



Die Ermittlung der Ursache von Myasthenia gravis



Von Jon M. Lindstrom

Im Jahr 1973 war klar, welche physiologische Rolle nicotinische ACh-Rezeptoren bei der Signalübertragung an neuromuskulären Endplatten spielen. Als entscheidend für die Erforschung der Biochemie der ACh-Rezeptoren (AChR) erwiesen sich einige Tiere, an die man vielleicht nicht unbedingt gedacht hätte: Große

Mengen des AChR-Proteins fanden sich in den elektrischen Organen von Zitteraalen. Von Arthur Karlin und Jean-Pierre Changeux entwickelte Markierungsmethoden deuteten nach und nach darauf hin, dass es sich bei diesem ligandengesteuerten Ionenkanal um ein Protein handelt. Wie sich herausstellte, binden die erstmals von C. Y. Lee beschriebenen α -Toxine in den Giften von Kobras und Kraits (das sind südostasiatische Giftnattern) mit großer Spezifität und Affinität an die ACh-Bindungsstelle von ACh-Rezeptoren. Das Kobragift konnte als sehr spezifischer „Köder“ verwendet werden, um ACh-Rezeptoren aus Extrakten der Organe von Zitteraalen zu isolieren. Auf diese Weise konnte ich in einem Schritt mehrere Milligramm AChR-Protein reinigen. Das war ein gewaltiger Fortschritt gegenüber den Methoden, die ich noch als Doktorand angewandt hatte. Es war ein richtiges „Heureka!“-Erlebnis, schließlich so große Mengen des Proteins in der Hand zu haben, dass molekulare Studien an einem Neurotransmitterrezeptor möglich waren. Dennoch musste zunächst nachgewiesen werden, dass es sich bei dem gereinigten Protein tatsächlich um den physiologisch bedeutenden ACh-Rezeptor handelte. Von Methoden zur Klonierung und Expression funktionsfähiger Rezeptoren waren wir nach wie vor meilenweit entfernt.

Jim Patrick und ich stellten folgende Hypothese auf: Wenn Antikörper gegen unser gereinigtes Protein die Funktionen der ACh-Rezeptoren in den Zellen der elektrischen Organe blockieren konnten, dann würde dies beweisen, dass das Protein zumindest ein Teil des ACh-Rezeptors war. Als wir Kaninchen mit dem Protein immunisierten, wurden diese stark geschwächt. Dies deutete darauf hin, dass die Antikörper der Kaninchen eine Kreuzreaktion mit den ACh-Rezeptoren in ihren Muskeln eingegangen waren und die Übertragung an den neuromuskulären Endplatten beeinträchtigt hatten. Das war ein erneutes Heureka-Erlebnis. Schon vor langer Zeit hatte mir Ed Lennox, einer meiner Mentoren, einen Artikel von John Simpson gegeben. Im Jahr 1960 hatte Simpson die Vermutung geäußert, dass Myasthenia gravis von Autoantikörpern hervorgerufen werde (das sind Antikörper, die ein Patient gegen seine eigenen Proteine produziert), die verhindern, dass ACh an seinen Rezeptor bindet. Ursprünglich hatten wir in Erwägung gezogen, das AChR-Protein mithilfe dieser Antikörper zu identi-

fizieren. Der Kreis schloss sich, als wir durch das Reinigen der ACh-Rezeptoren nachweisen konnten, dass die für Myasthenia gravis charakteristische Schwächung durch Autoantikörper gegen ACh-Rezeptoren verursacht wird.

Die Autoantikörper behindern die Übertragung an den motorischen Endplatten nicht auf die eigentlich naheliegendste Weise als ACh-Antagonisten. Vielmehr entfalten sie ihre Wirkung vor allem durch Verringerung der Gesamtzahl der ACh-Rezeptoren, indem sie die Zerstörungsrate der Rezeptoren erhöhen und einen Abbau der Muskelmembran auslösen. Die pathologischen Mechanismen, welche die Übertragung an den neuromuskulären Endplatten bei experimenteller Autoimmunmuskelschwäche bei Ratten und bei Myasthenia gravis beim Menschen störten, haben wir in Zusammenarbeit mit Vanda Lennon, Marjorie Seybold und Andy Engel entdeckt. Wir hatten eine Untersuchung entwickelt, um die Antikörper gegen die Rezeptoren bei immunisierten Tieren quantifizieren zu können, und maßen den Verlust von ACh-Rezeptoren in ihren Muskeln. Durch die Verwendung von ACh-Rezeptoren aus menschlichen Muskeln in der gleichen Untersuchung hatten wir einen diagnostischen Test für Myasthenia gravis. Die Entdeckung, dass es sich bei Myasthenia gravis um eine Autoimmunerkrankung handelt, führte zur Entwicklung von immunsuppressiven Behandlungsansätzen für diese Krankheit.

Andere neurologische Erkrankungen zeigen Parallelen zu den Autoimmunmechanismen bei Myasthenia gravis. In letzter Zeit haben Forscher Autoantikörper gegen andere Muskel- und Nervenproteine gefunden, die ebenfalls Muskelschwäche hervorrufen, sowie Autoantikörper gegen die ACh-Rezeptoren von Neuronen, die eine Übertragung im vegetativen Nervensystem beeinträchtigen.

In jüngster Zeit ermöglichten revolutionäre Methoden zum Klonieren von Genen, zur Mutagenese, für Aufzeichnungen an einzelnen Kanälen und zur Kristallografie detaillierte Einblicke in die Struktur und Funktion von ACh-Rezeptoren. Dennoch lassen sich einige grundlegende Fragen nach wie vor nur schwer beantworten: Was löst die Autoimmunantwort bei Myasthenia gravis aus? Wie können wir diese Reaktion spezifisch unterdrücken?

Meine Forschungen an den ACh-Rezeptoren haben mich von den Toxinen in Schlangengiften über ACh-Rezeptoren vom Muskeltyp in elektrischen Organen und Erkenntnisse über Myasthenia gravis zu Untersuchungen der neuronalen ACh-Rezeptoren geführt, die an Nikotinsucht und neurodegenerativen Erkrankungen beteiligt sind. Nichts ist aufregender als Heureka-Erlebnisse wie das erstmalige Reinigen eines Neurotransmitterrezeptors oder das unerwartete Finden der Ursache einer Krankheit. Zwischen großen und kleinen Erfolgen kann eine Menge Arbeit und Frustration liegen. Aber hin und wieder wird man durch den Höhenflug einer Entdeckung belohnt.