

# PAPER OF THE MONTH 05/2019

Centrum für Schlaganfallforschung Berlin  
und Klinik für Neurologie der Charité

## **NMDA receptor dysfunction via unmutated human antibodies against the NR1 subunit.**

Wenke NK\*, Kreye J\*, Andrzejak E, van Casteren A, Leubner J, Murgueitio MS, Reincke SM, Secker C, Schmidl L, Geis C, Ackermann F, Nikolaus M, Garner CC, Wardemann H, Wolber G, Prüss H.

Ann Neurol. 2019 May;85(5):771-776. doi: 10.1002/ana.25460. Epub 2019 Apr 2.

PMID: 30843274

\*equal contribution

Autoimmune Hirnentzündungen sind wichtige neurologische und psychiatrische Erkrankungen und werden durch Autoantikörper gegen neuronale Oberflächen verursacht. Die häufigste Form ist die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, bei der es zu Psychosen, epileptischen Anfällen, Gedächtnisstörungen und autonomer Dysfunktion kommt.

In einer Vorarbeit konnten wir zeigen, dass aus dem Liquor der Patienten isolierte monoklonale Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren direkt pathogen sind. Bei den meisten Autoimmunerkrankungen sind die zugrundeliegenden Autoantikörper stark „gereift“, d.h. sie haben viele Mutationen erworben, um noch besser an ihre Zielstruktur zu binden. Überraschender Weise hatten die Autoantikörper bei der NMDA-Rezeptor-Enzephalitis nur sehr wenige Mutationen oder waren überhaupt nicht gereift. Umfassende Untersuchungen in der aktuellen Arbeit konnten zeigen, dass diese so genannten Keimbahn-Antikörper dennoch stark an den NMDA-Rezeptor binden und selektiv die synaptischen NMDA-Rezeptor-Ströme reduzieren. Offenbar können also bereits in der frühesten Stufe der Antikörperentstehung, die bei jedem Menschen gleichermaßen abläuft, funktionelle Autoantikörper gegen den NMDA-Rezeptor auftreten.

Da die Antikörper somit zum naiven B-Zell-Repertoire der Patienten und wahrscheinlich aller Menschen gehören, könnte hier der Schlüssel zur bisher rätselhaft hohen Prävalenz der NMDA-Rezeptor-Antikörper in der Allgemeinbevölkerung liegen. Vielleicht haben geringe Titer dieser Keimbahn-Antikörper eigentlich ganz andere Funktionen im Körper (z.B. während der Embryogenese oder nach einer Hirnschädigung) und die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist seltener Ausdruck einer Fehlregulation? Die Ergebnisse der Arbeit lassen vermuten, dass niedrige Blut- und Liquorspiegel der Autoantikörper an deutlich mehr neurologischen und psychiatrischen Symptomen beteiligt sind als bisher angenommen.



### **Dr. rer. nat. Nina Kerstin Wenke**

Nina K. Wenke ist Biotechnologin (M.Sc.) und promovierte am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin. Zurzeit arbeitet sie als Wissenschaftsmanagerin am Lehrstuhl für Experimentelle Bioinformatik der TU München.



### **Dr. med. Jakob Kreye**

Jakob Kreye hat 2016 sein Studium für Humanmedizin und seine Promotion an der Charité abgeschlossen. Seither ist er als Postdoktorand in der AG „Auto-immune Enzephalopathien“ am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) tätig.



### **PD Dr. med. Harald Prüss**

Harald Prüss ist Oberarzt der Klinik für Neurologie und Experimentelle Neurologie der Charité und leitet die Forschungsgruppe „Autoimmune Enzephalopathien“ am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin.