



## Die Transglutaminase

Für viele Zöliakie-Betroffene ist das Wort Transglutaminase heutzutage ein bekannter Begriff. Tatsächlich stellt der IgA-Antikörper gegen die Gewebstransglutaminase einen der wichtigsten diagnostischen Parameter dar.

Es sind acht verschiedene Transglutaminasen beim Menschen beschrieben. Die Transglutaminase TG2, die **Gewebstransglutaminase**, spielt eine zentrale Rolle im Geschehen der Zöliakie. Dieterich und Schuppan konnten 1997 dieses Enzym als das Auto-Antigen der Zöliakie identifizieren. Das bedeutet, dass Zöliakiepatienten Antikörper gegen das körpereigene Eiweiß produzieren. Es ist mittlerweile bekannt, dass nicht das mit der Nahrung aufgenommene, native Gluten die Entzündung an der Darmschleimhaut auslöst. Erst durch die Veränderung, die die Gewebstransglutaminase am Gluten bewirkt, passt es exakt an die Rezeptoren der Immunzellen und löst somit die Zöliakie-typischen Entzündungsreaktionen aus (Bild oben). Die Höhe der Transglutaminase-Antikörper-Titer scheint mit dem Ausmaß der Schädigung der Dünndarmschleimhaut weitgehend zu korrelieren (Tursi et al. 2005). Somit stellen sie einen guten Indikator zur Überwachung der glutenfreien Ernährung dar.

Da die Transglutaminase eine solch zentrale Bedeutung im Krankheitsgeschehen der Zöliakie hat, ist sie nicht nur für wissenschaftliche Ansätze interessant, sondern auch für die Industrie. Das deutsche Biotechnologieunternehmen Zedira mit Sitz in Darmstadt setzt seinen Arbeitsschwerpunkt seit zehn Jahren auf die Transglutaminaseforschung. Während auf der einen Seite Diagnostika hergestellt und weiterentwickelt werden, beschäftigt sich das Unternehmen auch mit der Entwicklung eines Arzneimittels zur Behandlung der Zöliakie.

Da erst das durch die Transglutaminase veränderte Gluten den Entzündungsprozess in Gang setzt, liegt es nahe, hier einen möglichen Ansatzpunkt zur medikamentösen Therapie der Zöliakie zu sehen.

Zedira ist es bereits gelungen, bei einigen Substanzen, die als Wirkstoff in Frage kommen, im Reagenzglas und durch Untersuchung in Zellkulturen eine gute Verträglichkeit nachzuweisen. Das Unternehmen geht davon aus, dass im kommenden Jahr mit Studien am Menschen begonnen werden kann. Bevor ein Wirkstoff allerdings als Medikament tatsächlich eingesetzt werden kann, müssen klinische Studien zeigen, dass das therapeutische Konzept greift und der Wirkstoff keine ausgeprägten Nebenwirkungen verursacht.



Dr. Rose wurde der Almirall Hermal Förderpreis verliehen

kungen hervorruft. Abhängig vom Verlauf dieser Studien wäre allerdings frühestens in einigen Jahren mit einem verfügbaren Medikament zu rechnen.

Aber auch andere Transglutaminasen haben bei der Zöliakie und ihren Begleiterkrankungen ihre Bedeutung. Die Dermatitis herpetiformis Duhring gilt als die „Zöliakie der Haut“. Sie äußert sich durch einen extremen Juckreiz und Bläschen vorwiegend an den Streckseiten der großen Gelenke und am Gesäß. Diagnostisch beweisend ist vor allem der Nachweis von IgA-Ablagerungen in der Haut. Da sich bei nahezu allen Duhring-Betroffenen auch Veränderungen an der Dünndarmschleimhaut nachweisen lassen, wird im Blut meist auch nach den Transglutaminase-Antikörpern gesucht. Sárdy und Kollegen wiesen 2002 bei Duhring-Betroffenen zusätzlich zu Antikörpern gegen die Gewebstransglutaminase eine andere Gruppe an Transglutaminase-Antikörpern nach. Diese sind gegen die in der Haut befindliche Variante TG3 gerichtet, die epidermale Transglutaminase (eTG). In der Haut von Duhring-Patienten findet man die epidermale Transglutaminase an gleicher Stelle wie die IgA-Ablagerungen. Sie stellt das Autoantigen beim M. Duhring dar. Es zeigte sich in früheren Studien, dass bei den Duhring-Betroffenen das Ausmaß der Schleimhautschädigung mit der Höhe der epidermalen Transglutaminase-Antikörper gut übereinstimmt. Eine neue Studie an 52 Duhring-Patienten aus diesem Jahr, bei der der M. Duhring-Experte Dr. Christian Rose aus dem wissenschaftlichen Beirat der DZG federführend war, zeigte, dass Antikörper gegen eTG bei manchen Betroffenen der einzig nachweisbare Marker im Blut sein kann. Immerhin sieben von 38 neu diagnostizierten wiesen nur diese Antikörper auf. Unter der glutenfreien Ernährung bilden sich diese epidermalen Antikörper zurück, wenn sich dabei auch die Hautsymptome bessern. Bei vier der Patienten unter Diät bestanden noch Hautsymptome und erhöhte eTG-Antikörper. Dies zeigt, dass die eTG-Antikörper auch unter glutenfreier Ernährung gebildet werden und die Hautveränderungen hervorrufen können.

Auch wenn die Hautbiopsie mit dem Nachweis der Antikörperablagerungen noch den Goldstandard in der Diagnostik des M. Duhring darstellt, könnte ein spezifischer Antikörper-Test gegen die epider-

male Transglutaminase ohne Kreuzreaktion auf die Gewebstransglutaminase als Screening- und Verlaufsdiagnostikum dienlich sein. Für diese Arbeit wurde Herr Dr. Rose im letzten Monat mit dem Almirall Hermal Förderpreis 2009 ausgezeichnet.

Eine neue Entwicklung ist der Nachweis von Antikörpern gegen die Transglutaminase TG6, die neuronale Transglutaminase. Sie wurden kürzlich bei Patienten mit Glutenataxie gefunden, könnten aber auch bei anderen glutensensitiven neurologischen Symptomen vorkommen. Es scheint sich zu zeigen, dass sie auch der einzige Marker im Blut ohne Nachweis von Gewebstransglutaminase-Antikörpern sind.

Zusammenfassend weisen die Forschungsergebnisse in eine interessante Richtung. Die Zöliakie erschließt sich als eine glutensensitive oder gar gluteninduzierte Autoimmunerkrankung. Während die Zöliakie im klassischen Sinn auf die Schädigung des Darms beschränkt ist, muss man das Gesamtbild eher in einer systemischen Erkrankung sehen, die eben auch die Haut oder das Nervensystem betreffen kann. Auf die weitere Entschlüsselung der molekularen Mechanismen durch die Forscher dürfen wir sehr gespannt sein.

- Dr. med. Stephanie Baas  
Dr. Ralf Pasternack, Zedira Darmstadt, Dr. Christian Rose,  
Univ.-Hautklinik Lübeck



## Frau Dr. Baas antwortet

### Frau K.B. fragt an:

Ich las von einem Zusammenhang zwischen erhöhten Leberwerten und Zöliakie. (GammaGT, GOT, GPT) Müssten diese Werte sich bei langjähriger glutenfreier Ernährung normalisieren oder sind sie weiterhin typisch erhöht?

### Frau Dr. S. Baas antwortet:

Leberwerterhöhungen liegen bei bis zu 30% aller Zöliakiepatienten vor Diagnosestellung vor. Dabei sind meist die Werte GOT und GPT erhöht. Diese sollten sich, wenn Zöliakie-bedingt, im ersten Jahr nach der Ernährungsumstellung normalisieren. Bleiben sie weiter erhöht, sollte dringlich eine Abklärung weiterer Leber- und Gallenwegserkrankungen durch den Gastroenterologen erfolgen. Autoimmunerkrankungen an Leber und Gallenwegen treten gehäuft mit einer Zöliakie auf.