

Wissenschaftspreis der GNP – Desitin Forscherpreis 2023

Tiefer Einblick in die GABA_A-Rezeptor-Autoimmunenenzephalitis

Autoantikörper gegen den Gammaaminobuttersäure-Rezeptor der Klasse A (GABA_A-R) kennzeichnen eine Autoimmunenenzephalitis mit häufigen epileptischen Anfällen und psychomotorischen Störungen. Ihre pathogene Rolle ist aufgrund der Überschneidungen mit anderen Autoantikörpern und der Nichtverfügbarkeit patienteneigener monoklonaler Antikörper noch nicht abschließend definiert. Jetzt gelang es dem Forscherteam um Dr. med. Jakob Kreye, Berlin, die direkte Pathogenität der GABA_A-R-Autoantikörper nachzuweisen und ein Tiermodell der GABA_A-R-Enzephalitis zu etablieren. Die Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP) hat den jungen Forscher dafür nun mit dem Wissenschaftspreis 2023 bzw. dem Desitin-Forscherpreis ausgezeichnet. Hier eine Synopsis der im Journal of Experimental Medicine (JEM) publizierten Forschungsergebnisse.

Zur Förderung der Forschung auf dem Gebiet der Neuropädiatrie hat das Hamburger pharmazeutische Unternehmen DESITIN im Jahr 2001 den Wissenschaftspreis eingeführt. Unter einer Vielzahl an Einsendungen fiel die Wahl der GNP-Jury in diesem Jahr auf die Arbeit von Dr. med. Jakob Kreye, der an der Berliner Charité forscht. Verliehen wurde der Preis für die beste wissenschaftliche Arbeit aus dem Nachwuchsbereich am 16. November 2023 im Rahmen der 48. Jahrestagung der GNP in Dortmund.

Autoimmunenenzephalitis im Fokus

Eine Autoimmunenenzephalitis ist eine seltene Form der Hirnentzündung, für die verschiedene Autoantikörper verantwortlich sein können. Unter ihnen ist die durch Antikörper ge-

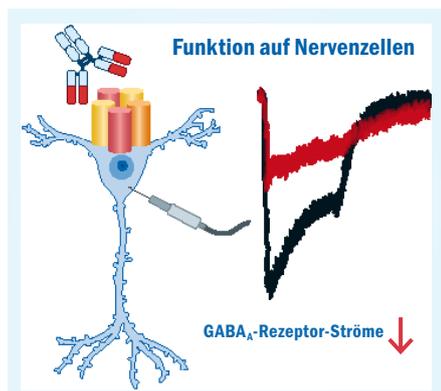


Abb. 1: Die GABA_A-Rezeptor-Antikörper verringerten die evozierten inhibitorischen postsynaptischen Ströme (IPSC) der Rezeptoren in Neuronenkulturen rasch und deutlich. Abb. modifiziert nach [1]

gen den N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor auf Neuronen ausgelöste Enzephalitis (NMDARE) am bekanntesten. Durch die Autoantikörper wird die Funktion von Stützproteinen, Kanälen und Rezeptoren dieser Zellen gestört, in deren Folge vielgestaltige Symptome wie Bewegungsstörungen, Krampfanfälle und/oder Verhaltensprobleme bis hin zur Psychose auftreten können. Es werden immer weitere neue Autoantikörper identifiziert wie beispielsweise jene, die gegen den GABA_A-Rezeptor gerichtet sind, deren genaue Funktionsweise bisher noch nicht gut untersucht war.

Enzephalopathische Symptome und erhöhte Mortalität im Tiermodell

In der ausgezeichneten Studie von Kreye et al.¹ wurde das Repertoire an monoklonalen Antikörpern (mAbs) im Liquor von Patienten mit akuter GABA_A-R-Enzephalitis charakterisiert. Durch ein rekombinantes „Single-cell cloning“ wurde eine Reihe von GABA_A-R-mAbs generiert. Bei ihnen wurden u.a. die Bindungssequenzen analysiert und die genauen Bindungsstellen am Rezeptor kartiert.

Die Forschungsgruppe identifizierte auf diese Weise insgesamt fünf unterschiedliche GABA_A-R-mAbs, allesamt vom IgG1-Subtyp, die an α1- und teils γ2-Subeinheiten des Rezeptors mit variabler Stärke binden. In funktionellen Untersuchungen zeigten diese mAbs deutliche relevante Effekte, insbesondere eine ausgeprägte und rasche Reduktion der GABA_A-Rezeptorströme (Abb. 1). In einem



Übergabe des 22. GNP-Wissenschaftspreises (Desitin-Forscherpreis) am 16.11.23 in Dortmund (v. li.: Prof. Dr. med. Kevin Rostasy, Dr. med. Jakob Kreye, Prof. Dr. med. Florian Heinen, Sonja Walther (Desitin)).

Tiermodell erhöhte die siebentägige intraventrikuläre Infusion der GABA_A-R-mAbs bei Wistar-P21-Ratten die epileptische Aktivität im EEG. Zudem zeigten Mäuse nach der Infusion eines solchen GABA_A-R-mAbs Symptome, die an die von Autoimmunenenzephalitis-Patienten erinnerten wie unwillkürliche Muskelbewegungen, Ataxie sowie gehäuft epileptische Anfälle – und innerhalb weniger Tage starben sechs der sieben Mäuse, die die mAb-Hochdosis erhalten hatten. Erstaunlicherweise konnten auch kleine monovalente mAb-Untereinheiten, die Fab-Fragmente, die krankheitsspezifischen Effekte auslösen.

Fazit und Perspektiven

Mit ihren Versuchen konnten Kreye et al. das Verständnis der autoimmunen Hirnentzündung deutlich erweitern. Ihre Ergebnisse belegen die direkte pathogene Wirkung von Autoantikörpern gegen GABA_A-R unabhängig von etwaigen sekundären Effektorfunktionen. Sie liefern außerdem eine wichtige Rationale für Therapiemaßnahmen, die darauf abzielen, das Immunsystem der betroffenen Patienten zu modulieren. Perspektivisch könnten die entdeckten Antikörpermoleküle ein Target bei der Entwicklung neuartiger antikörperselektiver Immuntherapien sein.

Literatur

1. Kreye J et al.: Encephalitis patient-derived monoclonal GABAA receptor antibodies cause epileptic seizures. J Exp Med 2021; 218(11): e20210012 [Epub 21. Sept. 2021; doi: 10.1084/jem.20210012].

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information GmbH, München
Druck: die druckbörse GmbH, Aiterhofen, ©2023 GFI
Mit freundlicher Unterstützung von Desitin, Hamburg

Interview mit Dr. med. Jakob Kreye zur Autoimmunenzephalitis

„Unsere Resultate zu den GABA_A-Rezeptor-Autoantikörpern liefern eine wichtige Entscheidungsgrundlage für die Behandlung“

Herr Dr. Kreye, herzlichen Glückwunsch zur Auszeichnung mit dem GNP- Wissenschaftspreis 2023. Warum haben Sie sich auf das Forschungsfeld der Autoimmunenzephalitis begeben?

Jakob Kreye (JK): Vielen Dank. Über diese Auszeichnung habe ich mich sehr gefreut. 2013 habe ich im Rahmen meiner Promotionszeit damit begonnen, mich mit der wachsenden Krankheitsgruppe der Autoimmunenzephalitiden zu beschäftigen. Deren erste Form wurde ja erst 2007 beschrieben, sodass es sich um ein relativ junges Forschungsfeld handelt. Besonders motiviert mich, durch die detaillierte Aufarbeitung der Autoantikörperwirkung zu einem besseren Verständnis der Krankheitsmechanismen beitragen zu können. Zusammen mit einer raschen Diagnose und Einleitung einer therapeutischen Hemmung des Immunsystems können für die Betroffenen häufig bemerkenswerte und langanhaltende Verbesserungen erreicht werden.

Was sind die prägnantesten Ergebnisse Ihrer Studie?

JK: Wir gehen davon aus, dass ein Mensch etwa eine Trillion (eine 1 mit 18 Nullen) unterschiedlicher Antikörper produzieren kann. Mit einer Probe eines Patienten können wir daher nur eingeschränkt Untersuchungen zu einem bestimmten Antikörper durchführen, weil die vielen übrigen Antikörper dabei stören. Bei unserer Studie zur Autoimmunenzephalitis, bei der die Autoantikörper gegen die GABA_A-Rezeptoren gerichtet sind, wollten wir diese Einschränkung umgehen. Dafür haben wir ein Verfahren angewandt, das ich im Rahmen meiner Promotionsarbeit etabliert hatte. So ließen sich gezielt monoklonale GABA_A-Rezeptor-Autoantikörper „aufreinigen“. Damit wurde es möglich zu zeigen, wo genau diese Antikörper am Rezeptor binden und wie dadurch die Nervenfunktion gestört wird, die maßgeblich zu den Symptomen bei den Betroffenen führt. So bilden unsere Befunde die Grundlage für immunsuppressive und – falls notwendig – intensiviertere Therapien.

Was ist das besondere am GABA_A-Rezeptor als Zielstruktur der Autoimmun-Antikörper?

JK: GABA_A-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle in der Kommunikation zwischen Neuronen. Sie fungieren als „Empfänger“ inhibitorischer Signale, vermitteln also gewissermaßen eine „bremsende“ Wirkung. Dies ist wichtig, um ein Gleichgewicht zu aktivierenden Signalen aufrechtzuerhalten. Wie wir zeigen konnten, können einzelne GABA_A-Rezeptor-Autoantikörper diese bremsende Funktion binnen kürzester Zeit deutlich einschränken. Eine solche Situation, in der die Bremswirkung der GABA_A-Rezeptoren gedämpft wird, kann sich in einem epileptischen Anfall äußern, der häufig nicht von allein endet und damit zu einer akut lebensbedrohlichen Situation wird.

Was waren die größten praktischen Herausforderungen Ihrer Forschungstätigkeit?

JK: Die kritischste Phase des Projektes war sicherlich der allererste Teil. Zum Glück handelt es sich ja bei der GABA_A-Rezeptor-Enzephalitis um eine

seltene Erkrankung, und die Therapiemaßnahmen greifen in der Regel recht rasch. Dies bedeutet aber auch, dass sich meist nur eine Möglichkeit ergibt, aus dem gewonnenen Liquor der Patient*innen die pathologischen GABA_A-Rezeptor-Antikörper aufzureinigen. Dieser mehrschrittige Prozess dauert mehrere Monate, und wir wussten erst am Ende, ob er erfolgreich sein wird. Glücklicherweise war dies der Fall, wir konnten direkt weitere Untersuchungen anschließen, um herauszufinden, wie die GABA_A-Rezeptor-Antikörper unser Hirn aus dem Gleichgewicht bringen.

Welche therapeutischen Optionen könnten sich aus Ihren Forschungsergebnissen eröffnen?

JK: Ich denke, aktuell liefern die Forschungsergebnisse zunächst eine wichtige Entscheidungsgrundlage in der Behandlung der betroffenen Patient*innen mit solchen GABA_A-Rezeptor-Autoantikörpern. Da wir wissen, dass die Antikörper alleine zu schweren Störungen der Nervenfunktion führen könnten, hilft dies in der Steuerung der Therapiemaßnahmen. Beispielsweise sollte trotz beginnendem Rückgang der Symptome bei fallenden, aber weiter nachweisbaren Antikörpern eine Fortsetzung der Therapie erwogen werden. Darüber hinaus kennen wir nun die krankheitsverursachenden Moleküle dieser Autoimmunerkrankung und können diese als Ansatzpunkt für die Entwicklung darauf zugeschnittener neuer Therapien nutzen. Wie ebenso auch bei anderen Formen der Autoimmunenzephalitis könnte es in Zukunft möglich werden, individuelle Therapieverfahren einzusetzen, die spezifisch nur die „krankmachenden“ Antikörper der Patient*innen angreift. Der Großteil unserer Antikörper-Trillion, die ja für unsere Immunabwehr gegen Viren und Bakterien so wichtig ist, bliebe davon verschont, sodass wir auch mit weniger Nebenwirkungen rechnen können.

Sie waren ja kürzlich in den USA. Wie geht es bei Ihnen kurz-, mittel- und langfristig weiter? Haben Sie schon konkrete Vorhaben?

JK: Ich war mit einem Fulbright-Stipendium an der Johns Hopkins University in Baltimore. Jetzt kurz vor dem GNP-Kongress bin ich an die Charité zurückgekehrt. Neben der klinischen Tätigkeit in der Neuropädiatrie freue ich mich, als Teil der DFG-Forschungsgruppe SYNABS meine eigene Arbeitsgruppe aufbauen zu können. In diesem Projekt möchten wir untersuchen, welche Effekte Autoantikörper aus dem mütterlichen Blut auf die fetale Hirnentwicklung haben können. Zudem möchte ich die Impulse aus den USA aufgreifen und systematisch virale Infektionen als Trigger einer Autoimmunität in neurologischen Indikationen untersuchen.

Herr Dr. Kreye, vielen Dank für das Gespräch und alles Gute für die Zukunft!



Dr. med. Jakob Kreye,
Charité Berlin, Campus
Virchow-Klinikum, Klinik
für Pädiatrie mit
Schwerpunkt Neurologie

Foto: Charité Berlin