

Gegen das Feuer im Gehirn

DFG-Forschungsgruppe entwickelt Therapiekandidaten gegen Autoimmune Enzephalitis

Bei einer autoimmunen Enzephalitis, einer seltenen, aber schwerwiegenden und mitunter lebensbedrohlichen Entzündung des zentralen Nervensystems, richtet sich die körpereigene Abwehr gegen das zentrale Nervensystem. Zum ersten Mal beschrieben wurde diese Krankheit im Jahr 2007. Am häufigsten tritt die anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis auf. Bei dieser Autoimmunerkrankung ist ein Protein gestört, das bei der Signalübertragung im Gehirn eine wichtige Rolle spielt: der Glutamat Rezeptor vom NMDA-Typ, kurz NMDA-Rezeptor. Gegen diese Erkrankung haben Forschende aus Braunschweig, Jena, Leipzig und Berlin ein neues potentiell Therapeutikum entwickelt.

Bei der anti-NMDA Rezeptor-Enzephalitis stören Antikörper die Signalübertragung im Gehirn: Der Rezeptor, an den die Neurotransmitter Glutamat und Glycin binden, wird durch die Antikörperbindung in die Zelle aufgenommen. Somit kommt es zu einer verminderten Signalübertragung an Neuronen des zentralen Nervensystems. Bei den Betroffenen treten Psychosen wie Halluzinationen, epileptische Anfälle und Bewusstseinsstörungen bis zum Koma auf. Patienten beschreiben die Erkrankungssymptome wie ein ‚Feuer im Gehirn‘, das sie nicht beeinflussen können. Die interdisziplinäre und ortsübergreifende DFG-Forschungsgruppe „SYNABS“ widmet sich der Erforschung dieser Erkrankung.

„Es ist unser Ziel, die Krankheitsmechanismen besser zu verstehen und unter Einsatz moderner Biotechnologie neue und zielspezifische Therapieansätze zu entwickeln“, so der Sprecher der Gruppe, Professor Christian Geis vom Universitätsklinikum Jena. Mit ihrem translationalen Forschungsansatz konnte die Gruppe jetzt ein potentiell Therapeutikum entdecken. Das Molekül, besteht aus einem Teil des NMDA-Rezeptors und einem konstanten Teil eines menschlichen Antikörpers. Die Krankheitserregenden Antikörper binden dann an dieses Fusionskonstrukt und nicht mehr an die NMDA-Rezeptoren.

„Wir konnten die Wirksamkeit dieses Moleküls in kontrollierten Verhaltensstudien mit Mäusen nachweisen. Die Gedächtnisbildung lief bei Tieren mit Autoimmunenzephalitis, die den Wirkstoffkandidaten erhalten hatten, nahezu wie bei gesunden Tieren ab. Bei erkrankten Tieren ohne Therapie war sie deutlich beeinträchtigt“, erklärt Eleonora Loi, Doktorandin am Universitätsklinikum Jena im SYNABS-Konsortium. Das Jenaer Projektteam untersuchte auch die physiologischen Eigenschaften des Moleküls im Gewebe.

Die TU Braunschweig hat in diesem Projekt das Wirkstoffmolekül entwickelt und biochemisch analysiert. Die Partner am Universitätsklinikum Jena und der Medizin der Universität Leipzig haben die DFG-Forschungsgruppe initiiert und haben die Analyse an Nervenzellen und *in vivo* Studien durchgeführt. Die Partner an der Charité und Freien Universität in Berlin haben die Autoimmunantikörper von Patientinnen und Patienten identifiziert.

Originalpublikation:

Stephan Steinke[#], Toni Kirmann[#], Eleonora A. Loi[#], Jana Nerlich, Iron Weichard, Philip Kuhn, Torsten Bullmann, Andreas Ritzau-Jost, Filiz Sila Rizalar, Harald Prüss, Volker Haucke, Christian

Geis*, Michael Hust* & Stefan Hallermann*. NMDA-receptor-Fc-fusion constructs neutralize anti-NMDA receptor antibodies, *Brain*, 2023; awac497, <https://doi.org/10.1093/brain/awac497>
geteilte Erst-, *geteilte Seniorautorenschaft

Weitere Informationen: SYNABS-Homepage: [SYNABS \(uniklinikum-jena.de\)](https://synabs.uniklinikum-jena.de)