



## AMPA<sub>1</sub> Rezeptor-Autoantikörper (iGluR<sub>1</sub>)

**Akronym** (AMPA:  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)

**Synonyma** anti-AMPA<sub>1</sub>, anti-iGluR1.

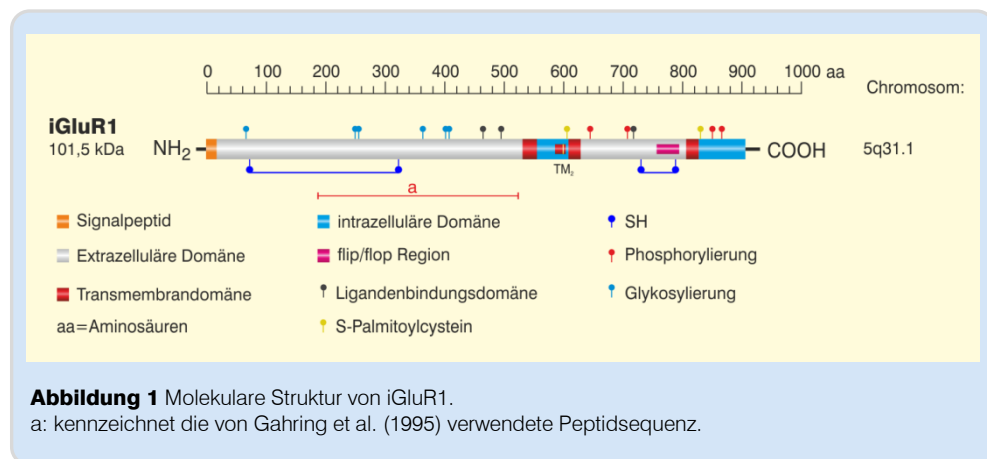
Die Bezeichnung **iGluR1** dient zur Abgrenzung der ionotropen von den metabotropen Glutamatrezeptoren (**mGluR<sub>1-8</sub>**), gegen die ebenfalls Autoantikörper gebildet werden können (siehe Autoantikörper gegen AMPA-Rezeptoren, Tabelle 1).

- Indikationen**
- ▶ Limbische Enzephalitis
  - ▶ Paraneoplastische Neuropathie
  - ▶ Epilepsie, epileptische Syndrome

- Siehe auch**
- ▶ Autoantikörper bei paraneoplastischen Neuropathien
  - ▶ iGluR2-Autoantikörper

Autoantikörper gegen die iGluR1-Untereinheit wurden in den bisher veröffentlichten Studien mit verschiedenen Methoden und mit unterschiedlichen Antigenpräparationen nachgewiesen. Es ist daher nicht sicher, ob es sich bei diesen Autoantikörpern um eine hinsichtlich Antigen- und Krankheitsspezifität oder Immunpathologie homogene Autoantikörperpopulation handelt. Bei den von russischen Autoren in Elisa und Latexagglutination eingesetzten Antigenen handelte es sich vorwiegend um synthetische Peptidfragmente, amerikanische Autoren verwendeten auch isolierte native Proteine oder transfizierte Kulturzellen, auf denen die Antigene vermutlich in einer weitgehend natürlichen Konformation vorlagen. Die Studien unterscheiden sich auch grundsätzlich in Bezug auf die untersuchten Patientenkollektive.

**Antigene** iGluR1 ist eine Untereinheit der heterotetrameren, ionotropen Glutamatrezeptoren vom Typ AMPA (siehe: AMPA-Rezeptoren), die in Neuronen des Cerebellum, des limbischen Systems, des Hippocampus, der Nuclei amygdalae und Teilen des Septum angetroffen werden (Rogers et al. 1991).



**Vorkommen** Autoantikörper gegen GluR<sub>1</sub> wurden von russischen Autoren bei Patienten mit Epilepsie und epileptischen Syndromen und bei Kindern mit chronischen posttraumatischen Kopfschmerzen nach Contusio cerebri beschrieben (Dambinova et al. 1997; Bazarova et al. 2002; Kharitonova et al. 2005; Goryunova et al. 2007). Es wurde ihnen eine spezifische Rolle als Biomarker bei Erkrankungen des epileptischen Formenkreises zugeschrieben (Bazarova et al. 2002). Da für den Nachweis der Autoantikörper nur synthetische Peptidfragmente und keine natürlichen Proteine verwendet wurden, lässt sich die pathologische Rolle dieser Antikörper nur schwer beurteilen.



## AMPA<sub>1</sub> Rezeptor-Autoantikörper (iGluR<sub>1</sub>)

Von amerikanischen Autoren wurden Antikörpern gegen iGluR1 bei zwei Patienten mit malignen Tumoren (Tabelle 1) und neurologischen Symptomen (paraneoplastische cerebellare Degeneration) beschrieben (Gahring et al. 1995). Der Nachweis der Antikörper erfolgte im indirekten Immunfluoreszenztest an transient transfizierten iGluR1-exprimierenden HEK293-Zellen. Mit einem rekombinanten, in *E. coli* synthetisierten iGluR1-Peptid (Abbildung 1) gelang der Nachweis nicht. Antikörper gegen iGluR1 fanden sich in dieser Studie bei einem Patienten mit Harnblasenkarzinom und bei einem weiteren Patienten mit einem nicht näher beschriebenen Tumor (Tabelle 1). Mit Hilfe von transfizierten, GluR<sub>1</sub>-exprimierenden HEK293-Zellen wurden in einer weiteren Studie 10 Patientinnen mit limbischer Enzephalitis untersucht (Lai et al. 2009). In vier Fällen fanden sich Autoantikörper gegen iGluR1 (Tabelle 1) einmal zusammen mit anti-GluR<sub>2</sub>. Zwei dieser Patientinnen waren an Tumoren erkrankt (Thymom, kleinzelliges Lungenkarzinom). In drei der vier Fälle fanden sich außer anti-GluR<sub>1</sub> auch noch andere Autoantikörper. Das gleichzeitige Vorkommen von Antikörpern gegen verschiedene Untereinheiten von ionotropen Glutamatrezeptoren wurde auch von Gahring et al. (1995) beschrieben.

**Tabelle 1:** Übersicht der an GluR1-transfizierten HEK293-Zellen nachgewiesenen Autoantikörper gegen iGluR1

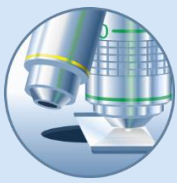
Autoren	Autoantikörper	Tumore	Sonstige AAK
Gahring et al. 1995 Cerebellare Degeneration	iGluR1 / iGluR6	Harnblasenkarzinom	
	iGluR1	unbekannt	
Lai et al. 2009 Limbische Enzephalitis	iGluR1	kein Tumor	
	iGluR1	kein Tumor	ANA *
	iGluR1	SCLC	ANA, VGCC, SOX1 **
	iGluR2 / iGluR1	Thymom	CV2/CRMP5

AAK: Autoantikörper, \* Hypothyreoidismus, \*\* Raynaud-Syndrom

### Immunpathologie

Die Ursachen für die Entstehung der Autoantikörper gegen GluR<sub>1</sub> sind unbekannt. Denkbar wäre, dass ektopisch, in Tumoren exprimierte Antigene eine Autoantikörperbildung auslösen können. Die Expression von iGluR1, iGluR2, iGluR3 und NR2B (NMDA-Rezeptor) konnte im Tumorgewebe eines Ovarialteratoms nachgewiesen werden (Tachibana et al. 2010). Bei der betroffenen Patientin fanden sich im Serum aber nur Autoantikörper gegen iGluR2, was möglicherweise auch methodisch bedingt war, da der Antikörpernachweis im Westernblot mit rekombinanten in *E. coli* exprimierten Proteinen erfolgte.

Die mit anti-iGluR1 assoziierte, überwiegend Frauen betreffende (Lai et al. 2009) limbische Enzephalitis kann als tumorassoziierte paraneoplastische und als nicht tumorassoziierte auto-immune Form auftreten (Tabelle 1). Klinisch auffällig erscheint die häufige Rekurrenz der Symptome auch nach anfänglich erfolgreicher Therapie (Lai et al. 2009). Es ist nicht auszuschließen, dass die Antikörper *in vivo* eine pathologische Wirkung entfalten, da sie mit natürlichen, auf Kulturzellen exprimierten Antigenen reagieren und da sowohl Serum und Liquor der Patienten als auch daraus isolierte Antikörper die Glutamat-induzierte Aktivierung von kultivierten Neuronen verstärkten (Gahring et al. 1995) und eine reversible Verminderung der Rezeptordichte an neuronalen Synapsen auslösten (Lai et al. 2009). Die pathogene Bedeutung der Antikörper wird ferner durch das gute Ansprechen der Patienten auf eine immunsuppressive Therapie unterstrichen.



## AMPA<sub>1</sub> Rezeptor-Autoantikörper (iGluR<sub>1</sub>)

**Nachweismethoden** Für den immunfluoreszenzmikroskopischen Nachweis von Antikörpern gegen die Untereinheiten iGluR1 und iGluR2 (AMPA<sub>1</sub>, AMPA<sub>2</sub>) steht ein kommerzieller Testkit mit transfizierten HEK293-Zellen zur Verfügung. Eine Differenzierung der Antikörperspezifitäten (anti-iGluR1, anti-iGluR2) ist hiermit aber nicht möglich. Der Nachweis der Autoantikörper erfolgt an fixierten und daher nicht vitalen Zellen (siehe hierzu: [IIFT - Autoantikörper gegen Membranproteine](#)).

Methoden zum antigenspezifischen Nachweis von Autoantikörpern gegen iGluR1 sowie gegen andere Rezeptoruntereinheiten mit Hilfe von transient transfizierten HEK293-Zellen wurde beschrieben (Gahring et al. 1995; Lai et al. 2009). Mit rekombinanten, in *E. coli* exprimierten Peptidfragmenten der extrazellulären Rezeptordomäne (Abbildung 1) konnten Antikörper gegen iGluR1 im Westernblot nicht nachgewiesen werden (Gahring et al. 1995).

Für die quantitative Bestimmung von anti-iGluR1 wurde ein Capture-Elisa verwendet bei dem als Antigen aus transfizierten HEK293-Zellen gewonnene Rezeptorproteine (Zell-Lysate) eingesetzt wurden (Lai et al. 2009).

Im indirekten Immunfluoreszenztest an Gewebeschnitten von Gehirn und Kleinhirn der Ratte reagieren die Antikörper mit Strukturen wie dem Neotropil des Hippocampus, dem Subiculum, Cortex, Putamen, Nucleus caudatus sowie dem Stratum moleculare und den Purkinjezellen des Kleinhirns (Gahring et al. 1995; Lai et al. 2009). Das Reaktionsmuster entspricht der topographischen Verteilung der Rezeptoren in Gehirn und Kleinhirn und erlaubt die Verdachtsdiagnose von anti-iGluR1, die dann durch den spezifischen Nachweis zu erbringen ist.

Mittels Westernblot unter Verwendung rekombinanter, in *E. coli* gewonnener Gesamtproteine (Tachibana et al. 2010) oder Peptidfragmente (Gahring et al. 1995) ließen sich Antikörper gegen iGluR1 nicht nachweisen. Vor allem in der russischen Literatur wurde die Verwendung synthetischer Peptidfragmente für Elisa und Latexagglutination beschrieben (Kharitonova et al. 2005; Dambinova et al. 1997).

Für den Nachweis einer intrathekalen Synthese von anti-iGluR1 (anti-AMPA<sub>1</sub>) empfiehlt sich die simultane quantitative Untersuchung von Blut (Serum) und Liquor.

## Literatur

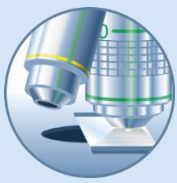
Bataller L, Galiano R, García-Escrig M, Martínez B, Sevilla T, Blasco R, Vilchez JJ, Dalmau J: Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology* (2010); 74(3): 265 - 267 (PMID: [20083804](#)).

Bazarova VG, Granstrem OK, Dambinova SA. [Levels of autoantibodies to glutamate receptors and immunological blood parameters in patients with epilepsy]. *Vopr Med Khim* (2002); 48(4): 381 - 387. Russian. PubMed (PMID: [12506615](#)).

Dambinova SA, Izykenova GA, Burov SV, Grigorenko EV, Gromov SA: The presence of autoantibodies to N-terminus domain of GluR1 subunit of AMPA receptor in the blood serum of patients with epilepsy. *J Neurol Sci* (1997); 152(1): 93 - 97 (PMID: [9395130](#)).

Gahring LC, Twyman RE, Greenlee JE, Rogers SW. Autoantibodies to neuronal glutamate receptors in patients with paraneoplastic neurodegenerative syndrome enhance receptor activation. *Mol Med* (1995); 1(3): 245 - 253 (PMID: [8529103](#)).

Goryunova AV, Bazarnaya NA, Sorokina EG, Semenova NY, Globa OV, Semenova ZhB, Pinelis VG, Roshal' LM, Maslova OI: Glutamate receptor autoantibody concentrations in children with chronic post-traumatic headache. *Neurosci Behav Physiol* (2007); 37(8): 761 - 764 (PMID: [17922239](#)).



## AMPA<sub>1</sub> Rezeptor-Autoantikörper (iGluR<sub>1</sub>)



Kharitonova AV, Menshikova AY, Evseeva TG, Chekina NA, Bychkov ER, Skulyabin DI, Dambinova SA. Detection of antibodies to opioid and glutamate receptors by latex agglutination and enzyme immunoassay. *Bull Exp Biol Med* (2005); 139(1): 81 - 84 (PMID: [16142284](#)).

Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, Matà S, Kremens D, Vitaliani R, Geschwind MD, Bataller L, Kalb RG, Davis R, Graus F, Lynch DR, Balice-Gordon R, Dalmau J: AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* (2009); 65(4): 424 - 434 (PMID: [19338055](#)).

Rogers SW, Hughes TE, Hollmann M, Gasic GP, Deneris ES, Heinemann S: The characterization and localization of the glutamate receptor subunit GluR1 in the rat brain. *J Neurosci* (1991); 11(9): 2.713 - 2.724 (PMID: [1652625](#)).

Tachibana N, Shirakawa T, Ishii K, Takahashi Y, Tanaka K, Arima K, Yoshida T, Ikeda S: Expression of various glutamate receptors including N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in an ovarian teratoma removed from a young woman with anti-NMDAR encephalitis. *Intern Med* (2010); 49(19): 2.167 - 2.173 (PMID: [20930449](#)).