



## AMPA-Rezeptor-Autoantikörper

AMPA-Rezeptoren (AMPA,  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid-Rezeptor) zählen zu den ionotropen Glutamatrezeptoren, die schnelle synaptische Transmissionen im ZNS vermitteln. Die tetrameren Rezeptoren sind aus 4 Untereinheiten (GluR<sub>1</sub>, GluR<sub>2</sub>, GluR<sub>3</sub>, GluR<sub>4</sub>, teilweise auch mit AMPAR<sub>1</sub>, AMPAR<sub>2</sub>, AMPAR<sub>3</sub>, AMPAR<sub>4</sub> bezeichnet) aufgebaut, die sich in ihren terminalen, extrazellulären Regionen unterscheiden.

### Spezifitäten

Beim Menschen wurden bisher Antikörper gegen die Untereinheiten GluR<sub>1</sub>, GluR<sub>2</sub>, GluR<sub>3</sub> und GluR<sub>4</sub> nachgewiesen, die hier mit iGluR<sub>1</sub>, iGluR<sub>2</sub>, iGluR<sub>3</sub> und iGluR<sub>4</sub> bezeichnet werden, um sie von den metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR<sub>1-8</sub>), gegen die ebenfalls Autoantikörper gebildet werden können (siehe unten, Tabelle 1) zu unterscheiden.

### Nachweise siehe

- ▶ [AMPA<sub>1</sub>-Rezeptor-Autoantikörper](#) (anti-iGluR<sub>1</sub>, anti-AMPA<sub>1</sub>)
- ▶ [AMPA<sub>2</sub>-Rezeptor-Autoantikörper](#) (anti-iGluR<sub>2</sub>, anti-AMPA<sub>2</sub>)
- ▶ [AMPA<sub>3</sub>-Rezeptor-Autoantikörper](#) (anti-iGluR<sub>3</sub>, anti-AMPA<sub>3</sub>)
- ▶ [AMPA<sub>4</sub>-Rezeptor-Autoantikörper](#) (anti-iGluR<sub>4</sub>, anti-AMPA<sub>4</sub>)

### Indikationen

- ▶ **Limbische Enzephalitis** (anti-AMPA<sub>1/2</sub>)

Die bei der limbischen Enzephalitis, oft im Zusammenhang mit einem paraneoplastischen Syndrom (z. B. kleinzelliges Lungenkarzinom [SCLC], Schilddrüsenkarzinom, Mammakarzinom), anzutreffenden AMPA-Antikörper richten sich gegen die Rezeptoren iGluR<sub>1</sub> und iGluR<sub>2</sub>. Oft finden sich simultan Antikörper gegen beide Untereinheiten. Antikörper gegen den AMPA<sub>4</sub>-Rezeptor wurden einmal bei Patienten mit einer paraneoplastischen Neuropathie beschrieben.

- ▶ **Epileptiforme Krankheitsbilder**

Antikörper gegen die Untereinheit iGluR<sub>3</sub> wurden erstmals bei der Rasmussen-Enzephalitis beschrieben, wurden später allerdings als unspezifisch angesehen. Sie wurden dann immer wieder im Rahmen epileptiformer Symptome, auch bei Myoklonus nach allogener Knochenmarktransplantation beschrieben. Die klinische und diagnostische Signifikanz dieser Autoantikörper gegen iGluR<sub>3</sub> ist unsicher.

### Siehe auch

- ▶ [Autoantikörper bei paraneoplastischen Neuropathien](#)

### Einteilung der Antigene

Glutamatrezeptoren werden in zwei Hauptgruppen unterteilt, die ionotropen als Ionenkanäle fungierenden Rezeptoren und die metabotropen Rezeptoren, die an G-Proteine gekoppelt die Produktion intrazellulärer second messenger modulieren. Die ionotropen Rezeptoren werden nach ihren selektiven Agonisten benannt und eingeteilt (AMPA-, Kainat-, NMDA-Rezeptoren). Die Mehrzahl der bisher bekannten Autoantikörper richtet sich gegen Untereinheiten der AMPA- und Kainat-Rezeptoren.

Die ionotropen AMPA-Rezeptoren zählen zu der Familie der Liganden-gesteuerten Kationenkanäle. Sie werden durch AMPA, Quisqualat und Glutamat aktiviert und durch CNQX blockiert. Sie sind für Na<sup>+</sup> und K<sup>+</sup> permeabel, weisen aber eine nur niedrige Ca<sup>2+</sup>-Permeabilität auf. Diese in der Regel heteromeren tetrameren Rezeptoren bestehen aus Kombinationen der Untereinheiten iGluR<sub>1</sub>, iGluR<sub>2</sub>, iGluR<sub>3</sub> und iGluR<sub>4</sub>, die auf Proteinebene Homologien von über 70 % aufweisen. iGluR<sub>1, 2, 3, 4</sub> sind integrale Membranproteine mit je drei Transmembran-Domänen. Einem großen extrazellulärem N-terminalen Segment folgen drei hydrophobe Transmembran-Domänen (TM1, 3, 4; die außergewöhnliche Nomenklatur beruht auf der früheren Hypothese, dass die GluR-Untereinheiten vier TM besäßen), an die sich ein intrazellulärer C-Terminus anschließt. Die zytosolische Region, welche die erste und zweite Transmembrandomäne verbindet (TM1, TM3), wird mit TM2 bezeichnet. Sie faltet sich in Form einer Haarnadelschleife in die Zellmembran zurück und kleidet den Ionenkanal aus. Auf ihr findet sich auch die Q/R-Region (siehe unten). Jede dieser Untereinheiten kann in zwei mit flip / flop bezeichnete-



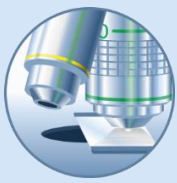
## AMPA-Rezeptor-Autoantikörper

**Tabelle 1** Familien der ionotropen und metabotropen Glutamatrezeptoren bei Säugern. Die Bezeichnung der Rezeptoruntereinheiten erfolgt nach Nomenklatur der *International Union of Basic and Clinical Pharmacology* (Collingridge et al. 2009). Die früheren Bezeichnungen sind in Klammer angefügt. Die Bezeichnung der Untereinheiten, die B-Zellepitope für Autoantikörper darstellen, folgt aus Gründen der Verständlichkeit ebenfalls der alten Nomenklatur. Rezeptoruntereinheiten, gegen die beim Menschen Autoantikörper beschrieben wurden, sind farbig gekennzeichnet (rot: häufig, grün: vereinzelt).

Klasse	Agonist	Untereinheiten	Autoantikörper	Klinik
ionotrop (Klasse I)	<b>AMPA</b> (tetramer) $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid	GluA1 (GluR <sub>1</sub> )	anti-AMPA <sub>1</sub> , anti-iGluR <sub>1</sub>	LE
		GluA2 (GluR <sub>2</sub> )	anti-AMPA <sub>2</sub> , anti-iGluR <sub>2</sub>	LE
		GluA3 (GluR <sub>3</sub> )	anti-AMPA <sub>3</sub> , anti-iGluR <sub>3</sub>	E
		GluA4 (GluR <sub>4</sub> )	anti-AMPA <sub>4</sub> , anti-iGluR <sub>4</sub>	PN
	<b>Kainat</b> (pentamer)	GluK1 (GluR <sub>6</sub> )	anti-iGluR <sub>5</sub>	PN
		GluK2 (GluR <sub>7</sub> )	anti-iGluR <sub>5</sub>	PN
		GluK3 (GluR <sub>7</sub> )		
		GluK4 (Ka1)		
		GluK5 (Ka2)		
	<b>NMDA</b> (tetramer) N-Methyl-Aspartat	GluN1 (NR1, $\zeta$ )		
GluN2A (NR2A, $\epsilon_1$ )				
GluN2B (NR2B, $\epsilon_2$ )				
GluN2C (NR2A, $\epsilon_3$ )				
GluN2D (NR2A $\epsilon_4$ )				
GluN3A (NR2A) GluN3B (NR2A)				
<b>Deltarezeptoren</b>	GuD1 (GluR $\delta$ 1)			
	GuD2 (GluR $\delta$ 2)			
metabotrop (Klasse II)	<b>Gruppe I</b> (Phospholipase C)	mGluR <sub>1</sub>	anti-mGluR <sub>1</sub>	CA, LE
		mGluR <sub>5</sub>	anti-mGluR <sub>5</sub>	OS
	<b>Gruppe II</b> (Adenylatcyclase)	mGluR <sub>2</sub>		
		mGluR <sub>3</sub>		
<b>Gruppe III</b> (Adenylatcyclase)	mGluR <sub>4</sub>			
	mGluR <sub>6</sub>			
	mGluR <sub>7</sub> mGluR <sub>8</sub>			
CA Cerebellare Ataxie	LE Limbische Enzephalitis	PN Paraneoplastisches Syndrom		
E Epilepsie	OS Ophelia Syndrom			

ten Isoformen auftreten, die durch alternatives Spleißen in ontogenetisch und zellspezifisch geregelter Weise entstehen. Die beiden Isoformen unterscheiden sich in 7 Aminosäuren (aa), die innerhalb einer 38 aa großen Kasette liegen, welche sich auf der extrazellulären Schleife vor der dritten Transmembrandomäne befindet. Diese Spleißvarianten beeinflussen die pharmakologischen und kinetischen Eigenschaften der Rezeptoren.

Die Mehrzahl der natürlichen AMPA-Rezeptoren enthält eine iGluR<sub>2</sub>-Untereinheit, die ganz wesentlich die Ionen-Permeabilität der Kanäle mitbestimmt. Den Ionenfluss regulierende Ami-



## AMPA-Rezeptor-Autoantikörper

nosäuren liegen jeweils in der zweiten so genannten Transmembran-Domäne (TM2) der Untereinheiten. Bei  $iGluR_2$  findet sich innerhalb dieses Bereiches in Position 607 die Aminosäure Arginin (R), bei  $iGluR_1$ ,  $_3$  und  $_4$  aber Glutaminsäure (Q). Das Arginin wird nicht von dem  $iGluR_2$ -Gen kodiert, es entsteht durch eine Adenosin-Inosin-Konversion im Gefolge einer posttranskriptionellen RNA-Editierung der prä-mRNA. Diese editierte auf TM2 liegende Q / R-Region ist für die Kontrolle der  $Ca^{2+}$ -Permeabilität der Ionenkanäle von Bedeutung. Kanäle mit Glutaminsäure enthaltenden Untereinheiten sind für  $Ca^{2+}$ -Ionen permeabel. Bei AMPA-Rezeptoren wird nur die  $iGluR_2$ -RNA nicht aber die RNA der anderen drei Untereinheiten an dieser Stelle editiert. Bei anderen Untereinheiten wird auch noch in einem weiteren zwischen TM3 und TM 4 gelegenen Sequenzabschnitt die RNA editiert, was einen Arginin-Glycin-Austausch zur Folge hat (R / G-Region). Die Editierung erfolgt bei  $iGluR_2$  und  $iGluR_3$  mit einer Frequenz von 80 %, bei  $iGluR_2$  mit 50 %. Die editierten Untereinheiten erholen sich schneller von einer Desensitivierung.

Die AMPA-Kanäle zeichnen sich durch eine hohe Leitfähigkeit und eine schnelle Desensitivierung aus. Alternatives Spleißen, RNA-Editierung und die Zusammensetzung der Heteromeren aus Kombinationen der verschiedenen Untereinheiten ermöglichen die Bildung einer Vielzahl von Rezeptoren mit jeweils unterschiedlichen pharmakologischen und elektrophysiologischen Eigenschaften entsprechend den spezifischen Aufgaben der Zellen einer bestimmten Gehirnregion.

### Literatur

Collingridge GL, Olsen RW, Peters J, Spedding M: A nomenclature for cligand-gated ion channels. *Neuropharmacology* (2009); 56(1): 2 - 5 (PMID: [18655795](#)).