



Autoanticorpi anti-DPPX

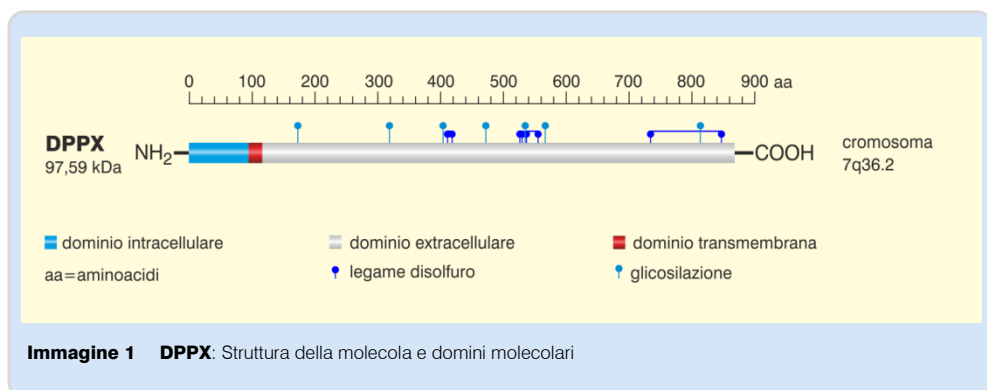
Acronimo DPPX (Dipeptidyl aminopeptidase-like protein 6)

Indicazioni

- ▶ Encefalite autoimmune
- ▶ Encefalomieliti di eziologia incerta
- ▶ Encefalomielite progressiva con rigidità e mioclonia (PERM)
- ▶ Atassia cerebellare, ipereccitabilità, iperecplexia acquisita

vedi ▶ Autoanticorpi nelle neuropatie centrali

Antigene DPPX (Dipeptidyl aminopeptidase-like protein 6; immagine 1) costituisce una proteina transmembrana single pass di tipo II, un membro della famiglia S9BF del Clan SC delle proteinasi a serina (MEROPS database; Rawlings et al. 2014). La proteina codificata dal gene DPP6, manifestantesi in varie isoforme, non svolge attività proteolitica a causa della mancanza del residuo di serina conservato del dominio catalitico. DPPX funziona come subunità ausiliaria dei canali del calcio Kv4.2, influenza l'espressione e le caratteristiche biofisiche di questi e favorisce il loro trasporto ai compartimenti somato-dendritici dei neuroni. La densità dei canali Kv4.2 aumenta dal soma ai dendriti apicali. Correnti somato-dendritiche di tipo A mediate dal Kv4.2 giocano un ruolo importante nella regolazione della eccitabilità dendritica e della plasticità sinaptica (Clark et al. 2008; Kaulin et al. 2009; Kim et al. 2008; Nadal et al. 2001, 2003; Wada et al. 1992;). La DPPX viene espressa nel cervello (ippocampo e cerebello) e anche nel plesso nervoso mienterico dell'intestino (Boronat et al. 2013).



Autoanticorpi Gli autoanticorpi anti-DPPX sono riscontrabili sia nel siero sia nel liquido cerebrospinale. Gli ASI (indice di specificità anticorpale) parlano in favore della sintesi intratecale.

Prevalenza Autoanticorpi anti-DPPX finora sono stati evidenziati in quattro pazienti affetti da encefaliti (stati di eccitamento, di confusione mentale, mioclonie, tremori, convulsioni, reazioni di spavento e in tre casi diarree precedenti) di eziologia incerta (Boronat et al. 2013) e in tre pazienti affetti da encefalomielite progressiva con rigidità e mioclonia (PERM) (Balint et al. 2014). I sintomi neuropsichiatrici sono stati progressivamente migliorati con immunoterapia. Ulteriori 20 pazienti sono presentati da Tobin et al. 2014.

Metodi della ricerca Usando l'immunofluorescenza indiretta (IFI), gli anticorpi mettono in evidenza sulle sezioni del cervello (di ratti o di topi) aree del neuropilo nell'ippocampo, nel cervelletto le cellule dei granuli, i glomeruli e lo strato molecolare. Il dosaggio specifico degli autoanticorpi viene condotto mediante l'IFI con cellule HEK293 (cellule di rene embrionali) transitoriamente trasfettate con il cDNA della proteina DPPX.



Autoanticorpi anti-DPPX

Bibliografia

Balint B, Jarius S, Nagel S, Haberkorn U, Probst C, Blöcker IM, Bahtz R, Komorowski L, Stöcker W, Kastrup A, Kuthe M, Meinck HM: Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: a new variant with DPPX antibodies. *Neurology* (2014); 82(17): 1.521 - 1.528 (PMID: [24696508](#)).

Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, Jeong HY, Walsh M, Roberts K, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Rudy B, Dalmau J: Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol* (2013); 73(1): 120 - 128 (PMID: [23225603](#)).

Clark BD, Kwon E, Maffie J, Jeong HY, Nadal M, Strop P, Rudy B: DPP6 Localization in Brain Supports Function as a Kv4 Channel Associated Protein. *Front Mol Neurosci* (2008); 1: 8 (PMID: [18978958](#)).

Kaulin YA, De Santiago-Castillo JA, Rocha CA, Nadal MS, Rudy B, Covarrubias M: The dipeptidyl-peptidase-like protein DPP6 determines the unitary conductance of neuronal Kv4.2 channels. *J Neurosci* (2009); 29(10): 3.242 - 3.251 (PMID: [19279261](#)).

Kim J, Nadal MS, Clemens AM, Baron M, Jung SC, Misumi Y, Rudy B, Hoffman DA: Kv4 accessory protein DPPX (DPP6) is a critical regulator of membrane excitability in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J Neurophysiol* (2008); 100(4): 1.835 - 1.847 (PMID: [18667548](#)).

Nadal MS, Amarillo Y, Vega-Saenz de ME, Rudy B: Evidence for the presence of a novel Kv4-mediated A-type K(+) channel-modifying factor. *J Physiol* (2001); 537: 801 - 809 (PubMed: [11744756](#)).

Nadal MS, Ozaita A, Amarillo Y, Vega-Saenz de Miera E, Ma Y, Mo W, Goldberg EM, Misumi Y, Ikehara Y, Neubert TA, Rudy B: The CD26-related dipeptidyl-ase-like protein DPPX is a critical component of neuronal A-type K+ channels. *Neuron* (2003); 37(3): 449 - 461 (PMID: [12575952](#)).

Rawlings ND, Waller M, Barrett AJ, Bateman A: MEROPS: the database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors. *Nucleic Acids Res* (2014); 42(Database issue): D503 - 5099 (PMID: [24157837](#)).

Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, Probst C, Clardy SL, Aksamit AJ, Appendino JP, Lucchinetti CF, Matsumoto JY, Pittock SJ, Sandroni P, Tippmann-Peikert M, Wirrell EC, McKeon A: DPPX potassium channel antibody: frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology* (2014); 83(20): 1.797 - 1.803 (PMID: [25320100](#)).

Wada K, Yokotani N, Hunter C, Doi K, Wenthold RJ, Shimasaki S: Differential expression of two distinct forms of mRNA encoding members of a dipeptidyl aminopeptidase family. *Proc Natl Acad Sci* (1992); 89(1): 197 - 201 (PMID: [1729689](#)).