Published in final edited form as:

Rev Med Interne. 2011 February ; 32(2): 130–132. doi:10.1016/j.revmed.2010.03.346.

Neuropsychiatric lupus and auto-antibodies against ionotropic glutamate receptor (NMDAR)

J.F.G. Cohen-Solal and B. Diamond

Center for Autoimmune and Musculoskeletal Disorders – The Feinstein Institute for Medical Research NS-LIJ. 350 Community Drive, Manhasset, NY 11030. USA

Abstract

Almost half of lupus patients will experience neuropsychiatric symptoms during the course of their disease. The etiology of the neuronal damages are still uncertain and probably multiple. Auto-antibodies reactive with brain have been postulated to play a role. The observation of pathogenic auto-antibodies binding the NR2A and NR2B subunits of the ionotropic glutamate receptor (NMDAR) illustrates this hypothesis.

First studies showed that 40% of lupus patients possess serum titers of anti-NR2A/B antibody, but the presence of these auto-antibodies is not always associated with the occurrence of neuronal damages or neuropsychiatric symptoms. Nevertheless, their presence is observed in the cerebro-spinal fluid (CSF) of one half of the patients suffering from neurolupus. The presence in the serum of these auto-antibodies anti-NR2A/B of the NMDAR is preliminary to their presence in the CSF where their deleterious effect is observable. Their entry into the brain is dependent on a breach of the blood brain barrier (BBB).

In conclusion, the serum titer of auto-antibodies against NR2A/B subunits is an indication of the potential for neuro-psychiatric manifestations during the course of the disease.

Keywords

lupus; neuropsychiatry; autoantibodies; NMDAR; DNA

La généralisation du traitement du lupus par anti-inflammatoires et immunosuppresseurs couplés à une antibiothérapie bien maîtrisée a permis de rallonger significativement l'espérance de vie des malades. Ce gain en temps de vie a permis la survenue de symptômes neurologiques jusqu'alors peu souvent observés. Le Collège Américain de Rhumatologie (ACR) a pris date en 1999 de cette réalité et a établi une liste de 19 syndromes neurologiques qui caractérisent le lupus érythémateux disséminé neuropsychiatrique (LEDNP) [1] (Tableau 1).

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Correspondance : Joël Cohen-Solal jcohenso@nshs.edu.

Publisher's Disclaimer: This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final citable form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

L'hypothèse du neuro-lupus médié par les auto-anticorps

Comme la présence d'auto-anticorps est un critère majeur du lupus, leur toxicité dans le système nerveux a été recherchée. L'association entre les anticorps anti-ribosomes P et les manifestations neurologiques du lupus a été évoquée. D'autre part, les anticorps anti-phospholipides peuvent être responsables d'atteintes vasculaires cérébrales chez des patients lupiques [2]. Pour avoir un impact sur le fonctionnement du cerveau ces anticorps doivent passer la barrière hémato-encéphalique. Cette barrière épithéliale protège le cerveau en contrôlant les échanges entre la circulation périphérique et le liquide céphalo-rachidien [3]. Grâce à l'action du récepteur néonatal pour la portion Fc des immunoglobulines la concentration en anticorps du liquide rachidien est maintenue très faible. Il s'avère que différents événements, comme une infection ou un stress, dont la manifestation peut être aiguë ou chronique, peuvent augmenter la perméabilité de la barrière (Tableau 2) et inonder le cerveau d'auto-anticorps [3]. L'hypothèse propose qu'au cours du temps les épisodes d'ouverture de la barrière hémato-encéphalique se multiplient. Les auto-anticorps induisent alors un contexte inflammatoire et des lésions neurologiques. Ce serait cette accumulation d'atteintes qui crée et accentue la survenue des symptômes neuropsychiatriques [3].

La double réactivité d'anticorps anti-ADN

Les auto-anticorps dirigés contre l'ADN double brin (ADNdb) sont très fréquemment détectés dans le sérum et le LCR des patients atteints de lupus. L'équipe du Professeur Diamond a montré il y a bientôt 15 ans que certains anticorps anti-ADNdb ont la capacité de reconnaître une séquence peptidique consensus (E/D)W(E/D)Y(S/G) [4]. L'immunisation d'une souris par le peptide DWEYS [5] ou d'un lapin par le peptide équivalent DEWDYG génère un titre en anticorps anti-ADNdb. Cette séquence peptidique est appelée mimétope car elle possède la capacité d'induire une réponse anticorps croisée anti-peptide et anti-ADNdb. La séquence (D/E)W(D/E)Y(S/G) est présente dans un nombre restreint de protéines dont les sous-unités NR2A (aa283-287 DWDYS) et NR2B (aa284-288 EWDYG) du récepteur ionotrope activé par le glutamate (R-NMDA). Ces séquences sont situées dans le domaine extracellulaire du récepteur et forment une boucle entre deux hélices alpha. Il est donc possible qu'une proportion importante des anticorps anti-ADNdb puisse reconnaître les séquences (E/D)W(E/D)Y(S/G) du R-NMDA et influencer la signalisation initiée par le recrutement de ce récepteur.

Un dimère des sous-unités NR2A ou/et NR2B associé à un dimère de la sous-unité NR1 forment le R-NMDA (tétramérique) qui est un canal ionique activable par le glutamate. Il est exprimé dans les différentes aires du cerveau, particulièrement celles impliquées dans l'apprentissage, le conditionnement à la peur et la mémoire. Ainsi il est abondamment présent à la surface des neurones impliqués dans la neurotransmission excitatoire en particulier dans l'hippocampe, le complexe amygdalien et le cortex. La sur-activité du R-NMDA induit l'apoptose neuronale par excito-toxicité qui pourrait causer des troubles de l'humeur ou plus dramatiquement des crises d'épilepsie, des crises de démence et des accidents vasculaires cérébraux. Sa sous-activité produit des symptômes de schizophrénie.

Décryptage de l'action des auto-anticorps de double spécificité anti ADNdb et NR2A/B

Le modèle murin a permis de décrypter le mécanisme de neuro-toxicité de ces anticorps. En particulier il a permis de montrer qu'ils activent le NMDAR *ex-vivo* sur des coupes de cerveau et *in vivo* lorsqu'ils sont injectés directement dans le cerveau. Dans les deux cas l'apoptose des neurones par excito-toxicité est observée [6]. Ces anticorps sont des pures coagonistes car leur mode d'action est directe, leurs effets sont reproduits par leurs seuls

fragments F(ab)'2, mais ils nécessitent la présence du glutamate dont ils potentialisent l'action. Le même phénomène d'altération neuronal est observé lorsque les anticorps, isolés dans le LCR de patients atteints de neuro-lupus, sont injectés dans le cerveau de souris [7]. Par la suite le modèle de souris immunisées par le peptide DWEYS a permis de montrer que sans ouverture de la BHE il n'y a pas d'atteintes neuronales. Par contre après traitement par des lipolysaccharides bactériens (LPS), qui perturbent l'intégrité de la BHE, une importante mort neuronale est observée au niveau de l'hippocampe, qui corrèle avec la détection de troubles de la mémoire [8]. Lorsque l'adrénaline est utilisée pour perturber la BHE aucune atteinte n'est observée dans l'hippocampe, par contre les auto-anticorps provoquent l'apoptose de neurones du complexe amygdalien. En accord avec une perte de fonctions amygdaliennes, les souris réalisent un score médiocre au test de << conditionnement à la peur >> [9]. En conséquence il semble que la nature de l'agent qui perturbe l'intégrité de la BHE détermine la régio-spécificité des atteintes neuronales, mais aussi qu'une même spécificité antigénique peut engendrer différentes manifestations neuropsychiatriques (dans notre exemple mnémoniques et cognitives) et que les ouvertures de la BHE sont un pré-requis à la survenue des symptômes.

De la détection des auto-anticorps anti-NR2A/B aux symptômes neuropsychiatriques

Les nombreuses études cliniques menées dans le monde ont permis de mieux appréhender les symptômes du neuro-lupus et de révéler la fréquence élevée de survenue des atteintes cognitives; en particulier des pertes de mémoire et des désordres de l'humeur. Autant de symptômes dont des auto-anticorps co-agonistes du R-NMDA pourraient rendre compte. Différents groupes ont tenté de déterminer si la présence dans le sérum de ces auto-anticorps, anti-ADNdb et anti-épitope DWEYS corrélait avec la survenue, l'intensité ou la fréquence de troubles neuro-psychiatriques. Ces études ont généré des résultats inconsistants [10-12]. A la différence du sérum les études basées sur l'analyse du LCR de patients diagnostiqués avec un lupus ont montré une corrélation entre la présence des auto-anticorps dans le LCR et un nombre plus élevé d'atteintes neurologiques et de troubles neuropsychiatriques [13-15]. Comme la présence sérique de ces auto-anticorps est le préalable à leur passage dans le LCR, où leurs effets délétères sont observables, la détection sérique d'auto-anticorps anti-épitope NR2A/B serait une indication de la potentialité de manifestations neuropsychiatriques au cours de la maladie. Le développement de stratégies pour bloquer ces anticorps est un challenge à relever mais les anti-ADNdb/R-NMDA ne sont probablement pas les seuls parmi de nombreux autres auto-anticorps neuro-pathogènes. Par ailleurs, le passage des anticorps au travers de la BHE constitue également une étape cruciale et le renforcement de la BHE est une cible thérapeutique intéressante. Outre la caféine, les glucocorticoïdes sont, pour l'heure, les seules substances qui renforcent l'intégrité de la BHE. Dans l'avenir proche, le développement de composés moins toxiques que les glucocorticoïdes est souhaitable afin de prévenir les symptômes neuropsychiatriques médiés par les auto-anticorps et ce indépendamment de leur spécificité antigénique.

Références

1. Diamond B, Kowal C, Huerta PT, Aranow C, Mackay M, DeGiorgio LA, et al. Immunity and acquired alterations in cognition and emotion: lessons from SLE. *Adv Immunol* 2006;89:289–320. [PubMed: 16682277]
2. Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:297–315. [PubMed: 17258299]
3. Diamond B, Huerta PT, Mina-Osorio P, Kowal C, Volpe BT. Losing your nerves? Maybe it's the antibodies. *Nat Rev Immunol* 2009;9:449–56. [PubMed: 19424277]

4. Gaynor B, Putterman C, Valadon P, Spatz L, Scharff MD, Diamond B. Peptide inhibition of glomerular deposition of an anti-DNA antibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1955–60. [PubMed: 9050886]
5. Putterman C, Diamond B. Immunization with a peptide surrogate for double-stranded DNA (dsDNA) induces autoantibody production and renal immunoglobulin deposition. *J Exp Med* 1998;188:29–38. [PubMed: 9653081]
6. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001;7:1189–93. [PubMed: 11689882]
7. Kowal C, DeGiorgio LA, Nakaoka T, Hetherington H, Huerta PT, Diamond B, et al. Cognition and immunity; antibody impairs memory. *Immunity* 2004;21:179–88. [PubMed: 15308099]
8. Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, Edgar MA, Huerta PT, Volpe BT, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:19854–9. [PubMed: 17170137]
9. Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, Volpe BT, Diamond B. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:678–83. [PubMed: 16407105]
10. Hanly JG, Robichaud J, Fisk JD. Anti-NR2 glutamate receptor antibodies and cognitive function in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:1553–8. [PubMed: 16881112]
11. Lapteva L, Nowak M, Yarboro CH, Takada K, Roebuck-Spencer T, Weickert T, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2505–14. [PubMed: 16868971]
12. Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *Eur J Neurol* 2005;12:392–8. [PubMed: 15804272]
13. Yoshio T, Onda K, Nara H, Minota S. Association of IgG anti-NR2 glutamate receptor antibodies in cerebrospinal fluid with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:675–8. [PubMed: 16447246]
14. Arinuma Y, Yanagida T, Hirohata S. Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:1130–5. [PubMed: 18383393]
15. Fragoso-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narváez A, Dávila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Diamond B, Llorente L, Sánchez-Guerrero J. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis. *PLoS One* 2008;3:e3347. [PubMed: 18836530]

Tableau 1

Syndromes neuropsychiatriques observés dans le lupus érythémateux systémique

Système nerveux central
Méningite aseptique
Maladies cérébro-vasculaires
Syndrome démyélinisant
Céphalées (migraine et hypertension intracrânienne bénigne)
Chorée
Myélopathie
Convulsions (épilepsie)
Syndrome confusionnel aigu
Anxiété
Troubles mnésiques et cognitifs
Troubles de l'humeur (dépression, accès maniaques)
Psychoses
Système nerveux périphérique
Syndrome de Guillain-Barré (polyradiculonévrite)
Symptômes dysautonomiques
Mononeuropathie multiple
Myasthénie grave
Neuropathie crânienne
Plexopathie
Polyneuropathie

Tableau 2

Modulateurs de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique

Situation clinique	Médiateurs	Substances	effet sur la BHE
Infection bactérienne ou virale	Lipopolysaccharides	LPS	déstabilisation
	Protéines virales	VIH	déstabilisation
Réaction inflammatoire	Cytokines	TNF-alpha	variable
		IL1-béta	déstabilisation
		IL-6	déstabilisation
		IFN de type I	renforcement
	Anticorps circulants	Anti FHA *	déstabilisation
		Anti AQ4 **	déstabilisation
Stress, Traumatismes Ischémie	Epinéphrine	Epinéphrine	déstabilisation
	Glutamate	Glutamate	déstabilisation
	Substances Vasoactives	Bradykinine	déstabilisation
		Histamine	déstabilisation
Déséquilibre hormonal	Estrogènes	17 bêta-estradiol	renforcement
	Glucocorticoides	Dexaméthasone	renforcement
Substances addictives	Alcool	Ethanol	déstabilisation
	Narcotiques	Cocaïne	déstabilisation
	Tabac	Nicotine	déstabilisation
	Café	Caféine	renforcement

* Hémagglutinine filamenteuse

** Aquaporine (adapté d'après Diamond et al. [3])