

# PAPER OF THE MONTH 07/2022

Centrum für Schlaganfallforschung Berlin  
und Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie der Charité

## Structural mechanisms of GABA<sub>A</sub> receptor autoimmune encephalitis.

Noviello CM, Kreye J, Teng J, Prüss H\*, Hibbs RE\*.

Cell. 2022 Jul 7;185(14):2469-2477.e13. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.025.

PMID: 35803245

\*equal contribution

Autoantikörper-vermittelte Hirnerkrankungen sind zu einer wichtigen Differentialdiagnose in der Neurologie geworden, deren Symptome von epileptischen Anfällen über Bewegungsstörungen und Psychosen bis zur Demenz reichen. Viele Antikörper verursachen direkt die neurologischen und psychiatrischen Beschwerden, doch die zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen sind im Detail weitgehend unbekannt.

Mit menschlichen Autoantikörpern gegen GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren ist es nun erstmalig gelungen, bei einer Enzephalitis die Wirkungsweise von Autoantikörpern gegen wichtige inhibitorische Rezeptoren im zentralen Nervensystem aufzuschlüsseln. Zusammen mit Experten auf dem Gebiet der Strukturauflösung von der University of Texas Southwestern Medical Center konnte mittels Cryo-Elektronenmikroskopie auf atomarer Ebene gezeigt werden, wie die aus Patienten gewonnenen Autoantikörper an die Rezeptoren andocken. Interessanterweise führen die Autoantikörper nicht zu einer Internalisierung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, wie das bei der NMDA-Rezeptor-Enzephalitis vorkommt, sondern sie unterbinden die Rezeptor-Funktion durch verschiedene Mechanismen: Beispielsweise indem sie verhindern, dass der eigentliche Transmitter - GABA - andocken kann. Das hat eine Übererregbarkeit des Nervensystems zur Folge, die zu Myoklonien, psychotischen Symptomen und epileptischen Anfällen führen kann.

Es war bisher ein Rätsel, warum Menschen mit sehr unterschiedlich hohen Autoantikörper-Spiegeln dennoch die gleichen Symptome einer autoimmunen Enzephalitis entwickeln können. Durch die hohe Auflösung der Untersuchung konnte diese Frage nun für einige Autoantikörper beantwortet werden: unabhängig vom Titer können die Antikörper je nach Ort der Bindungsstelle am Rezeptor sehr unterschiedlich wirken.

Auch wenn die GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Enzephalopathie sehr selten ist, spielen ähnliche gegen das Gehirn gerichtete Autoantikörper eine zunehmende Rolle bei vielen neurologischen Erkrankungen - von epileptischen Anfällen bis zur Demenz. Die aktuelle Arbeit hat den Weg geebnet, die Wirkmechanismen weiterer menschlicher Autoantikörper bei zahlreichen dieser

Erkrankungen auf atomarer Ebene aufzuklären. Die Methodik dürfte zu einem neuen Standard in der wissenschaftlichen Aufarbeitung anti-neuronaler Autoantikörper führen und stellt einen wesentlichen Schritt auf dem Weg zur Entwicklung von wirkungsvollen neuen Therapien in der Neuroimmunologie dar.



**Dr. med. Jakob Kreye** ist Assistenzarzt der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie der Charité sowie Postdoc in der Forschungsgruppe „Autoimmune Enzephalopathien“. Er wird vom Junior Clinician Scientist Programm des Berlin Institute of Health (BIH) gefördert.



**Prof. Dr. med. Harald Prüss** ist Direktor der Abteilung für Experimentelle Neurologie der Charité, Oberarzt der Klinik für Neurologie und Leiter der Forschungsgruppe „Autoimmune Enzephalopathien“ am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin.