



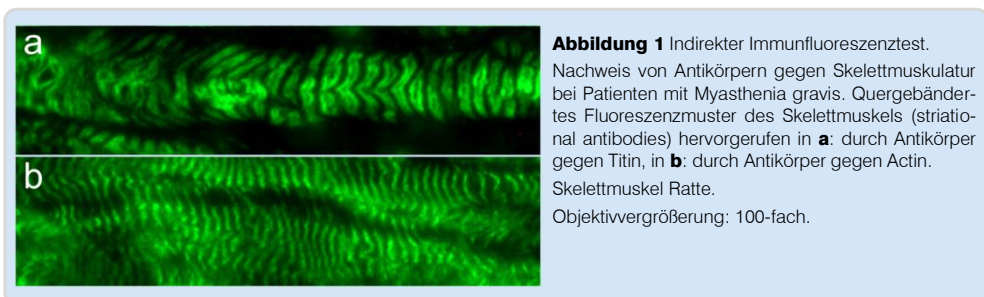
Kaliumkanal Kv1.4-Autoantikörper

Nomenklatur Potassium voltage-gated channel subfamily A member 4

Indikationen Myasthenia gravis

Siehe auch ► [Autoantikörper bei Erkrankungen der neuromuskulären Transmission](#)
► [Kaliumkanal-Autoantikörper - Übersicht](#)

Einige der bei der Myasthenia gravis auftretenden Autoantikörper zeichnen sich dadurch aus, dass sie im indirekten Immunfluoreszenztest ein quer gestreiftes Fluoreszenzmuster, d. h. eine Färbung der Querbänderung des Skelettmuskels (Ratte, Affe, Mensch) hervorrufen (Abbildung 1). Sie werden allerdings wesentlich seltener angetroffen als die klassischen mit der Myasthenie assoziierten Antikörper gegen die nikotinischen, muskulären Acetylcholinrezeptoren (anti-AChR). Sie sind oft mit Thymomen assoziiert und besonders mit den sich im späten Lebensalter manifestierenden Formen der Myasthenia gravis. Diese sogenannten „striational antibodies“ können sich gegen verschiedene Muskelproteine wie Myosin, Actin, α -Actinin, Tropomyosin, Troponin und Filamin richten (Ohta et al. 1990, Takaya et al. 1992, Williams et al. 1986, 1987), von größerem klinischen Interesse sind aber die gegen Titin, Ryanodin- und Dihydropyridinrezeptoren sowie die gegen Kv1.4-Kaliumkanäle gerichteten Autoantikörper. Die letztgenannten, anti-Kv1.4, wurden erstmals bei japanischen Patienten beschrieben (Suzuki et al. 2005), finden sich aber auch bei mitteleuropäischen Patienten mit Myasthenie (Romi et al. 2012).



Antigene

Die Antikörper richten sich gegen die α -Untereinheit der im Skelett- und Herzmuskel, in Gehirn und peripheren Neuronen exprimierten (Philipson et al. 1990, Tamkun et al. 1991), spannungsgesteuerten Kaliumkanäle (VGKC) vom Typ Kv1.4. Es handelt sich um Kanäle mit α -Untereinheiten vom Typ 6TM/1P, d.h. mit 6 Transmembransegmenten (6TM) und einer porenbildenden Schleife, die von dem *KCNA4*-Gen auf Chromosom 11p4 kodiert werden (Abbildung 2; siehe Kaliumkanäle). Der funktionelle Kv1.4-Kanal setzt sich aus vier solcher Untereinheiten zu-

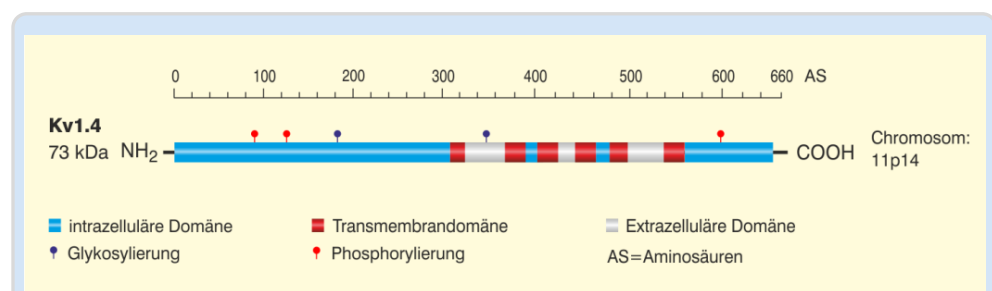


Abbildung 2 Molekulare Struktur der α -Untereinheit von Kv1.4



Kaliumkanal Kv1.4-Autoantikörper

zusammen (Tetramer). Da die meisten Antikörper nicht im Immunoblot oder Elisa mit denaturierten Antigenen reagieren, richten sie sich im wesentlichen gegen Konformationsepitope des nativen Proteins.

Autoantikörper

Die Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen bezüglich der Prävalenz von anti-Kv1.4 und der bei Patienten beobachteten klinischen Besonderheiten bezieht sich auf japanische Patienten. Die Prävalenz der Antikörper bei japanischen Patienten mit Myasthenia gravis liegt bei 18 %. Sie finden sich häufig bei Patienten mit Thymomen (Suzuki et al. 2011, 2012). Sie sollen auf eine häufigere Rekurrenz von Thymomen hinweisen und prognostische Aussagen über den Verlauf der mit Thymomen assoziierten Form der Myasthenia gravis ermöglichen. Bei Japanern sind sie mit einer klinisch schwer verlaufenden Form der Myasthenie, mit Bulbussymptomatik, myasthenischen Krisen, Thymomen und Myokarditis assoziiert (Suzuki et al. 2007). Sie finden sich bei Patienten mit später Manifestation der Erkrankung, erscheinen jedoch hier bereits in einem frühen Krankheitsstadium.

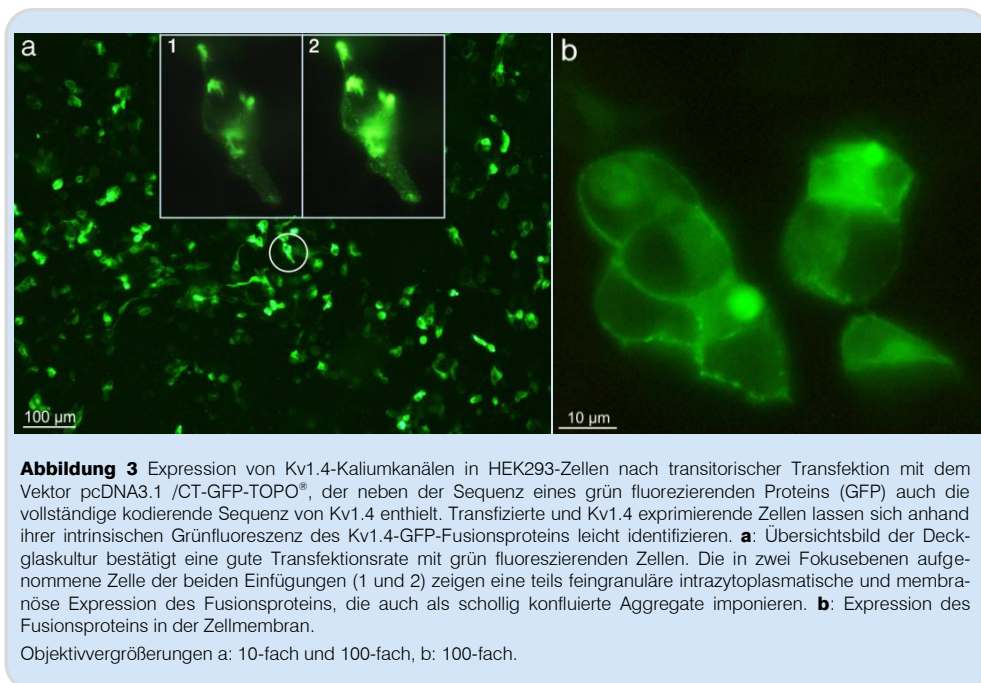


Abbildung 3 Expression von Kv1.4-Kaliumkanälen in HEK293-Zellen nach transitorischer Transfektion mit dem Vektor pcDNA3.1 /CT-GFP-TOPO[®], der neben der Sequenz eines grün fluoreszierenden Proteins (GFP) auch die vollständige kodierende Sequenz von Kv1.4 enthielt. Transfizierte und Kv1.4 exprimierende Zellen lassen sich anhand ihrer intrinsischen Grünfluoreszenz des Kv1.4-GFP-Fusionsproteins leicht identifizieren. **a:** Übersichtsbild der Deckglaskultur bestätigt eine gute Transfektionsrate mit grün fluoreszierenden Zellen. Die in zwei Fokusebenen aufgenommene Zelle der beiden Einfügungen (1 und 2) zeigen eine teils feingranuläre intrazytoplasmatische und membranöse Expression des Fusionsproteins, die auch als schollig konfluente Aggregate imponieren. **b:** Expression des Fusionsproteins in der Zellmembran.

Objektivvergrößerungen a: 10-fach und 100-fach, b: 100-fach.

Nach den bisherigen Ergebnissen einer Studie (Romi et al. 2012) entspricht die Prävalenz der Kv1.4-Antikörper mit 17 % der in Japan gefundenen Größe. Es scheinen jedoch Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung zu bestehen. Die Antikörper fanden sich in Europa vorwiegend bei Frauen mit spät manifestierender Myasthenie und einem milderem Krankheitsverlauf.

Immunpathologie

Kv1.4 wird in Skelett- und Herzmuskel sowie im Gehirn exprimiert, nicht aber im gesunden Thymusgewebe. Im pathologisch veränderten Thymusgewebe (Thymom, Thymushyperplasie) von Myastheniepatienten konnte jedoch eine Expression von Kv1.4 nachgewiesen werden (Suzuki et al. 2005). Es wäre daher denkbar, dass eine ektopische Expression von Kv1.4 für die Entstehung der Autoantikörper mitverantwortlich ist. Ob den Antikörpern auch eine direkte pathologische Wirkung am Skelettmuskel zugeschrieben werden kann, ist noch nicht bekannt.

Nachweismethoden

► Radioimmunopräzipitation (RIP) und Autoradiografie mit ³⁵S-Methionin-markierten Proteinen aus Extrakten von RD Rhabdomyosarkom-Zellen (Suzuki et al 2005).



Kaliumkanal Kv1.4-Autoantikörper

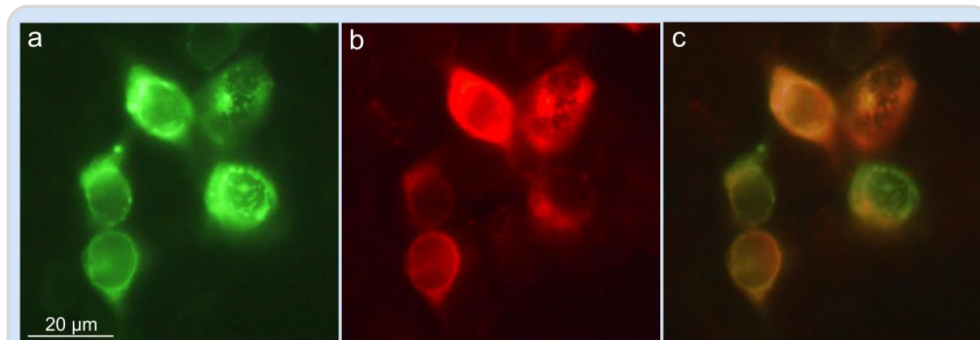


Abbildung 4 Nachweis von Antikörpern gegen Kv1.4 an transitorisch transfizierten HEK293-Zellen.

a: intrinsische Grünfluoreszenz der Kv1.4-GFP exprimierenden HEK293-Zellen. **b:** Nach Inkubation mit anti-Kv1.4 positivem Serum wurden die gebundenen Antikörper mit Alexa Fluor® 568 markiertem anti-human-IgG (rote Fluoreszenz) nachgewiesen. Die transfizierten Zellen exprimieren den Kaliumkanal Kv1.4. **c:** Überlagerung von a und b. Objektivvergrößerung: 40-fach

- Indirekte Immunfluoreszenz (Abbildung 3, 4) mit HEK293-Zellen nach transitorischer Transfektion mit Kv1.4-cDNA mit dem Vektor pcDNA 3.1/ CT-GFP-TOPO®, der neben der kompletten Kv1.4 codierenden Sequenz auch die kodierende Sequenz eines grün fluoreszierenden Proteins (GFP) enthält (Kv1.4-GFP), das nur in Anwesenheit der korrekt orientierten cDNA von Kv1.4 exprimiert wird (eigene Untersuchungen).

Literatur

Ohta M, Ohta K, Itoh N, Kurobe M, Hayashi K, Nishitani H: Anti-skeletal muscle antibodies in the sera from myasthenic patients with thymoma: identification of anti-myosin, actomyosin, actin, and alpha-actinin antibodies by a solid-phase radioimmunoassay and a western blotting analysis. *Clin Chim Acta* (1990) 187(3): 255 - 264 (PMID: [2323065](#)).

Philipson LH, Schaefer K, LaMendola J, Bell GI, Steiner DF: Sequence of a human fetal skeletal muscle potassium channel cDNA related to RCK4. *Nucleic Acids Res* (1990); 18(23): 7.160 (PMID: [2263489](#)).

Romi F, Suzuki S, Suzuki N, Petzold A, Plant GT, Gilhus NE: Anti-voltage-gated potassium channel Kv1.4 antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol* (2012); 259(7): 1.312 - 1.316 (PMID: [22167224](#)).

Suzuki S, Satoh T, Yasuoka H, Hamaguchi Y, Tanaka K, Kawakami Y, Suzuki N, Kuwana M: Novel autoantibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* (2005); 170(1-2): 141 - 149 (PMID: [16182377](#)).

Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, Satoh T, Terayama Y, Suzuki N, Kuwana M: Classification of myasthenia gravis based on autoantibody status. *Arch Neurol* (2007); 64(8): 1.121 - 1.124 (PMID: [17698702](#)).

Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, Motomura M, Matsubara S, Yokoyama K, Nagane Y, Maruta T, Satoh T, Sato H, Kuwana M, Suzuki N: Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* (2009); 66(11): 1.334 - 1.338 (PMID: [19752287](#)).

Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki N: Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Dis* (2011); (PMID: [21785709](#)).

Suzuki S, Baba A, Kaida K, Utsugisawa K, Kita Y, Tsugawa J, Ogawa G, Nagane Y, Kuwana M, Suzuki N: Cardiac involvements in myasthenia gravis associated with anti-Kv1.4 antibodies. *Eur J Neurol* (2013); (PMID: [23829303](#)).



Kaliumkanal Kv1.4-Autoantikörper

Suzuki S, Nishimoto T, Kohno M, Utsugisawa K, Nagane Y, Kuwana M, Suzuki N: Clinical and immunological predictors of prognosis for Japanese patients with thymoma-associated myasthenia gravis. (2013); J Neuroimmunol 258(1-2): 61 - 66 (PMID: [23561592](#)).

Takaya M, Kawahara S, Namba T, Grob D: Antibodies against myofibrillar proteins in myasthenia gravis patients. Tokai J Exp Clin Med (1992); 17(1): 35 - 39 (PMID: [1523691](#)).

Tamkun MM, Knoth KM, Walbridge JA, Kroemer H, Roden DM, Glover DM: Molecular cloning and characterization of two voltage-gated K⁺ channel cDNAs from human ventricle. FASEB J (1991); 5(3): 331 - 337 (PMID: [2001794](#)).

Williams CL, Lennon VA: Thymic B lymphocyte clones from patients with myasthenia gravis secrete monoclonal striational autoantibodies reacting with myosin, alpha actinin, or actin. J Exp Med (1986); 164(4): 1.043 - 1.059 (PMID: [3020150](#)).

Williams CL, Lennon VA, Momoi MY, Howard FM Jr: Serum antibodies and monoclonal antibodies secreted by thymic B-cell clones from patients with myasthenia gravis define striational antigens. Ann N Y Acad Sci (1987) 505: 168 - 179 (PMID: [3500666](#)).