



Purkinjezellen (CDR 62)-Autoantikörper

Akronym	PCA-1 (P urkinje c ell a ntibodies Typ 1)
Synonyma	anti-Yo (Yo ist abgeleitet von den Initialen des Namens des Patienten bei dem die Antikörper erstmals beschrieben wurden).
Indikationen	<ul style="list-style-type: none">▶ Patientinnen mit neurologischen Symptomen einer paraneoplastischen cerebellaren Degeneration.▶ Wichtiger Marker eines Ovarial- oder Mammakarzinoms bei cerebellaren Störungen.
Siehe auch	▶ Autoantikörper bei paraneoplastische Neuropathien

Immunpathologie Purkinjezell-Autoantikörper Typ I (PCA-I) sind gegen zytoplasmatische Antigene im rauen endoplasmatischen Retikulum, in Trans-Golgistrukturen sowie in freien und membrangebundenen Ribosomen von Purkinjezellen gerichtet. Seren mit PCA-1-Spezifität erkennen ein je 34 kDa und 62 kDa großes Protein. Dieses nach den Initialen des Namens einer Patientin mit anti-Yo bezeichnete Reaktionsmuster wird durch zwei Antikörper-Spezifitäten, die sich gegen die Proteine CDR34 (CDR = cerebellar degeneration related) und CDR62 richten, hervorgerufen. Da diese beiden Autoantikörper-Spezifitäten immer zusammen auftreten und die Immunreaktion mit CDR62 in der Regel wesentlich stärker ausfällt, genügt für das Routinescreening die Untersuchung auf Antikörper gegen CDR62 (M_r 50,4 kDa; Chromosom 16p12-p13.1). Das Antigen wird nicht nur in Purkinjezellen exprimiert. Antikörper gegen rekombinantes CDR62 reagieren nicht nur mit Purkinjezellen sondern auch mit zytoplasmareichen großen Neuronen im Gehirn, Hirnstamm, Rückenmark und peripherem Nervensystem (Darm).

Die Aminosäuresequenz von CDR62 ist bisher nicht vollständig aufgeklärt. In einer humanen Cerebellum-cDNA wurde die kodierende Sequenz (PCD-17) für ein Protein aus 443 Aminosäuren (M_r 50,5 kDa) gefunden, bei der jedoch ein dem Startkodon (AUG) vorausgehendes Stoppkodon fehlt. Eine zweite, zu PCD-17 weitgehend homologe cDNA-Sequenz wurde aus einer HeLa-Zellen-Expressionsbibliothek erhalten. Sie kodiert ein Protein von 510 Aminosäuren (M_r 57,0 kDa), dessen N-Terminus ebenfalls nicht eindeutig definiert ist. Eigene Untersuchungen mit einer Kleinhirn-cDNA-Bibliothek lieferten eine dritte Sequenz, deren C-terminaler, 443 Aminosäuren umfassender Bereich, zwar mit dem der beiden zuerst erwähnten Sequenzen identisch ist, nicht aber der N-terminale Bereich.

Das hydrophile CDR62 besitzt Helixstruktur-Motive sowie je ein Zink-Finger- und ein Leucizipper-Motiv, gegen das sich auch ein Teil der Antikörper richtet. Aufgrund des Leucizipper-Motivs kann vermutet werden, dass CDR 62 mit anderen Leucizipper-haltigen Proteinen interagiert. Es konnte gezeigt werden, dass CDR 62 mit dem nukleären Leucizipper-Protein MRGX interagiert. Eine Überexpression von MRGX in T98G Glioblastomzellen führt zu morphologischen Veränderungen in den Zellkernen und zum Zelltod, was bei gleichzeitiger Anwesenheit von CDR62 unterbunden werden kann. MRGX ist an der Regulation von Wachstums- und Alterungsprozessen beteiligt. Die Expression von MRGX ist in den Anfangsstadien des Zellzyklus vermehrt, wird aber während der S-Phase gesenkt. Möglicherweise wird in den Purkinjezellen die Funktion von MRGX durch das CDR62 reguliert. Ferner wurde dem CDR62 eine mögliche Repressionsfunktion bei der NFκB abhängigen Transkription in Neuronen zugeschrieben. Seine Expression kann durch Interferon-α stimuliert werden.

CDR62 wurde nicht nur in allen dahingehend untersuchten Tumoren anti-CDR62 positiver Patienten mit paraneoplastischer cerebellarer Degeneration (PCD) gefunden, sondern auch in 34 % der Ovarialkarzinome von Patientinnen, die keine paraneoplastischen neurologischen Symptome aufwiesen. Diese extraneuronale Expression des Antigens ist möglicherweise der entscheidende Schritt bei der Aufhebung der Immuntoleranz gegenüber dem normalen neuro-



Purkinjellen (CDR 62)-Autoantikörper

nenalen Protein, in deren Gefolge immunpathogene T- und B-Zellreaktionen zur Schädigung zentraler und peripherer Neuronen und zur Synthese onconeuraler Autoantikörper führen. Ein direkter pathogener Effekt der Autoantikörper konnte bisher jedoch weder beim Menschen noch im Tierversuch nachgewiesen werden. Purkinjellen können zwar intrathekal verabreichte Makromoleküle, Immunglobulin-Leichtketten und auch Purkinjellen-spezifische Autoantikörper intrazytoplasmatisch aufnehmen, ob dadurch aber lebenswichtige intrazelluläre Funktionen inhibiert werden ist fraglich. Gegen einen pathogenen Effekt der Antikörper spricht, dass Antikörper-negative Patienten ebenfalls eine PCD entwickeln können, dass hochtitrige Antikörper bei neurologisch symptomlosen Patienten auftreten können und dass im Tierversuch weder intravenös oder intrathekal applizierte Antikörper noch die nach einer aktiven Immunisierung (auch durch cDNA) gebildeten Antikörper und zytotoxischen T- Zellen eine der PCD entsprechende Symptomatik auslösten. Auch die Übertragung von Lymphozyten, die gegen CDR62 sensibilisiert waren, führte zu keinen Krankheitserscheinungen.

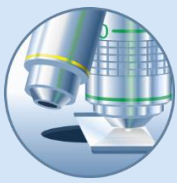
Bei Patienten mit PCD finden sich meist hochtitrige Antikörper im Serum ($1 : > 10^3 - 10^6$) und Liquor cerebrospinalis. Bezogen auf den IgG-Gehalt ist die Autoantikörper-Konzentration im Liquor oft höher als im Serum. Es besteht eine intrathekale Synthese der Antikörper, wofür auch die oft im Liquor nachzuweisenden oligoklonalen Immunglobuline sprechen. Bei unbehandelten Patienten können die Serumentiter der Antikörper im Verlauf der Erkrankung ansteigen, nach operativer Entfernung des Tumors, nach Chemotherapie oder immunsuppressiver Therapie in unterschiedlichem Ausmaß abfallen, ebenso nach Plasmapheresen, in deren Gefolge aber auch ein reaktiver Anstieg der Antikörper beschrieben wurde.

Vorkommen

Anti-CDR62 wird von wenigen Ausnahmen abgesehen (Lungen- Uterus-, Tubenkarzinom, Lymphom), bei Frauen mit PCD und Ovarial- oder Mammakarzinomen gefunden. Selten wurden die Antikörper bei Männern gesehen (Kasuistik). Da von wenigen Ausnahmen abgesehen (siehe unten) bei neurologisch symptomlosen Ovarialkarzinomen keine Antikörper auftreten, kommt dem Nachweis von anti-CDR62 eine hohe diagnostische Relevanz zu. Ein positiver Antikörpertest sollte eine intensive (Mammographie, Becken-CT / MRI, Bestimmung von CA-125) und gegebenenfalls auch eine invasive Karzinom-Suche veranlassen (bei sicherem Antikörpernachweis wurde die präventive Hysterektomie und Salpingo-Ovarektomie vorgeschlagen).

Die PCD ist durch eine Degeneration der Purkinjellen, gelegentlich durch lymphozytäre Infiltrate (auch $CD8^+$) im Marklager von Kleinhirn und Hirnstamm, durch fleckige Demyelinisierungen in Großhirn, Kleinhirn und Rückenmark, Degenerationen von Neuronen in den motorischen Kernen des Hirnstamms und dem Vorderhorn des Rückenmarks gekennzeichnet. Klinisch finden sich Dyssynergien, Dyssymmetrien, progressive Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Lethargie, kognitive Störungen und Symptome einer Enzephalomyelitis mit schwerster körperlicher und geistiger Behinderung können sich einstellen. Die Krankheit verläuft rapid progressiv, sie kann innerhalb weniger Wochen oder Monate zu einem vollständigen Kleinhirnausfall führen. Diskrete Anzeichen intrathekalen Entzündungsprozesse wie lymphozytäre Pleozytose, mäßig erhöhte Protein- und IgG-Konzentrationen oder oligoklonale Immunglobulin-Banden werden bei der Mehrzahl der Patienten angetroffen. Bei mindestens zwei Drittel der Patienten manifestieren sich die neurologischen Symptome mehr als 1 Jahr (bis zu 4 Jahren) vor der Diagnose des Karzinoms. Vereinzelt ließen sich die Karzinome erst bei der Autopsie entdecken.

Bei einer Minderzahl der Patienten können auch andere neurologische Symptome vorherrschen (Lambert-Eaton Syndrom, Temporallappen-Epilepsie, Opso-Myoklonus, Motorneuron-Symptome ähnlich der amyotrophen Lateralsklerose). Bei einigen wenigen Patienten fanden sich CDR62-Antikörper zusammen mit einer neurologischen Symptomatik, ohne dass ein Tumor nachgewiesen werden konnte. Bei etwa 2 % der Patientinnen mit Ovarialkarzinomen kön-



Purkinjezellen (CDR 62)-Autoantikörper

nen sich andererseits CDR62-Antikörper entwickeln, ohne dass eine neurologische Symptomatik besteht (Beobachtungszeitraum zwei Jahre).

Die klinischen Symptome lassen sich durch die Entfernung des Karzinoms oft nur wenig beeinflussen, meist persistieren bereits bestehende Defekte. Man erhofft sich daher von der frühzeitigen Entfernung des Tumors eine Stabilisierung der neurologischen Symptome auf einem frühen Niveau. Offensichtlich schreitet die Zerstörung der Purkinjezellen so schnell fort, dass Behandlungsversuche derzeit zu spät einsetzen. Der Nachweis von anti-CDR62 dient im Wesentlichen der frühzeitigen Diagnose eines Karzinoms, weniger einer möglichen therapeutischen Besserung der neurologischen Symptome.

Nachweismethoden Der Nachweis der Antikörper im Serum, Plasma oder Liquor kann u. a. mittels Enzym-Immuno-Dot-Assay erfolgen.