



Autoanticorpi anti-mGluR₅

- Sinonimi** Recettore metabotropico del glutammato (R5)
- Indicazioni**
- ▶ Encefalite limbica di cause non chiare
 - ▶ Sindrome di Ophelia (Carr 1982)
 - ▶ Linfoma di Hodgkin in concomitanza con sintomi neurologici
 - ▶ Sindromi neurologiche paraneoplastiche
- vedi**
- ▶ [Autoanticorpi nelle sindromi neurologiche paraneoplastiche](#)
 - ▶ [Autoanticorpi anti-GluR₁](#)

Il glutammato, il principale neurotrasmettitore eccitatore nel cervello è in grado di attivare sia recettori ionotropici (recettori AMPA, NMDA, del Kainato) sia recettori metabotropici (mGluR), gli ultimi accoppiati a proteine leganti nucleotidi guaninici (GTP, proteine G). Finora sono stati identificati otto sottotipi di questi recettori metabotropici (mGluR₁₋₈), che controllano l'eccitabilità del sistema nervoso centrale (SNC) ed i processi di plasticità neuronale. Agiscono da modulatori della sinapsi glutammatergica. Autoanticorpi contro il recettore GluR₅ sono stati verificati in due pazienti con encefalite limbica (Lancaster et al. 2011).

Antigene

Il mGluR₅ appartiene (insieme al recettore mGluR₁) al gruppo dei recettori accoppiati ad una proteina G_{q/11}, che attiva la fosfolipasi Cβ (PLCβ). Esistono due sottotipi del recettore, mGluR_{5a} e mGluR_{5b}, di cui il primo mGluR_{5a} viene espresso durante l'evoluzione embrionale in quasi tutte le regione del cervello, il secondo si trova particolarmente nel cervello adulto, e qui prevalentemente nel sistema limbico cioè nell'ippocampo, nucleo caudato, putamen, setto laterale, corteccia, bulbo olfattorio (Shigemoto et al. 1993; Romano et al. 1995), ma in confronto al recettore mGluR₁ solo scarsamente nelle cellule di Purkinje del cervello. Nel periodo embrionale mGluR₅ gioca un ruolo importante nella formazione delle sinapsi e nella pre-configurazione dei circuiti neuronali. I recettori mGluR₅ modulano le funzioni sinaptiche compreso la loro depressione a lungo termine (LTD) particolarmente nell'ippocampo. La regolazione aberrante dei recettori mGluR₅ probabilmente fa parte delle malattie mentali come sindrome dell'X fragile, o della schizofrenia, della malattia di Alzheimer o dell'autismo (Piers et al. 2012).

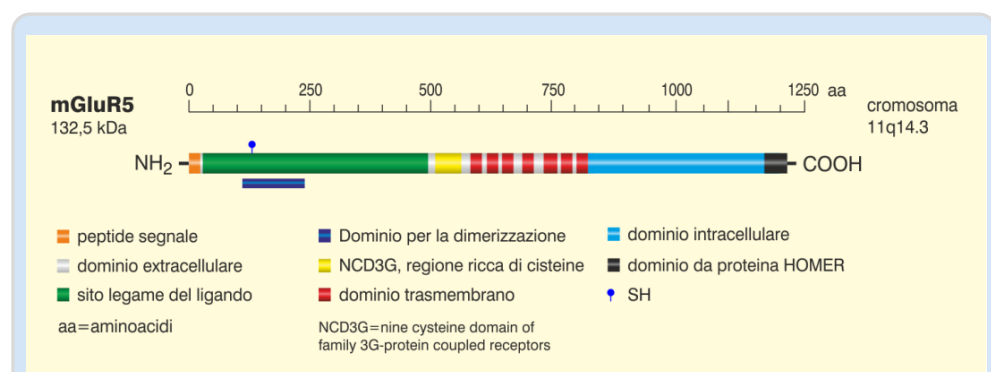


Immagine 1 mGluR₅: Struttura della molecola e domini molecolari

Il mGluR₅ ([immagine 1](#)) costituisce una proteina transmembrana, ormeggiata nella membrana cellulare e nucleare (Kumar et al. 2008) come omodimero ([immagine 2](#)). La sua larga parte N-terminale extracellulare (aminoacidi [aa] 21 - 579) comprende un dominio di dimerizzazione a α -elica, la regione responsabile del legame del glutammato, comprendente due subunità (S₁, S₂) assomiglianti ad una struttura bilobata (pianta carnivora, dionaea muscipula), seguito da una regione ricca di cisteine (NCD3G), che produce il legame con la regione transmembrana. Il



Autoanticorpi anti-mGluR₅

glutammato si lega sul solco formato dalle due subunità S₁ e S₂ e suscita la loro chiusura attorno ad esso. La parte transmembrana (aa 580 - 827) è costituita da sette domini transmembrani, connessi da 3 anse extracellulari e 3 anse intracellulari di cui la seconda e terza mediano il contatto con la proteina G. Il legame del glutammato trasfigura la spazialità extracellulare dell'omodimero e le alterazioni delle loro conformazioni trasformano il dominio transmembrano da dove il segnale dell'attivazione viene inoltrato alla proteina G, accoppiata alla membrana cellulare. Segue l'attivazione della fosfolipasi C, che, attivata, idrolizza il fosfatidilinositolo-4,5-difosfato (PIP₂) in diacilglicerolo (DAG) ed in fosfatidilinositolo-1,4,5-trifosfato (IP₃). L'IP₃, aumentato nella cellula, libera il Ca²⁺ dal reticolo endoplasmatico e il DAG attiva la proteina chinasi C (Romano et al. 2001; Niswender e Conn 2010; [immagine 2](#)).

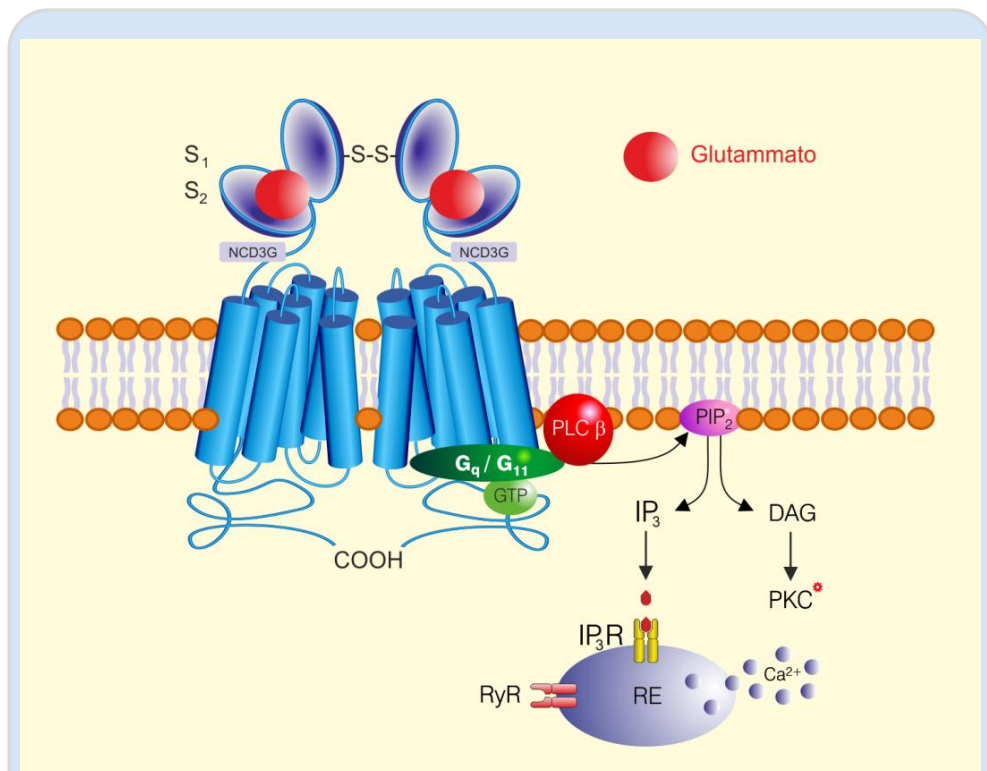


Immagine 2 Modello schematico del recettore mGluR₅

Due recettori in collocazione da omodimero. La frazione N-terminale si trova in posizione extracellulare con il sito legame del ligando (glutammato), composto da due subunità (S₁, S₂) da struttura bilobata. Il glutammato si annida nella rientranza formata dalle subunità. Segue in direzione C-terminale la regione ricca di cisteine (NCD3G), che allaccia il dominio legante alla regione transmembrana, che attraversa sette volte la membrana plasmatica. Il dominio intracellulare attiva mediante le proteine G (G_q / G₁₁) la fosfolipasi β (PLCβ). L'idrolisi del PIP₂ (fosfatidilinositolo-4,5-difosfato) induce i secondi messaggeri IP₃ e DAG. IP₃ (fosfatidilinositolo-1,4,5-trifosfato) fa liberare il calcio (Ca²⁺) dai depositi intracellulari come reticolo endoplasmatico (RE), DAG (diacilglicerolo) attiva la proteina chinasi C.

GTP = guanosintrifosfato

G_q / G₁₁ = classe di proteine G che attivano la fosfolipasi.

RyR = recettore del rianodino.

Autoanticorpi

Autoanticorpi anti-mGluR₅, che appartengono alla classe delle IgG (altre sottoclassi non sono descritte), sono stati riscontrati nel siero. Liquori cerebrospinali finora non sono stati investigati. Malgrado l'ingente omologia degli mGluR₅ e mGluR₁ (60 % riferito alla proteina, 73 % riferito al-



Autoanticorpi anti-mGluR₅

la sequenza dei nucleotidi) gli anticorpi anti-mGluR₅ e anti-mGluR₁ reagiscono specificamente soltanto con i propri recettori. Come è stato dimostrato mediante cellule trasfettate con il cDNA di mGluR₅ e con neuroni dell'ippocampo coltivati in coltura gli autoanticorpi reagiscono con epitopi conformazionali naturali del dominio extracellulare. Non reagiscono invece su sezioni di cerebri di topi con difetto genetico del mGluR₅ (knock out mice).

Prevalenza

Anti-mGluR₅ sono autoanticorpi straordinariamente rari e finora sono messi in evidenza soltanto in due pazienti, che si presentavano con sintomi di encefalite limbica. Tutti e due erano affetti da linfoma di Hodgkin, che era stato riscontrato dopo l'insorgenza dei sintomi neurologici. Poiché i sintomi neurologici della sindrome di Ophelia (Carr 1982), cioè la coincidenza della sclerosi dell'ippocampo e della demenza con linfoma di Hodgkin, di solito si manifestano prima della apparizione del linfoma di Hodgkin, gli autoanticorpi anti-mGluR₅ possibilmente presenti devono essere sempre considerati come marcatori diagnostici indipendentemente dall'età dei pazienti, anche in bambini e adolescenti (Lancaster et al. 2011).

Immunopatologia

Le cause dello sviluppo degli anticorpi contro il mGluR₅ non sono attualmente chiare e la presenza di una stimolazione della risposta immunologica attraverso una espressione ectopica di mGluR₅, per esempio nei linfomi di Hodgkin, non è stata evidenziata. Probabilmente i sintomi neurologici erano scatenati direttamente dall'azione degli autoanticorpi, si suppone a causa delle concordanze dei sintomi clinici di encefalite limbica e della espressione dei recettori nell'ippocampo. L'esposizione dei recettori sulla membrana extracellulare li rende riconoscibili per gli autoanticorpi che li raggiungono dal siero o dal liquido cerebrospinale. Al contrario delle classiche sindromi paraneoplastiche, l'encefalite limbica associata a anti-mGluR₅ può migliorarsi prima della terapia del tumore (Lancaster et al. 2011).

Metodi della ricerca

Il dosaggio degli autoanticorpi anti-mGluR₅ viene condotto specificamente mediante l'IFI con cellule HEK293 (cellule di rene embrionali) transitoriamente trasfettate con il cDNA di mGluR₅ del ratto (Lancaster et al. 2011) o con cDNA di GluR₅ umano.

Bibliografia

Carr I: The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease. *Lancet* (1982); 1(8276): 844 - 845 (PMID: [6122069](#)).

Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, Antoine JC, Liebers E, Kornblum C, Bien CG, Honnorat J, Wong S, Xu J, Contractor A, Balice-Gordon R, Dalmau J: Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* (2011); 77(18): 1.698 - 1.701 (PMID: [22013185](#)).

Kumar V, Jong YJ, O'Malley KL: Activated nuclear metabotropic glutamate receptor mGlu5 couples to nuclear Gq/11 proteins to generate inositol 1,4,5-trisphosphate-mediated nuclear Ca²⁺ release. *J Biol Chem* (2008); 283(20): 14.072 - 14.083 (PMID: [18337251](#)).

Niswender CM, Conn PJ: Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* (2010); 50: 295 - 322 (PMID: [20055706](#)).

Romano C, Sesma MA, McDonald CT, O'Malley K, Van den Pol AN, Olney JW: Distribution of metabotropic glutamate receptor mGluR5 immunoreactivity in rat brain. *J Comp Neurol* (1995); 355(3): 455 - 469. (PMID: [7636025](#)).

Romano C, Miller JK, Hyrc K, Dikranian S, Mennerick S, Takeuchi Y, Goldberg MP, O'Malley KL: Covalent and noncovalent interactions mediate metabotropic glutamate receptor mGlu5 dimerization. *Mol Pharmacol* (2001); 59(1): 46 - 53 (PMID: [11125023](#)).



Autoanticorpi anti-mGluR₅



Shigemoto R, Nomura S, Ohishi H, Sugihara H, Nakanishi S, Mizuno N: Immunohistochemical localization of a metabotropic glutamate receptor, mGluR5, in the rat brain. *Neurosci Lett* (1993) 163(1): 53 - 57 (PMID: [8295733](#)).