



„Shared Epitope“ in der Forschung

Der wichtigste genetische Risikofaktor für die Entstehung der rheumatoiden Arthritis (RA) ist das sogenannte „Shared Epitope“ (SE). Dies ist eine charakteristische Peptidsequenz an Position 70–74 in der β 1-Kette des humanen Leukozytenantigens DR (HLA-DR), bei dem es sich um ein Klasse II-Antigen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (Major Histocompatibility Complex, MHC) handelt. Das zugehörige Gen HLA-DRB1 liegt auf Chromosom 6. Neben der genetischen Risikoabschätzung für das Vorliegen bzw. Auftreten einer RA stellt das SE auch einen prognostischen Marker für den zu erwartenden Krankheitsverlauf der RA dar. Das Vorhandensein eines SE wird durch die Aminosäuresequenz RAA an den Positionen 72-74 in der β 1-Kette von HLA-DR definiert. Die SE-Sequenzen QKRAA, QRRAA, RRRRAA und DKRAA sind mit einem hohen Risiko für das Auftreten der RA sowie einem schweren Verlauf der Erkrankung assoziiert (high-risk-Allele). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer RA steigt dabei mit der Gendosis. So ist bei Patienten, die auf beiden Chromosomen ein High-Risk-Allel tragen, das Risiko für eine RA etwa 8-fach erhöht, während es bei heterozygoten Trägern nur etwa 2,5-fach ansteigt. Der Gendosis-Effekt gilt auch für die Prognose – Patienten, die zwei High-Risk-Allele tragen, haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit nur einem High-Risk-Allel. Bei DRRRAA, QARAA und DERAA handelt es sich hingegen um Peptidsequenzen, die mit einem geringen RA-Risiko in Verbindung gebracht oder sogar als protektiv beschrieben werden. Die protektive Wirkung ist jedoch nicht endgültig geklärt.

Die RA ist eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen und gleichzeitig die häufigste chronisch entzündliche Gelenkerkrankung. Sie betrifft ca. 1% der Weltbevölkerung, ca. 75% davon das weibliche Geschlecht. Charakteristisch ist eine Entzündung der Gelenkinnenhaut, die sich symmetrisch von den kleinen zu den größeren Gelenken hin ausbreitet und im Spätstadium zu irreversiblen Gelenkschäden führt. Zu den ersten Symptomen gehört eine schmerzhafte Schwellung der Fingergrundgelenke mit morgendlicher Gelenksteife. Je nach Schweregrad können extraartikuläre Manifestationen mit Befall der Haut, der Gefäße und der inneren Organe hinzukommen. Die RA führt somit – unzureichend behandelt – im Langzeitverlauf in der Regel zu einer signifikanten Verminderung der Lebensqualität. Die Morbidität und die Mortalität steigen an.

Mit dem EUROArray HLA-DRB1 Shared Epitope können alle relevanten SE-Peptidsequenzen (QKRAA, DKRAA, QRRRAA, RRRRAA, DRRRAA, QARAA, DERAA) unterschieden und gemeinsam mit den relevanten „nicht-SE“-Allelen nachgewiesen werden. So ist bezüglich des SE die Unterscheidung zwischen homozygoten und heterozygoten Merkmalsträgern möglich.

Literatur

1. Carrier N, et al. **The DERAA HLA-DR alleles in patients with early polyarthritis: protection against severe disease and lack of association with rheumatoid arthritis Autoantibodies.** Arthritis Rheum 60 (2009) 698-707.
2. du Montcel ST, et al. **New classification of HLA-DRB1 alleles supports the shared epitope hypothesis of rheumatoid arthritis susceptibility.** Arthritis Rheum 52 (2005) 1063-1068.
3. Gourraud PA, et al. **A new classification of HLA-DRB1 alleles differentiates predisposing and protective alleles for autoantibody production in rheumatoid arthritis.** Arthritis Res Ther 9 (2007) R27 1-8.
4. Khani-Hanjani A, et al. **Expression of QK/QR/RRRAA or DERAA motifs at the third hypervariable region of HLA-DRB1 and disease severity in rheumatoid arthritis.** J Rheumatol 29 (2002) 1358-1365.