

## Hirnforschung: Killerzellen als Hoffnungsträger

**Eigentlich war die neuartige Therapie, die Forschende vom DZNE entwickelt haben, für eine sehr seltene Gehirn-Entzündung gedacht. Jetzt zeigt sich: Der Ansatz könnte auch bei etlichen anderen Krankheiten funktionieren - von Alzheimer bis Myasthenie.**

Was bei Professor Harald Prüss im Labor entsteht, ist absolut tödlich - und gerade dadurch ein Hoffnungsträger der personalisierten Medizin: Mit seinem Team baut der Neurologe am DZNE-Standort in Berlin selektive Killerzellen. Werden die in den menschlichen Körper gespritzt, schalten sie präzise solche Zellen aus, die verheerende Erkrankungen verursachen. „Ursprünglich haben wir diese Technik dafür entwickelt, um eine seltene Gehirnentzündung zu heilen“, sagt Harald Prüss: „Aber jetzt zeigt sich, dass sie auch bei anderen, weitaus häufigeren neurodegenerativen Erkrankungen helfen könnte.“

Bei allen diesen potentiellen Einsatzfällen handelt es sich um Autoimmunerkrankungen. Bei ihnen produzieren spezialisierte Zellen Antikörper, die als wichtiger Bestandteil des Immunsystems eigentlich schädliche Erreger beseitigen sollen. In manchen Fällen allerdings entstehen fehlgeleitete Antikörper, die stattdessen gesunde Strukturen angreifen und irreversible Schäden anrichten. Genau da kommen die Killerzellen zum Einsatz: Sie vernichten jene Zellen, in denen die fehlgeleiteten Antikörper entstehen.

Als CAAR-T-Zellen werden sie in der Wissenschaft bezeichnet, „chimäre Autoantikörper-Rezeptor-T-Zellen“. Dahinter steckt ein aufwendiges Verfahren: Dem jeweiligen Patienten wird Blut entnommen. Auf die daraus isolierten T-Zellen - eine spezielle Sorte weißer Blutkörperchen - setzen die Forschenden im Labor eine Art Kupplungsmolekül. Dadurch werden sie zu CAAR-T-Zellen. Diese werden wieder in den Körper injiziert. Das Kupplungsmolekül, das auf sie aufgepflanzt wurde, ist so beschaffen, dass es exakt an jene Körperzellen andockt, die die fehlgeleiteten Antikörper herstellen. Sie werden dann getötet.

Ursprünglich ist dieses Verfahren für die Behandlung von Krebs entwickelt worden. Harald Prüss gehörte mit seinem Team zu den ersten, die es auf Autoimmun-Erkrankungen übertragen haben. Derzeit bereiten sie die klinischen Tests vor, die Voraussetzung für eine spätere Zulassung sind.

### **Maßgeschneidert gegen eine tückische Autoimmun-Erkrankung**

Die Krankheit, für die der neue Ansatz maßgeschneidert ist, trägt den Namen NMDA-Rezeptor-Enzephalitis - eine besonders tückische Autoimmun-Erkrankung. Fehlgesteuerte Zellen stellen dabei einen Antikörper her, der ins Gehirn vordringt und dort zum Angreifer wird. Daher kommt der Name Auto-Antikörper; es ist eine körpereigene Substanz, die zum Feind wird. „Wenn ein Patient beispielsweise Krebs hat, können sich Antikörper bilden, die den Tumor bekämpfen“, erklärt Prüss. Sie docken dafür an bestimmte Eiweiße auf der Oberfläche der Tumorzellen an und zerstören sie dann. Das Problem dabei: „Einige Krebsarten bilden auf ihrer Oberfläche solche Eiweiße, die sonst nur im Gehirn vorkommen. Die Antikörper zerstören deshalb nicht nur die Krebszellen, sondern auch das gesunde Gehirn - und das auch noch, nachdem der Krebs besiegt wurde.“ Der NMDA-Rezeptor ist die Stelle im Gehirn, an dem die Antikörper andocken und dann ihr Zerstörungswerk beginnen.

In Deutschland erkranken nach Schätzungen jedes Jahr rund 200 bis 300 Menschen an einer NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Sie erleiden Gedächtnisstörungen, es kann zu epileptischen Anfällen, Bewusstseinsstörungen und Psychosen kommen. Ohne rechtzeitige Behandlung wird das Gehirn irreparabel beschädigt. Diese rechtzeitige Behandlung besteht bislang meistens in einer sogenannten Immuntherapie: Dabei wird das gesamte Immunsystem künstlich heruntergefahren. Der fehlgeleitete Antikörper wird dadurch aus dem Blut entfernt – aber eben auch alle die anderen Antikörper, die eine nützliche und notwendige Aufgabe verrichten.

Die Killerzellen hingegen, auf die Harald Prüss und sein Team setzen, schalten nur den schädlichen Antikörper aus. Und vermutlich reicht die einmalige Injektion der Killerzellen, um die Krankheit ein für alle Mal zu besiegen.

### **Hoffnungsträger aus der personalisierten Medizin**

Die Methode gehört zur sogenannten „personalisierten Medizin“: Die CAAR-T-Zellen werden für jeden Patienten individuell aus dessen eigenem Blut hergestellt. „Wir arbeiten aber parallel auch an Ansätzen, in denen wir generische Zellen verwenden, also sozusagen ‚Zellen von der Stange‘“, sagt Prüss. Diese Zellen müssen gentechnisch so verändert werden, dass sie vom Körper nicht abgestoßen werden. „Der Vorteil ist, dass man diese Zellen unbegrenzt produzieren kann und dass sie bei fast allen Menschen einsetzbar sind.“ Vor allem in der Krebsforschung gibt es dazu bereits sehr weit fortgeschrittene Ansätze, von denen auch Prüss und sein Team profitieren könnten.

Ob aber nun personalisierte Zellen oder „Zellen von der Stange“ verwendet werden: Sie sind nur das Vehikel, mit dem jenes Konstrukt aus Killerzelle und Kupplungsmolekül in den Körper befördert wird, das dann die antikörperproduzierenden Zellen abtötet. Und dieses Konstrukt, das die DZNE-Expertinnen und -Experten entwickeln, bleibt in beiden Fällen gleich.

Was sein Team in der geplanten Studie zur NMDA-Rezeptor-Enzephalitis herausfindet, soll dabei helfen, die Autoimmun-Erkrankungen besser zu verstehen und die Therapie-Methode weiter zu verfeinern. „Das geht bei dieser Erkrankung besonders gut, weil völlig klar ist, dass die Antikörper die Krankheit verursachen“, erklärt er. Ein „proof of principle“ will er bei der geplanten Studie erreichen – den Beleg dafür, dass die Methode mit den speziell programmierten Killerzellen funktioniert.

Dieses Wissen lässt sich dann auf andere neurodegenerative Krankheiten übertragen, so ist die Hoffnung. Auch auf Krankheiten, die deutlich häufiger vorkommen als die sehr seltene auto-immune Enzephalitis. Ein Beispiel ist die Myasthenie, eine Muskelerkrankung, bei der die Übertragung von Nerv auf Muskel nicht funktioniert. „Da spielen Antikörper eine große Rolle“, sagt Harald Prüss, „aber andere Mechanismen eben auch.“ Wenn man hier die Antikörper bekämpft, die sich gegen den eigenen Körper richten, ist wegen der anderen Faktoren in der Krankheitsentwicklung noch unklar, wie sehr sich das Fortschreiten der Erkrankung damit bekämpfen lässt.

### **Eine mögliche Wirkung auch gegen Alzheimer am Horizont**

Ähnlich gelagert ist die Sache bei einigen Patienten mit der Alzheimer-Demenz. Inzwischen ist bekannt, dass bei Patientinnen und Patienten auch eine auto-immune Komponente hinzukommen kann. In der Gedächtnissprechstunde an der Charité und am DZNE in Berlin, die Prüss ebenfalls leitet, führen die Expertinnen und Experten bei sämtlichen Betroffenen auch eine Antikörper-Diagnostik durch. Wer sich dort untersuchen lässt, in dessen Nervenwasser wird nicht nur die Konzentration der Eiweißstoffe Tau und Beta-Amyloid gemessen – also die klassischen Alzheimer-Indikatoren –, sondern eben auch überprüft, ob Autoantikörper auftreten. „Die Frage dabei war immer: Sind die Autoantikörper, die wir gefunden haben, nur eine zufällige Assoziation, die nichts

mit der Krankheit zu tun haben?“ Harald Prüss und sein Team haben diese Frage als Ausgangspunkt für ein aufsehenerregendes Experiment genutzt: Bei knapp zwei Dutzend Patienten haben sie mit einer Blutwäsche die verdächtigen Antikörper entfernt – „und wir haben bei der Mehrheit eine klinische Verbesserung gesehen!“ Das Eindrucksvolle daran: Bei der klaren Diagnose einer Alzheimer-Demenz lässt sich üblicherweise nicht auf eine Verbesserung hoffen – aber selbst bei einigen dieser Patienten hat die neuartige Therapie angeschlagen.

Das ist ein weiteres Indiz dafür, dass sich die programmierten Killerzellen, die fehlgeleitete Auto-Antikörper ausschalten, zu einem vielversprechenden Instrument entwickeln können. Harald Prüss jedenfalls ist sich sicher: „In diesem Forschungsbereich ist gerade unheimlich viel in Bewegung geraten!“