

Funktionsweise von Antikörpern bei autoimmuner Enzephalitis entschlüsselt

Mit hochmodernen Methoden ist es Forschenden des DZNE und der University of Texas erstmals gelungen, auf atomarer Ebene die Wirkung von gegen das Gehirn gerichteten autoimmunen Antikörpern detailliert aufzuschlüsseln. Sie untersuchten dazu zwei Antikörper, die bei einer Form der autoimmunen Enzephalitis (Hirnentzündung) an sogenannte GABA-A-Rezeptoren andocken. Ihre Erkenntnisse über die strukturellen Mechanismen, die sie jetzt im Fachjournal „Cell“ veröffentlicht haben, sind ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur Entwicklung von wirkungsvollen Therapien - und sie sind zugleich Wegbereiter für weitere vielversprechende Untersuchungen mit der neuen Methode.

„Wir haben erstmals den Berührungspunkt von zwei Feldern ausgenutzt, die sich in jüngster Zeit stark entwickelt haben: zum einen die Cryo-Elektronenmikroskopie, die es schafft, einzelne Atome abzubilden, und zum anderen die Forschung an klinisch relevanten Auto-Antikörpern, die wir von Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen isolieren. Die Expertisen aus beiden Feldern sind hier verschmolzen“, sagt Prof. Harald Prüss, der am DZNE forscht und zugleich Direktor der Abteilung Experimentelle Neurologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin ist. Die GABA-A-Rezeptoren zählen zu den wichtigsten inhibitorischen Rezeptoren im zentralen Nervensystem.

Blockade der GABA-A-Rezeptoren

Im Normalfall binden die GABA-A-Rezeptoren den Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (der wegen seiner englischen Bezeichnung gamma-aminobutyric acid „GABA“ abgekürzt wird). Die Antikörper allerdings, die die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler untersuchten, blockieren die GABA-Rezeptoren. Bisher ging man davon aus, dass die fehlgeleiteten menschlichen Antikörper nach ihrer Bindung an den Rezeptor zusammen mit diesem internalisiert, also aufgenommen werden. Das aber ist nicht der Fall, wie sich jetzt zeigte. Diese beiden Antikörper werden nicht internalisiert, sondern unterbinden die Funktion der GABA-Rezeptoren durch verschiedene Mechanismen: Beispielsweise indem sie verhindern, dass der eigentliche Transmitter - GABA - andocken kann. Das hat eine Übererregbarkeit des Nervensystems zur Folge, die zu Zuckungen des Körpers, psychotischen Symptomen und epileptischen Anfällen führen kann.

Autoimmune Enzephalopathien

Autoimmune Enzephalopathien sind Hirnentzündungen, die nicht durch Bakterien oder Viren hervorgerufen werden, sondern durch Antikörper aus dem Immunsystem, die irrtümlicherweise den eigenen Körper attackieren. Es gibt zahlreiche Ausprägungen dieser Enzephalopathien, die sich vor allem durch die konkreten Strukturen unterscheiden, gegen die sich die außer Kontrolle geratenen Antikörper richten. Häufig sind Rezeptoren im menschlichen Hirn betroffen, oft aber auch andere Moleküle, Ionen-Kanäle oder weitere Zielpunkte im Gehirn. „Es war bisher ein Rätsel, warum Menschen mit sehr unterschiedlich hohen Spiegeln dieser Antikörper die gleichen Symptome einer autoimmunen Enzephalitis entwickeln können. Durch die hohe Auflösung der Untersuchung haben wir nun einen weiteren Mechanismus entdeckt. Je nach Ort der Bindungsstelle am Rezeptor können die Antikörper sehr unterschiedlich wirken“, erläutert Harald Prüss.

Weg für Erforschung anderer Erkrankungen gebahnt

Die GABA-A-Rezeptor-Enzephalopathie ist zwar ausgesprochen selten, ähnliche gegen das Gehirn gerichtete Antikörper spielen aber eine zunehmende Rolle bei vielen neurologischen Erkrankungen – von epileptischen Anfällen bis zur Demenz. „Der Informationsgewinn wird künftige Forschung beflügeln. Wir haben den Weg zur Aufklärung der Wirkmechanismen menschlicher Autoantikörper auf atomarer Ebene geebnet, der sich nun auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen beschreiten lässt“, sagt Harald Prüss. Die Methodik könnte jetzt zu einem neuen Standard führen, wie tiefgreifend Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler künftig solche Funktionsweisen untersuchen und verstehen können.

Zur jetzt veröffentlichten Studie trugen Wissenschaftler des DZNE – neben Harald Prüss ist Dr. Jakob Kreye beteiligt – ihre Expertise zu den Antikörpern und zur autoimmunen Enzephalitis bei. Die Forschenden der University of Texas Southwestern Medical Center wiederum sind Fachleute auf dem Gebiet der Strukturauflösung.

—

Über das DZNE: Das DZNE ist ein von Bund und Ländern gefördertes Forschungsinstitut, das bundesweit zehn Standorte umfasst. Es widmet sich Erkrankungen des Gehirns und Nervensystems wie Alzheimer, Parkinson und ALS, die mit Demenz, Bewegungsstörungen und anderen schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Gesundheit einhergehen. Bis heute gibt es keine Heilung für diese Erkrankungen, die eine enorme Belastung für unzählige Betroffene, ihre Familien und das Gesundheitssystem bedeuten. Ziel des DZNE ist es, neuartige Strategien der Vorsorge, Diagnose, Versorgung und Behandlung zu entwickeln und in die Praxis zu überführen. Dafür kooperiert das DZNE mit Universitäten, Universitätskliniken und anderen Institutionen im In- und Ausland. Das Institut ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft und zählt zu den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung. <https://www.dzne.de/>

Originalpublikation:

Structural mechanisms of GABA-A receptor autoimmune encephalitis, Noviello et al., Cell (2022), DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.025, URL: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(22\)00730-9](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(22)00730-9)

Weitere Informationen:

<https://www.dzne.de/en/news/press-releases/press/functioning-of-antibodies-in-autoimmune-encephalitis-deciphered/> Englische Fassung