u>EDTA-</u> oder <u>Heparin-Plasma</u> , 1 mL
<b>Referenzbereich</b>	1: < 100 (negativ)
<b>Methode</b>	<u>WB</u> , <u>RIP</u>
<b>Qualitätskontrolle</b>	<u>Zertifikat</u>
<b>Siehe auch</b>	▶ <u>Autoantikörper</u> (Übersicht) ▶ <u>Autoantikörper-Tabelle - Neurologische Erkrankungen</u> (Laborinformation 2008)
<b>Anforderungsschein</b>	<u>Download</u> und <u>Analysenposition</u> (Autoantikörper) <u>Download</u> und <u>Analysenposition</u> (Neurologische Erkrankungen)
<b>Auskünfte</b>	<u>Immunpathologie</u>
<b>Analysenkosten</b>	EBM, GOÄ

- Indikationen**
- ▶ V. a. Thymom bei Myasthenia gravis, Spätmanifestation oder schwere Verlaufsform einer MG. Myasthenia gravis In Verbindung mit Thymom, jedoch nicht bei Patienten mit spät einsetzender Myasthenie ohne Thymom. In diesen Fällen sind Titinantikörper ebenso häufig wie bei Patienten mit Thymom. Bestimmung der Titinantikörper zur Prädiktion von Thymomen nur sinnvoll bei Patienten unter 60 Jahren.
  - ▶ Siehe auch Interferon- $\alpha$ -Antikörper, Penicillamin-Therapie

**Immunpathologie**

Titin (Connectin; M<sub>r</sub> 2.993 kDa; Chromosom 2q31.2) ist das größte bisher bekannte aus einer Peptidkette (etwa 27.000 Aminosäureresten, aa) aufgebaute Protein, das im Herz- und Skelettmuskel vorkommt (möglicherweise auch ein chromosomales Protein). Ein einzelnes Titinmolekül erstreckt sich über die Hälfte eines Sarkomers von der Z-Scheibe durch die I- und halbe A-Bande bis zur M-Linie (Länge > 1  $\mu$ m). Titin spielt eine wichtige Rolle bei der kontrollierten Integration zahlreicher Moleküle in den makromolekularen Sarkomerkomplex während der Differenzierung der Myozyten sowie bei der Strukturhaltung und Funktion der reifen Muskelzelle. Das Molekül ist in mehrere funktionelle und strukturelle Domänen unterteilt, die in den verschiedenen Zonen des Sarkomers spezifische Aufgaben erfüllen.

Etwa 90 % des Titins setzen sich aus 244 - 297 repetitiven Sequenzmodulen zusammen, die aus zwei verschiedenen etwa 100 aa großen Motiven bestehen. Es handelt sich um 112 - 165 Immunglobulin (Ig)-ähnliche und um 132 Fibronectin III (FNIII)-ähnliche Domänen. Durch differentiell Spleißen wird die Anzahl der repetitiven Elemente variiert. Titin besitzt im Bereich der I-Bande (Actin-Zone) einen freien elastischen Anteil mit der Funktion eines federähnlichen kontraktilel Elementes, das sich bei Dehnung des Sarkomers anspannt. Der in der Z-Scheibe verankerte Anteil des Titins besteht aus 45 aa großen repetitiven Sequenzmotiven, den Z-Repetitionen, die mit Ig-Domänen und nicht repetitiven Sequenzmotiven alternieren. Die Anzahl der differentiell gespleißten Repetitionen korreliert mit der vom Fasertyp abhängigen Dicke der Z-Scheiben. Der in der I-Bande gelegene Titinanteil besteht aus einer variablen, vom Fasertyp abhängigen Anzahl von Ig-Domänen (37 im Herzmuskel, etwa 90 im M. soleus). Hinzu kommen auch eigenständige Sequenzmotive von denen das Größte besonders reich an Pro (P)-Glu (E)- Val (V)- und Lys (K) ist. Die Länge dieser PEVK-Domäne variiert ebenfalls mit dem Fasertyp (163 aa im Herzmuskel, 1.000 - 2.200 aa im Skelettmuskel) und korreliert mit der Elasti-



## Titin-Autoantikörper

zität der Muskelfaser. Wird Titin bzw. der Muskel gedehnt, entfaltet sich die PEVK-Domäne. Eine eigenständige N2-B-Domäne im I-Band-Bereich besitzt nur der Herzmuskel.

Eine komplexe Domänenarchitektur besteht an der Übergangszone vom I- zum A-Band. Hier liegt das immunogene Hauptepitop (main immunogenic region, MIR) des Titins, gegen das sich nicht nur die beim Menschen auftretenden Titin-Autoantikörper, sondern auch die meisten der durch Immunisierung mit Titin erhaltenen tierischen Antikörper richten. Bemerkenswert ist, dass die Sequenzen der hier liegenden Ig- und FNIII-Module sich nicht wesentlich von denen im restlichen Titinmolekül unterscheiden. Das etwa 30 kDa große MIR-Sequenzmotiv wird auch als MG (Myasthenia gravis)-Titin 30 kDa (MGT-30) bezeichnet. Titin-Antikörper von Myasthenie-Patienten zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest ein typisches Fluoreszenzmuster an den Enden der A-Banden. Autoantikörper gegen weitere Epitope des Moleküls können ebenfalls vorkommen. Bei 40 % der MG-Patienten finden sich Antikörper gegen repetitive Ig-Domänen in dem N-terminalen Bereich des I-Bandsegments. Da diese Repetitionen im Herzmuskel in geringerer Zahl vorkommen, ist hier das Fluoreszenzbild entsprechend schwächer.

Der im Bereich der A-Bande gelegene Titinanteil besteht aus regelmäßig angeordneten Serien von Ig- und FNIII-Domänen. Titin, das in diesem Bereich fest mit dem dicken Filament (Myosin-Zone) verankert ist, reguliert hier wahrscheinlich die Lage von Myosin und anderen Sarkomerproteinen. Es fixiert die dicken Filamente in richtiger Reihenfolge im Zentrum des Sarkomers und ermöglicht so das ineinander gleiten der dicken und dünnen Filamente bei der Muskelkontraktion. Der in der M-Linie liegende C-terminale Titinanteil (200 kDa) besitzt eine Serin / Tyrosinkinaseaktivität (myosin light chain kinase (MLCK)-Domäne; Titinkinase), die das Muskelprotein Telethonin bei der Differenzierung der Myozyten aktivieren kann.

Die Ursache der Entstehung von Titin-Antikörpern ist noch ungeklärt. Da Titin-Antikörper nie bei Zuständen nach einer Schädigung der Muskulatur wie Infarkten, Myositis oder anderen Traumata entstehen, wurde diskutiert, ob nicht eine durch die Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper ausgelöste Muskelschädigung zur Expression von Titin-Antigenen führt und damit die Autoantikörperbildung auslöst. Da Titin-Antikörper häufig bei Patienten mit Thymomen auftreten, wurde vermutet, dass autoreaktive T-Zellen in der pathologischen Mikroumgebung der Thymome entstehen. Titin-Antikörper aus B-Zellklonen von Thymomen zeigten die gleiche Antigenpezifität wie die zirkulierenden Antikörper des Patienten. Die kodierenden Gene waren somatisch mutiert, was auf eine antigenstimulierte Autoimmunantwort hindeutet. Eine aktive Immunisierung gegen ektop exprimierte Muskelantigene auf neoplastischen Thymusepithelien könnte die Antikörperbildung in Gang setzen. Es wurden sowohl mRNA-Sequenzen der zentralen I-Band-Region von Titin (Ig-Domänen) und der MIR in Epithelien von Thymomen nachgewiesen als auch Titinepitope zusammen mit den kostimulierenden Molekülen LFA3 (Lymphozytenfunktion assoziiertes Antigen 3) und BB-1 (CD80) auf antigenpräsentierenden Zellen und T-Zellen in Thymomen gefunden. Da aber nur 30 - 50 % der Patienten mit Thymomen eine Myasthenia gravis mit Titin-Antikörpern entwickeln, sind wahrscheinlich auch genetische Faktoren für die Autoimmunisierung verantwortlich (GM-Phäno- und Allotypen, FcγRIIA-Subtypen, TNF-a- und TNF-b-Allele). Ob die Antikörper eine pathogene Bedeutung besitzen, ist nicht bekannt. Es wurde an eine mögliche Penetration der Zellmembran (Antikörper können in vitale Zellen gelangen), an eine Expression von Antigenen (Titin) auf Zellmembranen durch Zytokinstimulation oder eine Komplementaktivierung gedacht. AChR-Antikörper könnten Komplement aktivieren und dadurch die Expression von Titinfragmenten auf der Zellmembran auslösen. Titin-Antikörper könnten mit den exprimierten Antigenen reagieren und immunpathologische Reaktionen induzieren.

### Vorkommen

Autoantikörper gegen Titin werden in der Regel nur bei Patienten mit Myasthenia gravis (MG) und immer zusammen mit Antikörpern gegen Acetylcholinrezeptoren angetroffen. Berichte



## Titin-Autoantikörper

über Titin-Antikörper bei anderen Erkrankungen sind äußerst selten. In einer Studie wurden bei 96 Kontrollen mit verschiedenen anderen neurologischen Erkrankungen bei 3 Patienten (Polyomyositis, mitochondriale Myopathie, chronisches Ermüdungssyndrom) Titin-Antikörper nachgewiesen. In einer anderen Studie mit 398 MG-Patienten fanden sich einmal Titin-Antikörper ohne konkomitierende AChR-Antikörper. Bei den 237 (neurologischen und gesunden) Kontrollen konnten mittels Radioimmunopräzipitation (einem in der Regel an Sensitivität, Spezifität und Präzision dem Elisa überlegenen Assay) keine Titin-Antikörper nachgewiesen werden. In der Mehrzahl der Publikationen wird darauf hingewiesen, dass Titin-Autoantikörper mit einem positiven AChR-Antikörper-Test vergesellschaftet sind. Das Auftreten von Titin-Antikörpern nach Penicillamin-Therapie oder Knochenmarks-Transplantationen (Graft-versus-host-Reaktion) wurde erwähnt.

Die Prävalenz der Titin-Antikörper bei allen Formen der Myasthenia gravis beträgt etwa 31 %, d. h. ihre Sensitivität ist gegenüber den AChR-Antikörpern wesentlich geringer. Die Spezifität für eine MG wird mit bis zu 95 %, der positive prädiktive Wert ( $PW_{\text{pos}}$ ) mit 95 %, der negative PW ( $PW_{\text{neg}}$ ) mit 46 % angegeben. Bei 7 - 15 % der Patienten besteht ein Thymom (MGT) und 68 - 95 % der MGT-Patienten entwickeln Titin-Autoantikörper, die daher als ein Markerantikörper für MGT-Patienten mit einer Spezifität von 97 %, einem  $PW_{\text{pos}}$  von 90 %, einem  $PW_{\text{neg}}$  von 91 % angesehen wurden.

Das Auftreten von Titin-Autoantikörpern hängt jedoch vom Alter der Patienten und von der Krankheitsform ab. Sie finden sich zwar nicht bei jungen Patienten mit einer Frühmanifestation der MG ohne Thymom, werden aber bei älteren Patienten auch bei Thymushyperplasien (5 %), Thymusatrophien (16 %), röntgenologisch unauffälligem Thymus oder bei thymektomierten MG-Patienten ohne Thymom (43 %) angetroffen. Sie sollen in diesen Fällen mit einer schwereren Verlaufsform der Erkrankung vergesellschaftet sein, eine Feststellung, die nicht von allen Autoren geteilt wird. Die Spezifität der Titin-Antikörper für Thymome ist zumindest für Patienten mit einer Spätmanifestation der MG gering. Die Bestimmung der Titin-Antikörper zur Diagnostik eines möglichen Thymoms ist daher nur bei Patienten unterhalb des 60. Lebensjahres sinnvoll.

Die Anwesenheit von Skelettmuskel- und / oder Titin-Autoantikörpern bei Patienten mit der Spätmanifestation einer Myasthenia gravis soll auch positiv mit einer Pyridostigmin-resistenten Muskelschwäche, einer Atrophie der Muskulatur sowie mit einer elektromyographisch oder bioptisch bestätigten Myopathie korreliert sein. Die Koexistenz von Myopathie und Myasthenie könnte die schwerere Verlaufsform erklären.