



Zentromeren-Autoantikörper - Übersicht

Indikationen

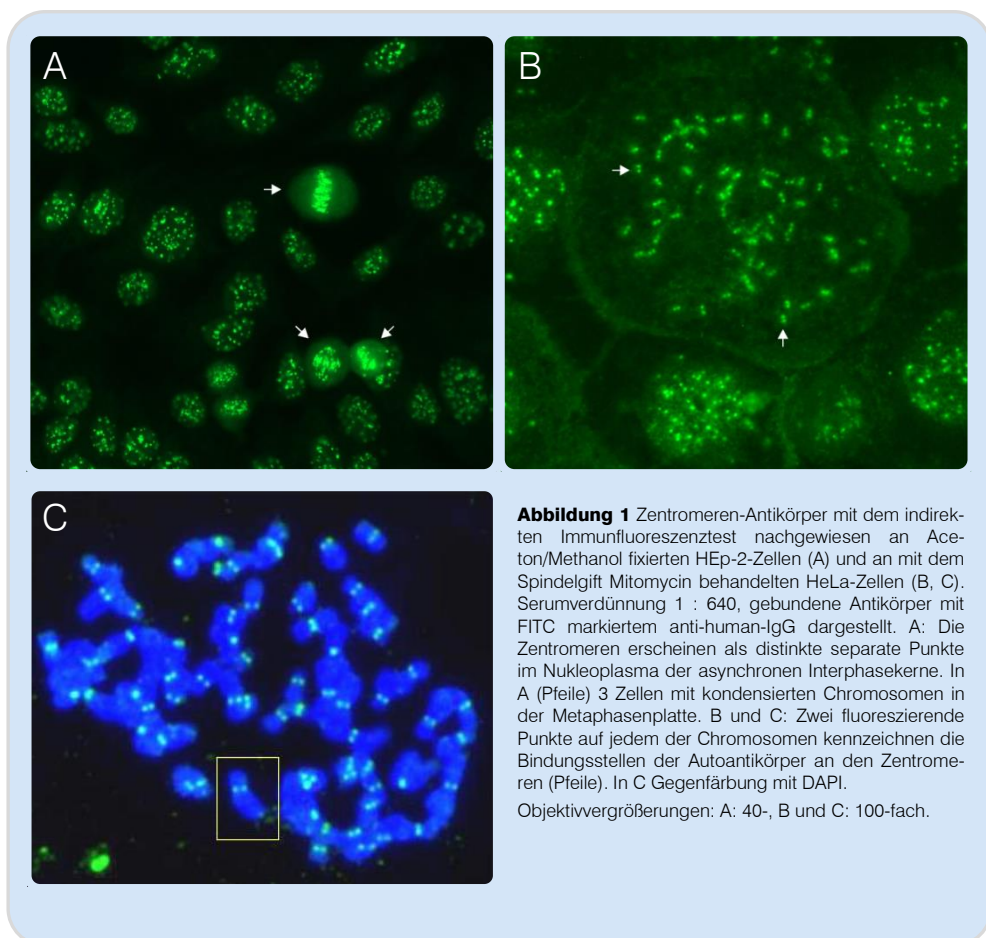
- ▶ CREST-Syndrom
- ▶ Systemische Sklerodermie (SSC)
- ▶ Primär biliäre Cirrhose (PBC)

Siehe auch

- ▶ [Autoantikörper bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen](#)
- ▶ [Autoantikörper bei Sklerodermie und CREST-Syndrom](#)
- ▶ [Autoantikörper bei Erkrankungen der Leber](#)

Übersicht

Autoantikörper gegen die Zentromeren wurden erstmals in Seren von Patienten mit CREST-Syndrom (Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Ösophagus Dysmotilität, Sclerodactylie, Teleangiektasien) nachgewiesen (Moroi et al. 1980). Bei Untersuchungen mit dem indirekten Immunfluoreszenztest fand sich in den Interphasenkernen der als Antigen eingesetzten HEp-2-Zellen eine Fluoreszenz eigenständiger, separater nukleoplasmatischer Granula und in mitotischen Zellen eine punktuelle Färbung der einzelnen in der Metaphasenplatte kondensierten Chromosomen (Abbildung 1). Bei Patienten mit CREST-Syndrom lag die Prävalenz der Zentromeren-Antikörper bei 96 %. Sie ließen sich ferner bei Patienten mit Raynaud-Phänomen (21 %), systemischem Lupus erythematodes (1,7 %), systemischer Sklerose (11,5 %) und Mischkollagenose (6,7 %) nachweisen (Fritzler et al. 1980; Tan et al. 1980).





Zentromeren-Autoantikörper - Übersicht

Tabelle 1 Antigenespezifitäten der mittels IIFT und/oder mit antigenspezifischen Methoden nachweisbaren humanen Autoantikörper gegen Zentromer-Proteine (CENP).

CENP-Proteine	% Anteil bei positivem IIFT	Vorkommen	MG	Literatur
● Zentromeren-IIFT (globaler Suchtest)		SSC, CREST, PBC, u. a.	nicht antigenspezifisch	
● CENP-A	70	SSC, CREST, PBC	18,0	3
● CENP-B	> 95	SSC, CREST, PBC	80,0	3
● CENP-C	85 - 80	SSC, CREST, PBC	61,5	3
● CENP-D	IgM, Kasuistik	CREST	50,0	5, 10
● CENP-E	43?	CREST	312,0	16
● CENP-F	nicht konstitutiv	Carcinome, Lymphome	367,0	15
● CENP-G	nicht konstitutiv	unbekannt	95,0	8
● CENP-H	40	pSS	28,4	9
● CENP-I	5,7	SSC, UCTD, PBC	86,7	7
● CENP-J	11,4	SSC	153,0	19
● CENP-K	unbekannt		31,6	
● CENP-L	unbekannt		38,9	
● CENP-M (Isoform I)	11,4	SSC	19,7	19
● CENP-N	unbekannt		39,5	
● CENP-O	8,6	SSC	32,9	17
● CENP-P	34,3	SSC, pSS, PBC, SLE, RA	33,5	19
● CENP-Q	28,6	SSC, pSS, PBC, SLE, RA	30,5	19
● CENP-R	unbekannt		20,1	
● CENP-S	unbekannt		15,8	
● CENP-T	11,4	SSC	60,4	18, 19
● CENP-U	unbekannt		47,5	
● CENP-V	nicht konstitutiv		29,9	
● CENP-W	unbekannt		10,0	
● CENP-X	unbekannt		8,9	
● Autoantigen p27	sehr selten	SSC, pSS, M. Hodgkin *	21,0	12

* Zuordnung als Zentromer-Protein fraglich, eigene Beobachtung bei M. Hodgkin

● Hauptantigen bei rheumatischen Erkrankungen. Formenkreis Sklerodermie, CREST, PBC

● Hinweisend auf rheumatische Erkrankungen

● Hinweisend auf Karzinome

● Keine Antikörper bekannt



Zentromeren-Autoantikörper - Übersicht

Die Zentromeren kennzeichnen den Bereich der primären Konstruktion der Metaphase-Chromosomen in dem die beiden Chromatiden bis zum Zeitpunkt der Mitose vereint bleiben. Erst zu Beginn der Anaphase werden die beiden Chromatiden in diesem Bereich getrennt.

Das Chromatin der Zentromer-Region ist dadurch gekennzeichnet, dass in zahlreichen Nucleosomen das Histon H3 durch ein modifiziertes H3-Molekül, das Zentromer-Protein CENP-A substituiert wurde (CENP: CENtromere Protein; Ernschaw und Rotfield 1985). An das in der Zentromer-Region lokalisierte CENP-A können sich weitere CENPs in Form eines Multiproteinkomplexes anlagern, welche die innere Schicht der Kinetochorplatte bilden (Abbildung 2). Es handelt sich um einen konstitutionellen Multiproteinkomplex (CCAN: constitutive centromere-associated network), der während des gesamten Zellzyklus an dem Zentromerenchromatin angelagert bleibt. Dieser wurde auch eingeteilt in einen nucleosomen-assoziierten Komplex (nucleosome associated complex, CENP-A-NAC) dem die Zentromer-Proteine CENP-A, CENP-C, CENP-H, CENP-M, CENP-N, CENP-U und CENP-T zugeordnet wurden, welche physikalisch näher an CENP-A liegen, sowie in den CENP-A-CAD- (nucleosome distal), einen Komplex, der von CENP-A räumlich weiter entfernt liegt und die Proteine CENP-I, CENP-K, CENP-L, CENP-O, CENP-P, CENP-Q, CENP-R, CENP-S, CENP-W- und CENP-X enthält. CENP-B interagiert aufgrund seiner DNA-Bindungsdomäne direkt mit 17-bp Sequenzen der α -Satelliten DNA der Zentromeren (sog. CENP-B-Box). Es spielt eine wesentliche Rolle bei der Ausbildung der Kinetochoren. CENP-B ist das häufigste Zielantigen der Zentromeren-Autoantikörper beim CREST-Syndrom und anderen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen.

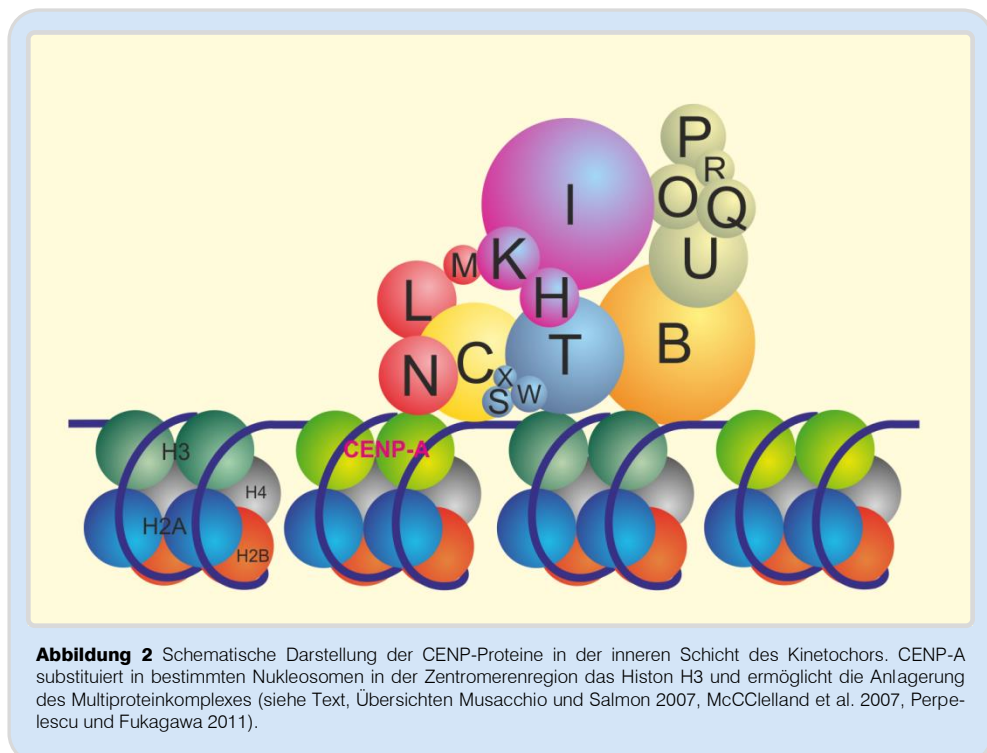


Abbildung 2 Schematische Darstellung der CENP-Proteine in der inneren Schicht des Kinetochors. CENP-A substituiert in bestimmten Nucleosomen in der Zentromerenregion das Histon H3 und ermöglicht die Anlagerung des Multiproteinkomplexes (siehe Text, Übersichten Musacchio und Salmon 2007, McClelland et al. 2007, Perplescu und Fukagawa 2011).

Diese konstitutionellen CENPs verbinden die innere Kinetochorplatte mit der äußeren Platte und den Mikrotubuli der Kernspindel, ihre Aufgabe besteht auch darin, die Komponenten der äußeren Schicht der Kinetochorplatte, das KMN-Netzwerk (KMN-network) mit den Komponenten KNL-1 sowie den Multiproteinkomplexen Mis 12 und Ndc80 zu rekrutieren.



Zentromeren-Autoantikörper - Übersicht

Außerhalb ist das Kinetochor von einer fibrösen Corona umgeben in der auch die Zentromer-Proteine CENP-E und CENP-F liegen, die ebenfalls autoantigene Eigenschaften aufweisen können (Rattner et al. 1996) aber nicht zu den konstitutionellen Proteinen gehören, da sie sich nur zeitweise während der Mitose mit dem Kinetochor assoziieren. Ein weiteres, fakultatives Zentromeren-Protein ist das CENP-V, bei dem bisher noch keine autoantigenen Eigenschaften festgestellt wurden.

Die anfänglichen Erkenntnisse über den komplexen molekularen Aufbau des Kinetochors und die daran beteiligten Proteine wurden durch die Verfügbarkeit humaner Autoantikörper gegen die Zentromeren nicht unerheblich gefördert. Inzwischen hat sich die Anzahl der bekannten, an der Mitose beteiligten Proteine erheblich erweitert. Es wurden 754 Proteine in Zentrosomen, Kinetochor und Mittelkörper identifiziert, von denen 123 im Kinetochor lokalisiert sind (Zheng et al. 2014). Parallel hierzu ist auch die Zahl der inzwischen bekannten Autoantikörper gegen CENP- und andere fakultative Zentromeren/Kinetochor-Proteine gestiegen. Zu den in Tabelle 1 angegebenen, für die Zentromerproteine (CENP) spezifischen Antikörpern kommen noch solche hinzu, die sich gegen Antigene richten, die nur passager mit dem Mitoseapparat assoziiert sind wie z. B. Survivin, INCENP (inner centromer protein). Sie werden an anderer Stelle berücksichtigt.

Die anfangs beschriebene Häufigkeitsverteilung der bei verschiedenen Erkrankungen anzutreffenden Autoantikörper gegen Zentromer-Proteine (ACA, anti-centromere autoantibodies, IIFT, Fritzler et al. 1985) gilt im Wesentlichen auch noch heute. Sie finden sich am häufigsten bei dem sogenannten CREST-Syndrom, seltener bei der systemischen Sklerose, bei dem primären Sjögren-Syndrom (< 5 %), dem systemischen Lupus erythematosus (2 - 11 %) und der rheumatoiden Arthritis (3 %). Sie sind ferner auch bei autoimmunen Hepatopathien wie der primäre biliäre Cirrhose (18 - 26 %; Bernstein et al. 1984; Gao et al. 2008) sowie gelegentlich bei malignen Tumoren zu finden, insbesondere solche Antikörper, die mit dem Zentromer-Protein CENP-F (siehe unten) reagieren. Gelegentlich werden sie auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen angetroffen, ohne dass ihnen hierbei eine wesentliche klinische oder diagnostische Bedeutung zukäme (siehe: anti-Zentromeren-IIFT).

Vorkommen CREST-Syndrom (70 - 90 %), progressive Sklerodermie (bis 20 %), Lupus erythematosus (bis 12 %), primär biliäre Zirrhose (bis 26 %). Anti-CENP-F wird gehäuft bei verschiedenen malignen Tumoren angetroffen.

Nachweismethoden Zum Nachweis der Antikörper im Serum oder Plasma werden neben dem indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT) vor allem der ELISA und Western Blot eingesetzt.

Sofern Antikörper gegen Zentromeren mit dem heute noch vielfach verwendeten IIFT-Suchtest an Kulturzellen mikroskopisch nachgewiesen werden, lassen sich keine Aussagen über ihre mögliche Antigen-spezifität machen, ausgenommen die durch ein charakteristisches Fluoreszenzmuster auszeichnenden Antikörper gegen CENP-F. Bei der Verwendung rekombinanter Zielantigene lässt sich die Antigen-spezifität der Antikörper ermitteln. In solchen Assays werden als Zielantigene vor allem rekombinante CENP-B, CENP-A und CENP-C oder Mischungen dieser Antigene eingesetzt, Antigene, gegen die sich auch der überwiegende Anteil der mit dem IIFT nachweisbaren Antikörper richtet. Eine weitere Differenzierung der Antikörperspezifitäten scheint nach den bisherigen Erkenntnissen für die Routinediagnostik keine wesentlichen Vorteile zu bringen. Nur in beschränktem Maße lassen sich aus der Antikörperspezifität Rückschlüsse auf den zugrunde liegenden Krankheitsprozess ziehen. Die Bestimmung der Subspezifitäten ist in der Regel klinisch nicht relevant, abgesehen von den sehr seltenen und daher meist übersehenen CENP-F-Autoantikörpern (Assoziation mit Karzinomen), deren Anwesenheit ein geübter Untersucher im Suchtest vermuten kann.



Zentromeren-Autoantikörper - Übersicht

Literatur

- 1 Bernstein RM, Neuberger JM, Bunn CC, Callender ME, Hughes GR, Williams R: Diversity of autoantibodies in primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis. *Clin Exp Immunol* (1984); 55(3): 553 - 560 (PMID: [6368058](#)).
- 2 McClelland SE, Borusu S, Amaro AC, Winter JR, Belwal M, McAinsh AD, Meraldi P: The CENP-A NAC/CAD kinetochore complex controls chromosome congression and spindle bipolarity. *EMBO J* (2007); 26(24): 5.033 - 5.047 (PMID: [18007590](#)).
- 3 Earnshaw WC, Rothfield N: Identification of a family of human centromere proteins using autoimmune sera from patients with scleroderma. *Chromosoma* (1985); 91(3-4): 313 - 321 (PMID: [2579778](#)).
- 4 Fritzler MJ, Kinsella TD: The CREST syndrome: a distinct serologic entity with anticentromere antibodies. *Am J Med* (1980); 69(4): 520 - 526 (PMID: [6968511](#)).
- 5 Ford AL, Kurien BT, Harley JB, Scofield RH: Anti-centromere autoantibody in a patient evolving from a lupus/Sjögren's overlap to the CREST variant of scleroderma. *J Rheumatol* (1998); 25(7): 1.419 - 1.424 (PMID: [9676778](#)).
- 6 Gao L, Tian X, Liu B, Zhang F: The value of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Med* (2008); 8(1): 9 - 15 (PMID: [18385935](#)).
- 7 Hamdouch K, Rodríguez C, Pérez-Venegas J, Rodríguez I, Astola A, Ortiz M, Yen TJ, Benani M, Valdivia MM: Anti-CENPI autoantibodies in scleroderma patients with features of autoimmune liver diseases. *Clin Chim Acta* (2011); 20; 412(23-24): 2.267 - 2.271 (PMID: [21888900](#)).
- 8 He D, Zeng C, Woods K, Zhong L, Turner D, Busch RK, Brinkley BR, Busch H: CENP-G: a new centromeric protein that is associated with the alpha-1 satellite DNA subfamily. *Chromosoma* (1998); 107(3): 189 - 197 (PMID: [9639657](#)).
- 9 Hsu TC, Chang CH, Lin MC, Liu ST, Yen TJ, Tsay GJ: Anti-CENP-H antibodies in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* (2006); 26(4): 298 - 303 (PMID: [15700116](#)).
- 10 Kingwell B, Rattner JB; Mammalian kinetochore/centromere composition: a 50 kDa antigen is present in the mammalian kinetochore/centromere. *Chromosoma* (1987); 95(6): 403 - 407 (PMID: [3315496](#)).
- 11 Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, Steigerwald J, Tan EM: Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. *Proc Natl Acad Sci* (1980); 77(3): 1.627 - 1.631 (PMID: [6966403](#)).
- 12 Muro Y, Yamada T, Himeno M, Sugimoto K: cDNA cloning of a novel autoantigen targeted by a minor subset of anti-centromere antibodies. *Clin Exp Immunol* (1998); 111(2): 372 - 376 (PMID: [9486406](#)).
- 13 Musacchio A, Salmon ED: The spindle-assembly checkpoint in space and time. *Nat Rev Mol Cell Biol* (2007); 8(5): 379 - 393 (PMID: [17426725](#)).
- 14 Perpelescu M, Fukagawa T: The ABCs of CENPs. *Chromosoma* (2011); 120(5): 425 - 446 (PMID: [21751032](#)).
- 15 Rattner JB, Rao A, Fritzler MJ, Valencia DW, Yen TJ: CENP-F is a .ca 400 kDa kinetochore protein that exhibits a cell-cycle dependent localization. *Cell Motil Cytoskeleton* (1993); 26(3): 214 - 226 (PMID: [79049029](#)).



Zentromeren-Autoantikörper - Übersicht

- 16 Rattner JB, Rees J, Arnett FC, Reveille JD, Goldstein R, Fritzler MJ: The centromere kinesin-like protein, CENP-E. An autoantigen in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* (1996); 39(8): 1.355 - 1.361 (PMID: [8702444](#)).
- 17 Saito A, Muro Y, Sugiura K, Ikeno M, Yoda K, Tomita Y: CENP-O, a protein localized at the centromere throughout the cell cycle, is a novel target antigen in systemic sclerosis. *J Rheumatol* (2009); 36(4): 781 - 786 (PMID: [19286853](#)).
- 18 Saito A, Muro Y, Sugiura K, Akiyama M: Low prevalence of autoantibodies to CENP-H, -I, -K, -L, -M, -N, -T and -U in a Japanese cohort of anti-centromere positive samples. *Immunopharmacol Immunotoxicol* (2013); 35(1): 57 - 63 (PMID: [23083211](#)).
- 19 Song G, Hu C, Zhu H, Wang L, Zhang F, Li Y, Wu L: New centromere autoantigens identified in systemic sclerosis using centromere protein microarrays. *J Rheumatol* (2013); 40(4): 461 - 468 (PMID: [23418382](#)).
- 20 Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C: Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum* (1980); 23(6): 617 - 625 (PMID: [6155920](#)).