



## Calciumkanal Ca<sub>v</sub>1.1-Autoantikörper (L-Typ)

**Synonyma** Dihydropyridinrezeptor-Autoantikörper

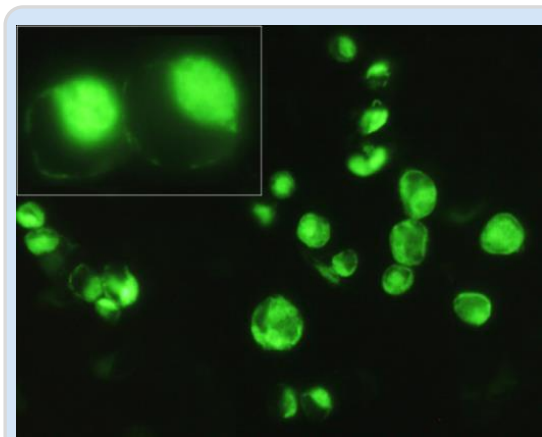
**Indikationen** Myasthenia gravis

**Siehe auch**

- ▶ [Calciumkanäle - Übersicht](#)
- ▶ [Autoantikörper bei Erkrankungen der neuromuskulären Transmission](#)
- ▶ [Autoantikörper bei zentralen Neuropathien](#)

**Antigene** Der spannungsgesteuerte L-Typ Calciumkanal Ca<sub>v</sub>1.1 (Dihydropyridinrezeptor) wird in der Skelettmuskulatur exprimiert. Er ist aus einer zentralen, den Ionenkanal bildenden  $\alpha_1$ S-Untereinheit (M<sub>r</sub> 212 kDa), der zytoplasmatischen  $\beta$ -Untereinheit (M<sub>r</sub> 52 kDa) und der über Disulfidbrücken verbundene  $\alpha_2\delta$ -Untereinheit (M<sub>r</sub> 175 kDa), einem glykosylierten Membranprotein mit extrazellulärer Domäne und der zusätzlichen  $\gamma$ -Untereinheit (M<sub>r</sub> 32 kDa) aufgebaut (siehe auch [Autoantikörper gegen Calciumkanäle](#)). Die  $\alpha_1$ S-Untereinheit ist ein Transmembranprotein mit vier repetitiven Domänen (I - IV) mit je sechs Transmembransegmenten (S1 - S6). Das vierte Transmembransegment jeder Domäne fungiert als Spannungssensor (spannungsabhängiges Öffnen der Kanäle). Die zwischen den Segmenten S5 und S6 gelegene Schleife H5 taucht als  $\beta$ -Faltblatt in die Plasmamembran ein und kleidet zusammen mit den anderen H5-Schleifen die Innenwand des Ionenkanals aus. Die  $\alpha_1$ -Untereinheit vermittelt über weitere Bindungsdomänen die Empfindlichkeit des Kanals gegenüber Toxinen (Toxinliganden) und Pharmaka. Immunologisch aktive Epitope wurden auf der  $\alpha_1$ - und  $\beta$ -Untereinheit beschrieben.

**Autoantikörper** Autoantikörper gegen muskuläre L-Typ-Calciumkanäle wurden erstmals mittels Elisa bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen untersucht (Smith et al. 1992). Sie fanden sich sehr häufig bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (75 %), Lambert-Eaton-Syndrom (66 %) sowie auch bei Guillain-Barré-Syndrom (20 %). Diese Befunde wurden insbesondere hinsichtlich der Antikörperprävalenz bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose angezweifelt (Engel 1993; Wierzbicki 1993). Sie ließen sich bei nachfolgenden Untersuchungen nicht bestätigen (Arsac et al. 1996). Weitere Untersuchungen mit einem funktionellen Assay (Hemmung der Dopaminfreisetzung aus L-Typ-Calciumkanälen in PC12-Zellen) sprachen wiederum dafür, dass bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose Autoantikörper gegen L-Typ-Calciumkanäle vorkommen (Offen et al. 1998).



**Abbildung 1** Immunfluoreszenzmikroskopischer Nachweis grün fluoreszierender HEK293-Zellen einer Deckglaskultur. Die HEK293-Zellen wurden mit dem Vektor pcDNA 3.1/ CT-GFP-TOPO® transfiziert, der die codierende Sequenz des Calciumkanals Ca<sub>v</sub>1.1 enthält. Durch die Expression des grün fluoreszierenden Fusionsproteins lassen sich die erfolgreich transfizierten und die das Rezeptorprotein exprimierenden Zellen leicht identifizieren. Objektivvergrößerung: 40-fach. Insert 100-fach.

Antikörper, vermutlich gegen die  $\beta$ -Untereinheit muskulärer L-Typ Calciumkanäle wurden auch bei Patienten mit Lambert-Eaton-Syndrom beschrieben (el Far et al. 1995).



## Calciumkanal Ca<sub>v</sub>1.1-Autoantikörper (L-Typ)

Antikörper gegen den mit Ca<sub>v</sub>1.1 identischen Dihydropyridinrezeptor fanden sich in neueren Untersuchungen bei 37 % der Patienten mit Myasthenia gravis in Verbindung mit Thymom (Maruta et al 2009).

**Nachweismethoden** Indirekte Immunfluoreszenz (Abbildung 1) mit HEK293-Zellen nach transitorischer Transfektion mit Ca<sub>v</sub>1.1-cDNA mit dem Vektor pcDNA 3.1/ CT-GFP-TOPO<sup>®</sup>, der neben der kompletten Ca<sub>v</sub>1.1 codierenden Sequenz auch die kodierende Sequenz eines grün fluoreszierenden Proteins (GFP) enthält (Ca<sub>v</sub>1.1-GFP), das nur in Anwesenheit der korrekt orientierten cDNA von Ca<sub>v</sub>1.1 exprimiert wird (eigene Untersuchungen).

**Literatur**

Arsac C, Raymond C, Martin-Moutot N, Dargent B, Couraud F, Pouget J, Seagar M: Immunoassays fail to detect antibodies against neuronal calcium channels in amyotrophic lateral sclerosis serum. *Ann Neurol* (1996); 40(5): 695 - 700 (PMID: [8957009](#)).

Engel WK: Antibodies to L-type calcium channels in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* (1993); 328(18): 1.356 (PMID: [8385744](#)).

el Far O, Marquèze B, Leveque C, Martin-Moutôt N, Lang B, Newsom-Davis J, Yoshida A, Takahashi M, Seagar MJ: Antigens associated with N- and L-type calcium channels in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurochem* (1995); 64(4): 1.696 - 1.702 (PMID: [7891097](#)).

Maruta T, Yoshikawa H, Fukasawa S, Umeshita S, Inaoka Y, Edahiro S, Kado H, Motozaki Y, Iwasa K, Yamada M: Autoantibody to dihydropyridine receptor in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* (2009); 208(1-2): 125 - 129 (PMID: [19187971](#)).

Offen D, Halevi S, Orion D, Mosberg R, Stern-Goldberg H, Melamed E, Atlas D: Antibodies from ALS patients inhibit dopamine release mediated by L-type calcium channels. *Neurology* (1998); 51(4): 1.100 - 1.103 (PMID: [9781536](#)).

Smith RG, Hamilton S, Hofmann F, Schneider T, Nastainczyk W, Birnbaumer L, Stefani E, Appel SH: Serum antibodies to L-type calcium channels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* (1992) 327(24): 1.721 - 1.728 (PMID: [1331790](#)).

Wierzbicki AS: Antibodies to L-type calcium channels in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* (1993); 328(18): 1.355 - 1.356 (PMID: [8385743](#)).