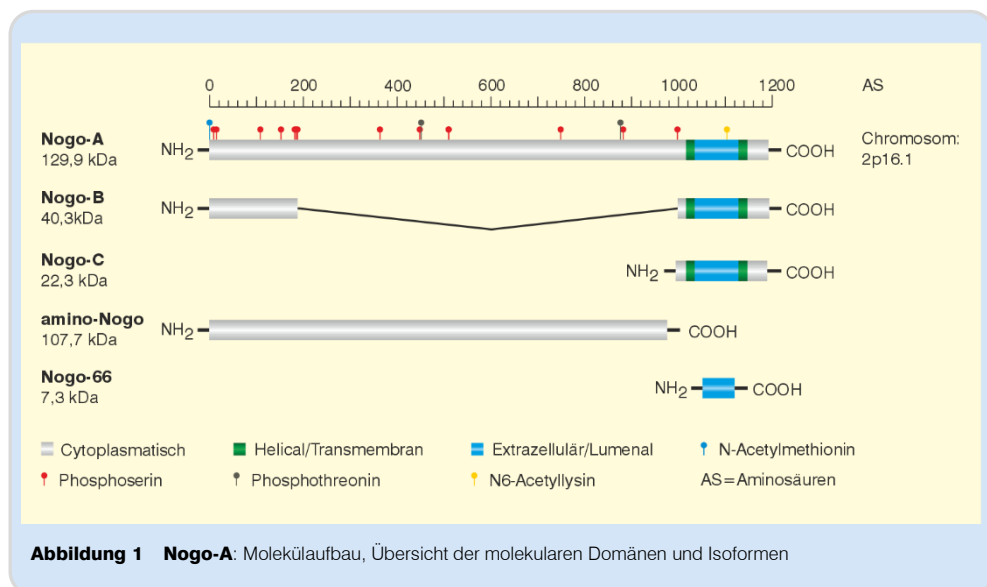




Nogo-A-Autoantikörper

Synonyma	Reticulon-4, RTN4; NI-250; Nogo-66
Indikationen	Wissenschaftliche Fragestellungen bei Multipler Sklerose (MS) und demyelinisierenden Neuroopathien. Kein spezifischer Marker für MS.
Prävalenz	MS, akute entzündliche und nicht entzündliche Neuroopathien, SLE, gesunde Personen
Antigen	Nogo-A ist ein 129.9 kDa großes Transmembranprotein, das vor allem in Oligodendrozyten exprimiert wird, aber auch in Fibroblasten, Neuronen der Spinalganglien, Makrophagen und Myoblasten vorkommt. Es existieren drei Isoformen: Nogo-A, -B und -C (Abbildung 1). Nogo-A besitzt zwei inhibitorische Domänen, das im N-Terminus gelegene Amino-Nogo sowie das C-terminale Nogo-66. Nogo-66 wird von zwei Transmembrandomänen flankiert, die das Molekül in der Membran der Oligodendrozyten verankern und dadurch die Ausbildung einer extrazellulären Domäne ermöglichen, die den drei Isoformen Nogo-A, -B und -C gemeinsam ist.



Das vom RTN4-Gen kodierte Nogo-A gehört der Reticulon-Familie an, Proteinen, die mit dem endoplasmatischen Retikulum assoziiert sind sowie an der neuroendokrinen Sekretion und dem Membrantransport in neuroendokrinen Zellen beteiligt sind. Durch seine Bindung an den auf den Axonen gelegenen Nogo-Rezeptor (NgR) wird das axonale Wachstum inhibiert. Nogo-A ist ein sehr effektiver Inhibitor des axonalen Wachstums im Zentralnervensystem. Zusammen mit anderen Myelin-assoziierten Inhibitor-Faktoren (MAIF) wie dem Myelin-assoziierten Glykoprotein (MAG) und dem Oligodendrozyten Myelin Glykoprotein (OMgp), welche die Differenzierung von OPC (oligodendrocyte progenitor cells) hemmen, fördert Nogo-A die Entwicklung eines nicht permissiven Umfeldes in Gehirn und Rückenmark. MAIF können die axonale Degeneration bei Modellen der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) potenzieren. Amino-Nogo ist ein Inhibitor des Neuritenwachstums, Nogo-66 ist an der Destruktion des Wachstumskegels beteiligt. Seine Bindung an den Nogo-Rezeptor/p75-Komplex auf Axonen induziert den Kollaps des Wachstumskegels und blockiert so das Neuriten-Wachstum.

Autoantikörper Im Tierexperiment scheint die mit monoklonalen Antikörpern induzierte Neutralisierung von Nogo-A bei pathologischen Prozessen wie EAE oder Traumata neuroprotektive Wirkungen auszuüben und die Regeneration zu unterstützen. Beim Menschen wurden Antikörper gegen Nogo-A (Amino-Nogo) vom Isotyp IgM vorwiegend bei jüngeren Patienten mit Multipler Sklerose, und akuten entzündlichen und nicht entzündlichen neurologischen Erkrankungen häufiger



Nogo-A-Autoantikörper

nachgewiesen als bei neurodegenerativen Erkrankungen, systemischen Entzündungen und gesunden Kontrollen (Tabelle 1). Auch eine intrathekale Synthese von anti-Nogo-A (IgG-Isotyp) wurde bei solchen Patienten häufiger angetroffen als bei solchen mit chronisch-progressiven Verlaufsformen (Reindl et al. 2003). Antikörper gegen Nogo-66 fanden sich gleich häufig bei gesunden Personen wie bei MS-Patienten und verschiedenen anderen neurologischen Erkrankungen (Onoue et al. 2007).

Tabelle 1 Krankheitsassoziationen bei Nogo-A Antikörpern

	Antikörper gegen [%]	
	Amino-Nogo (Reindl et al. 2003)	Nogo-66 (Onoue et al. 2007)
relapsierend-remittierende MS	13	30
chronisch-progressive MS	13	
akute entzündliche Neuropathien	39	22
akute nicht entzündliche Neuropathien	24	
neurodegenerative Erkrankungen	3	
SLE	9	
Gesunde	7	32

In Serien von MS-Patienten mit dem histopathologisch definierten Typ-II-Läsions-Muster wurde eine höhere Reaktivität gegenüber einem Spektrum von Nogo-A-Peptiden als bei solchen mit Typ-I oder Typ-III-Läsionen beobachtet (Stork et al. 2020). Von den vier histopathologisch klassifizierten Läsionstypen zeichnet sich der Typ-II neben Infiltrationen von T-Zellen und Makrophagen auch durch Ablagerungen von Komplementfaktoren und Immunglobulinen aus, d.h. durch eine Beteiligung des humoralen Immunsystems (Lucchinetti et al, 2008). Es wurde daher vermutet, dass bei Typ-II-Läsionen mit neutralisierenden Antikörpern gegen Nogo-A bessere Vorbedingungen für die Reparatur und Myelinisierung der Axone vorherrschen könnten.

Nachweis

ELISA mit rekombinanten Nogo-A Proteinen (Amino-Nogo), exprimiert in *E. coli*. Western Blot mit rekombinanten Nogo-A (Nogo-66) und Hirnextrakten von Nagern. Immunfluoreszenz mit Nogo-A transfizierten CHO-Zellen (Reindl. et al. 2003, Onoue et al. 2007).

Literatur

Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, Parisi JE, Scheithauer BW, Weigand S, Thomsen K, Mandrekar J, Altintas A, Erickson BJ, König F, Giannini C, Lassmann H, Linbo L, Pittock SJ, Brück W: Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain* (2008); 131(Pt 7): 1759 - 1775 (PMID: [18535080](#)).

Nikolopoulos D, Fanouriakis A, Boumpas DT: Update on the pathogenesis of central nervous system lupus. *Curr Opin Rheumatol* (2019); 31(6): 669 - 677 (PMID: [31415031](#)).

Onoue H, Satoh JI, Ogawa M, Tabunoki H, Yamamura T: Detection of anti-Nogo receptor autoantibody in the serum of multiple sclerosis and controls. *Acta Neurol Scand* (2007); 115(3): 153 - 160 (PMID: [17295709](#)).

Reindl M, Khantane S, Ehling R, Schanda K, Lutterotti A, Brinkhoff C, Oertle T, Schwab ME, Deisenhammer F, Berger T, Bandtlow CE: Serum and cerebrospinal fluid antibodies to Nogo-A



Nogo-A-Autoantikörper



in patients with multiple sclerosis and acute neurological disorders. *J Neuroimmunol* (2003); 145(1-2): 139 - 147 (PMID: [14644040](#)).

Stork L, Ellenberger D, Ruprecht K, Reindl M, Beißbarth T, Friede T, Kümpfel T, Gerdes LA, Gloth M, Liman T, Paul F, Brück W, Metz I: Antibody signatures in patients with histopathologically defined multiple sclerosis patterns. *Acta Neuropathol* (2020); 139(3): 547 - 564 (PMID: [31950335](#)).