

Oxytocin und Autismus: Studie zu Rezeptorvariante liefert neue Einblicke in zelluläre Prozesse

Oxytocin ist als „Kuschel- und Bindungshormon“ bekannt. Es stärkt das soziale Miteinander, fördert Vertrauen und Empathie. Die Reaktionen werden durch die Bindung des Hormons an den Oxytocin-Rezeptor im Gehirn hervorgerufen. Forschende der Universität Regensburg und des Forschungszentrums Jülich haben nun mithilfe von Experimenten mit Zellkulturen und Computersimulationen gezeigt, wie sich genetische Varianten des Rezeptors auf die durch das Hormon ausgelöste Signalkaskade auswirken. Die Erkenntnisse helfen zu verstehen, warum Nasensprays mit Oxytocin nicht in allen Fällen in der Behandlung von Menschen mit Autismus hilfreich sind. Und sie zeigen alternative Strategien auf, die langfristig zu neuen Therapien führen können.

Veränderungen im fein abgestimmten Zusammenspiel von Oxytocin und seinem Rezeptor können psychosoziale Störungen auslösen. Davon geht die Forschung schon lange aus. Tatsächlich wurden bereits genetische Varianten des Oxytocin-Rezeptors mit Autismus-Spektrum-Störungen in Verbindung gebracht. Die zugrundeliegenden kausalen Mechanismen sind bislang noch ungeklärt. Vieles deutet darauf hin, dass es nicht nur einen einzigen Auslöser gibt.

Entsprechend wurde beobachtet, dass die simple Gabe von Nasenspray mit Oxytocin nicht in allen, sondern nur in bestimmten Fällen dazu beiträgt, die soziale Interaktion bei Kindern und Jugendlichen mit einer Autismus-Spektrum-Störung zu verbessern. Studien zur therapeutischen Wirkung kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen und legen nahe, dass die Wirksamkeit bei den Patienten stark variiert. Exemplarisch sind hier eine Arbeit von Forschenden des Forschungszentrums Jülich ([DOI: 10.1038/s41386-018-0258-7](https://doi.org/10.1038/s41386-018-0258-7)) sowie eine weitere Studie, die bislang größte zu diesem Thema, die vor einigen Monaten im renommierten New England Journal of Medicine erschienen ist ([DOI: 10.1056/NEJMoa2103583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103583)).

In einer aktuellen Forschungsarbeit beschreiben Forschende der Universität Regensburg und des Forschungszentrums Jülich in allen Einzelheiten, wie sich eine kleine Änderung in der DNA-Sequenz des Oxytocinrezeptors auf die durch das Hormon ausgelöste Reaktion in den Nervenzellen auswirkt.

„Der Teufel steckt hier wirklich im Detail“, erklärt Dr. Mercedes Alfonso-Prieto vom Forschungszentrum Jülich. „Der Oxytocinrezeptor besteht aus 389 Aminosäuren. Die von uns untersuchte Variante, weicht nur bei einer einzigen von dem normalen Typ ab – eine eher subtile Veränderung, die sich aber im Innern der Zelle wie durch eine Art Dominoeffekt verstärkt.“

Gemeinsam mit ihren Kollegen am Institut unter der Leitung von Prof. Paolo Carloni hat sie die Auswirkungen dieser Mutation am Computer modelliert und simuliert. „Unser Ziel war es, einen Eindruck von dem Mechanismus in der Zelle zu gewinnen. Wir wollten verstehen, wie sich die ganze Struktur des Oxytocinrezeptors verändert und wie sich diese Veränderung auf die damit zusammenhängende zelluläre Reaktion auswirkt“, erklärt Mercedes Alfonso-Prieto.

Das überraschende Ergebnis: Die mutierte Variante ist keineswegs passiver oder instabiler, sondern aktiver und stabiler als der normale Rezeptortyp – ganz im Gegensatz zu dem, was intuitiv zu erwarten wäre.

„Obwohl diese Rezeptorvariante mit Autismus in Verbindung steht, wurde sie früher als nicht-pathogen eingestuft. Das hat uns verwundert“, berichten Dr. Magdalena Meyer und Dr. Benjamin Jurek von der Universität Regensburg, die die Zellreaktion experimentell im Labor untersucht haben. Die Regensburger Arbeitsgruppe unter der Leitung von Prof. Inga Neumann forscht schon seit vielen Jahren zur neurobiologischen Wirkung von Oxytocin. Die aktuelle Arbeit, die in der angesehenen Fachzeitschrift *Molecular Psychiatry* erschienen ist, liefert nun neue Ansatzpunkte, um langfristig neue Therapien zu entwickeln.

„Da die mutierte Rezeptorvariante übermäßig auf Oxytocin reagiert, liegt es auf der Hand, dass die Erhöhung des Oxytocinspiegels durch ein Nasenspray wahrscheinlich nicht die beste therapeutische Strategie ist, um autistische Patienten mit dieser Mutation zu behandeln“, erklärt Magdalena Meyer. Mehr Erfolg versprechen dagegen Ansätze zur Entwicklung von Medikamenten, die darauf abzielen, Moleküle zu finden, die die normale Funktion des Rezeptors wiederherstellen.

Originalpublikation:

Magdalena Meyer, Benjamin Jurek, Mercedes Alfonso-Prieto, Rui Ribeiro, Vladimir M. Milenkovic, Julia Winter, Petra Hoffmann, Christian H. Wetzel, Alejandro Giorgetti, Paolo Carloni & Inga D. Neumann

Structure-function relationships of the disease-linked A218T oxytocin receptor variant

Molecular Psychiatry (published online 04 January 2022), DOI: [10.1038/s41380-021-01241-8](https://doi.org/10.1038/s41380-021-01241-8)