



## NOR-90-Autoantikörper

### Indikationen

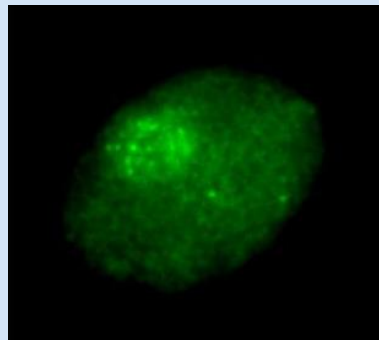
- ▶ Differentialdiagnostische Abgrenzung eines granulären nukleolären Fluoreszenzmusters.
- ▶ Differenzierung von Autoantikörpern gegen NOR-90, ASE-1 und Nukleäres G-Protein.

### Immunpathologie

NOR-90 (Syn: human upstream binding factor 1 [hUBF-1], nucleolar transcription factor 1; M, 89,4 kDa; 764 aa; Chromosom 17q21.3; Exone 20; SWISS-PROT P17480), ein Protein aus der Familie der HMG-Box DNA-Bindungsproteine.

NOR-90 kommt in zwei Isoformen vor, die durch alternatives Spleißen entstehen. Dem kleineren, aus 727 Aminosäuren bestehenden Protein fehlt eine interne 111 bp große Domäne in der zweiten HMG-Box. NOR-90 ist mit dem nukleolären Transkriptionsfaktor 1 (hUBF-1) identisch, der an der Transkription der ribosomalen RNA-Gene beteiligt ist. Es bindet an Kontrollelemente (enhancer) stromaufwärts der rRNA-Gene und verstärkt die Aktivität der RNA-Polymerase I.

Die fortlaufende Transkription der multiplen rRNA-Gene ermöglicht die Bereitstellung großer Mengen an rRNA, die sofort mit ribosomalen Proteinen in Ribosomen verpackt wird. Diese Verpackung vollzieht sich im Nukleolus. In den Nukleolus ragen große DNA-Schleifen verschiedener Chromosomen hinein (siehe unten). Jede dieser Schleifen enthält eine Anhäufung von rRNA kodierenden rRNA-Genen, die als Nukleolus-Organisator-Regionen (NOR) bezeichnet werden. Hier werden nicht nur die rRNA-Gene mit hoher Geschwindigkeit durch die RNA-Polymerase I transkribiert, es sind auch die Orte, an denen sich nach der Mitose der Nukleolus neu formiert. Menschliche Zellen besitzen zehn NOR, die an den distalen Enden der akrozentrischen Chromosomen 13, 14, 15, 21 und 22 liegen. Die NOR-90-Proteine bleiben während der Mitose mit den Nukleolus-Organisator-Regionen dieser Chromosomen assoziiert.



**Abbildung 1**  
**HEp-2-Zellen im Stadium der Interphase**

Im Zellkern ist der Nukleolus sichtbar, in dem sich einzelne diskrete Punkte darstellen. Das punktförmige, nukleoläre Fluoreszenzmuster wird durch Antikörper gegen Proteine des Nukleolus-organisators (anti-NOR-90) hervorgerufen. Ein ähnliches Muster findet sich auch bei Antikörpern gegen ASE (siehe auch ASE-Autoantikörper).

Antigen: HEp-2-Zellen  
Methode: IIFT  
Vergrößerung: Objektiv 100-fach

Da die rRNA-Gene und somit auch die Nukleolus-Organisator-Regionen auf fünf verschiedenen Chromosomen liegen, bilden sich in einer normalen Zelle nach der Mitose 10 NOR, mit denen die Autoantikörper in postmitotischen Kulturzellen reagieren können. Diese 10 Regionen sind für gewöhnlich im Fluoreszenzmikroskop aber nicht sichtbar, da sie schnell fusionieren und den Nukleolus der Interphasen-Zelle bilden. Im Interphasekern liegt das NOR-90-Protein in den fibrillären Zentren und in der dichten fibrillären Komponente des Nukleolus (granuläres nukleoläres Fluoreszenzmuster, siehe ANA-Fluoreszenzmuster).

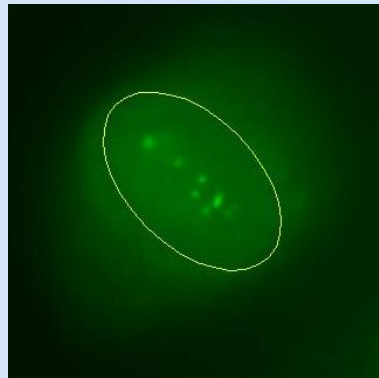
### Autoantikörper

Im IIFT mit HEp-2-Zellen zeigen die Antikörper gegen NOR-90 ein granuläres nukleoläres Fluoreszenzmuster in Interphasen-Zellen (Abbildung 1) und eine punktförmige Fluoreszenz innerhalb der Metaphasenplatte mitotischer Zellen (Abbildung 2). Das Fluoreszenzmuster ist allerdings nicht anti-NOR-90 spezifisch. Gleichartige Fluoreszenzmuster werden durch Antikörper gegen ASE-1 und gegen Nukleäres G-Protein-1 erhalten. Spezifische Nachweisverfahren



## NOR-90-Autoantikörper

sind die Radioimmunpräzipitation mit *in vitro* transkribiertem und translatiertem <sup>35</sup>S-markiertem NOR-90-Protein oder der Westernblot mit nativem aus Nukleoli gereinigtem NOR-90-Antigen.



**Abbildung 2**  
**HEp-2-Zellen im Stadium der Metaphase**

Punktirtes, granuläres nukleoläres Fluoreszenzmuster. Die in der gelb umrandeten Metaphasenplatte fluoreszierenden Granula kennzeichnen die Nukleolusorganisor-Regionen auf den distalen Enden der kurzen Arme der Chromosomen 13, 14, 15, 21 und 22. Das untersuchte Serum enthielt Antikörper gegen NOR-90.

Antigen: HEp-2-Zellen  
Methode: IIFT  
Vergrößerung: Objektiv 100-fach

Aufgrund der Assoziation der Autoantikörper mit HLA-DR1 und ihrer Prävalenz bei Frauen wird ein immunogener Hintergrund der Antikörperentstehung diskutiert.

### Vorkommen

Autoantikörper gegen NOR-90 reagieren mit beiden Isoformen des Proteins. Sie finden sich selten bei der systemischen Sklerodermie (< 5 %), Raynaud-Phänomen (< 15 %), selten (< 3 %) auch bei systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis, Sjögren Syndrom, hepatozellulärem Karzinom (Kasuistik) und Melanom (Kasuistik).

Sehr selten sind die Autoantikörper bei Kindern und Erwachsenen mit anderen systemischen rheumatischen Erkrankungen auch mit Lungenfibrose und Überlappungssyndromen anzutreffen. Ihre Prävalenz in Seren mit nukleolärem Fluoreszenzmuster liegt bei unter 4 %.

Da allgemein sehr selten, ist die klinische Relevanz der Autoantikörper unbekannt. Kein Markerantikörper der systemischen Sklerodermie.

### Nachweismethoden

Der Nachweis der Antikörper im Serum oder Plasma kann u. a. mittels Westernblot erfolgen.

### Literatur

Dick TH, Mierau R, Sterefeld R, Weiner EM, Genth E: Clinical relevance and HLA association of autoantibodies against the nucleolus organizer region (NOR-90). J Rheumatol (1995); 22(1): 67 - 72 (PMID: [7699685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7699685/)).