



Ri/Nova-1-Autoantikörper

Indikationen

- ▶ Bei Frauen mit akutem oder subakutem idiopathischen Opsoklonus-, Myoklonus-, Ataxie-Syndrom nach Ausschluss von Virusinfektionen oder Medikamenten-Intoxikationen. Ein positives Testergebnis begründet den Verdacht besonders auf ein Mammakarzinom, aber auch auf andere Karzinome. Es sollte eine intensive Tumorsuche veranlassen.

Siehe auch

- ▶ [Autoantikörper bei paraneoplastischen Neuropathien](#)

Immunpathologie

Antikörper gegen Neuronenkerne, die mit je einem 54 kDa (p54) und 80 kDa (p80) großen Neuronenkerprotein reagierten, wurden bei einer Frau mit paraneoplastischem Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (POMS) sowie bei zwei Frauen mit Rumpfataxien ohne Opsoklonus in Verbindung mit einem Mammakarzinom beschrieben. In Analogie zu den mit ANNA-1 (anti-HuD) bezeichneten und ebenfalls gegen Neuronenkerne gerichteten Antikörpern wurde die Antikörper einerseits ANNA-2 genannt (Hinweise zur Nomenklatur siehe [anti-neuronukleäre Antikörper](#)), andererseits aber auch nach den Initialen des Patientennamens mit anti-Ri bezeichnet. Die Aminosäuresequenz des kleineren Proteins (Ri p54) wurde aufgeklärt. Sein kodierendes Gen wurde wegen der Expression nicht nur in ventral gelegenen Neuronen des ZNS, sondern auch möglicherweise in den mit POMS assoziierten Karzinomen mit **Nova-1** (neurooncological ventral antigen 1) bezeichnet.

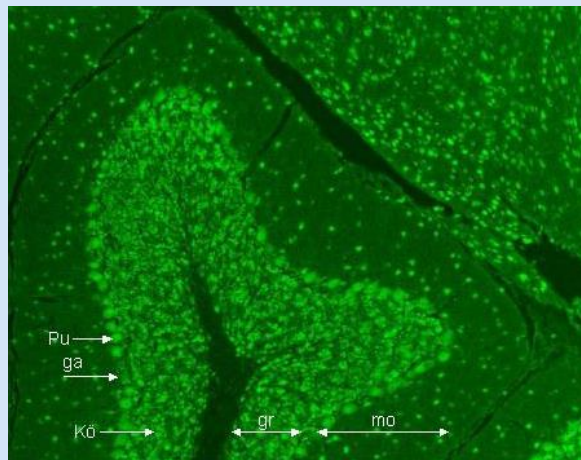


Abbildung 1

Autoantikörper gegen Neuronenkerne (Anti-Ri / Nova 1 - Spezifität)

Rattenkleinhirn nach Fixation durch Perfusion mit gepuffertem Paraformaldehyd.

Die Antikörper reagieren mit den Kernen der Neuronen im Stratum moleculare (mo), stratum ganglionare (ga) und stratum granulosum (gr).

5 μ Kryostatschnitt.

Gebundene Autoantikörper mit der PAP-Methode dargestellt. Aufnahme mit Falschfarben grün eingefärbt.

Aufnahme: H.-P. Seelig

Ri/Nova-1 wird in den Kernen und in geringerem Maße im Zytoplasma der Neuronen des zentralen Nervensystems, der Hypophyse und des Stratum ganglionare der Retina, nicht aber in den Neuronen des peripheren Nervensystems exprimiert. Ri/Nova-1 (M_r 52 kDa; Chromosom 14q12) besitzt drei KH-Domänen. Die KH Domäne ist eines der häufigsten RNA-Bindungsmotive in Proteinen, das erstmals in dem heterogenen nukleären Ribonukleoprotein (hnRNP) K-Protein entdeckt wurde. KH-Domänen umfassen etwa 70 Aminosäuren und besitzen eine charakteristische Anordnung hydrophober Aminosäuren, ein nicht variables Gly-x-x-Gly Segment und eine variable Region. Proteine mit KH-Domänen üben wichtige Funktionen bei der Translation, dem alternativen Spleißen der m-RNA und bei der Positionierung der m-RNA aus. Ri/Nova-1 besitzt 3 KH-Motive mit kurzen Verbindungen (50 aa) zwischen dem ersten und zweiten Motiv und einer längeren, zwischen zweitem und dritten Motiv (179 aa). Ri/Nova-1 bindet selektiv an einzelsträngige RNA an der Haarnadelschleife mit Bevorzugung von UCAU-reichen Sequenztetraden. Alle dahingehend untersuchten Ri/Nova-1 Autoantikörper reagierten mit der im C-Terminus gelegenen dritten KH-Domäne. Dieses Epitop entspricht der RNA-



Ri/Nova-1-Autoantikörper

bindenden Domäne, anti-Ri kann die RNA-Bindung hemmen. Die biologische Funktion von Ri/Nova-1 ist noch unbekannt. Es wird diskutiert, dass es an der posttranskriptionellen Regulation des RNA-Metabolismus (z. B. bei dem neuronenspezifischen Spleißen der prä-mRNA) beteiligt sein könnte.

Ri/Nova-1 wird auch in den Tumoren Antikörper-positiver Patienten exprimiert. Es wurde in Kernen von Lymphknotenmetastasen eines Mammakarzinoms, im Zytoplasma des Tumorgewebes eines Tubenkarzinoms, eines Blasenkarzinoms, in Ganglioneuroblastomen, zentralen Neurozytomen und Gangliomen sowie dysembryoplastischem neuroepithelialen Tumoren nachgewiesen. Die extraneuronale Expression des Antigens ist möglicherweise der entscheidende Schritt für die Aufhebung der Immuntoleranz gegenüber dem neuronalen Protein in deren Gefolge immunpathogene T- und B-Zellreaktionen zur Schädigung zentraler und peripherer Neuronen und zur Synthese antineuronaler Autoantikörper führen. Ob die Antikörper für die neurologischen Läsionen verantwortlich sind, ist fraglich.

Die gegen Ri/Nova-1 gerichteten Antikörper sind polyklonal und vom Isotyp IgG. Sie kommen sowohl im Serum als auch im Liquor cerebrospinalis in hohen Konzentrationen vor (Serumtiter mit verschiedenen Methoden bis $1 : > 1.000.000$, Liquortiter bis $1 : > 10.000$). Die Antikörper werden auch intrathekal synthetisiert, da bezogen auf den IgG-Gehalt, ihre Konzentration im Liquor in der Regel 3 bis 20-fach höher ist als im Serum. Titterschwankungen um 1 bis 2 Zehnerpotenzen wurden im Verlauf der Erkrankung gemessen. Es bestehen jedoch keine Korrelationen zwischen Antikörpertiter und Entwicklung oder Schweregrad der neurologischen Symptomatik.

Vorkommen

Ri/Nova-1-Autoantikörper werden insbesondere bei paraneoplastischen, neurologischen Syndromen in Verbindung mit Mammakarzinom (48 %), Lungenkarzinomen (auch Adenokarzinom der Lunge, 17 %), Tubenkarzinomen (6 %), sonstigen Karzinomen (Blasenkarzinom, Neuroendokrine Tumoren, 6 %) angetroffen. Die neurologischen Symptome werden durch Störungen des subcorticalen Motorsystems in Hirnstamm und Cerebellum ausgelöst. Der Opsoklonus ist das Leitsymptom bei 71 % der Patienten. Es handelt sich um eine Störung der sakkadischen Augenbewegungen, meist in Verbindung mit Myoklonus sowie Gang- und Rumpfataxien. Der prominente Opsoklonus und die stark ausgeprägte Rumpfataxie unterscheiden dieses Syndrom von anderen mit anti-onkoneuralen Antikörpern (anti-HuD, anti-Yo) einhergehenden paraneoplastischen Syndromen. Bei 30 % der Patienten bestehen eine Ataxie oder andere neurologische Symptome wie Myelopathie, Hirnstammenzephalitis (Kiefer- und Laryngospasmus), progressive Enzephalomyelitis, senso-motorische Neuropathie, Nystagmus, Schwindel, Dysästhesie, Vertigo, Nausea und Vomitus oder Lambert-Eaton Syndrom ähnliche Symptome. Alle genannten Symptome können auch zusammen mit dem Opsoklonus auftreten.

Die akute oder subakute neurologische Symptomatik kann sich innerhalb eines Zeitraums von einer Woche bis hin zu wenigen Monaten entwickeln. In der Hälfte der Fälle geht die neurologische Symptomatik der Diagnose des Karzinoms voraus. Bei etwa einem Drittel der Patienten bessern sich nach Tumorentfernung die neurologischen Symptome, eine vollständigen Remission bleibt jedoch aus, bei einem Drittel wird eine stationäre Phase erreicht, bei dem restlichen Drittel ist der Verlauf progredient. Ob durch die Entfernung des Karzinoms oder durch eine immunsuppressive Therapie die neurologischen Symptome tatsächlich beeinflusst werden ist ungewiss, da auch spontane Remissionen des POMS beobachtet wurden.

Es sollte bedacht werden, dass die Trias Autoantikörper, Karzinom und neurologische Symptomatik vielfach nicht in der beschriebenen Form auftritt. So fanden sich bei 3,8 % der Patientinnen mit Ovarialkarzinomen Ri/Nova-1-Autoantikörper (Titer von $1 : 400 - 1 : 200.000$) ohne neurologische Symptome (zweijährige Beobachtungszeit). Damit wäre die Prävalenz der antineuronalen Antikörper bei Ovarialkarzinom höher als die Prävalenz der neurologischen Symp-



Ri/Nova-1-Autoantikörper

tome. Andererseits können Opsoklonus- Myoklonus- Ataxie zusammen mit Ri/Nova-1-Autoantikörpern angetroffen werden, ohne dass ein Tumor nachgewiesen werden konnte.

Hinweis

Ein zweites zu Nova-1 homologes Protein Nova-2 (neuro-oncological ventral antigen 2; M_r 49 kDa; Chromosom 19q13.3) wurde 1997 beschrieben. Nova-2 ist zu 75 % mit Nova-1 identisch (492 aa). Die bei POMS auftretenden Autoantikörper können sich auch gegen dieses in Neuronen des zentralen Nervensystems exprimierte Protein richten.

Nachweismethoden

Der Nachweis der Antikörper im Serum, Plasma oder Liquor kann u. a. mittels Enzym-Immuno-Dot-Assay erfolgen.