

Paper of the Quarter – QIII/2022 – [CONNECT-GENERATE](#)

Structural mechanisms of GABA_A receptor autoimmune encephalitis.

Cell 2022, Jul 7 >>[PubMed-Link](#)<<

Noviello CM, Kreye J, Teng J, Prüss H*, Hibbs RE* (*equal contribution)

Mit hochmodernen Methoden ist es Forschenden des DZNE und der University of Texas erstmals gelungen, auf atomarer Ebene die Wirkung von gegen das Gehirn gerichteten autoimmunen Antikörpern detailliert aufzuschlüsseln. Sie untersuchten dazu zwei Antikörper, die bei einer Form der autoimmunen Enzephalitis an GABA_A-Rezeptoren andocken. Ihre Erkenntnisse über die strukturellen Mechanismen sind ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur Entwicklung von wirkungsvollen Therapien – und sie sind zugleich Wegbereiter für weitere vielversprechende Untersuchungen mit der neuen Methode.

„Wir haben erstmals den Berührungspunkt von zwei Feldern ausgenutzt, die sich in jüngster Zeit stark entwickelt haben: zum einen die Cryo-Elektronenmikroskopie, die es schafft, einzelne Atome abzubilden, und zum anderen die Forschung an klinisch relevanten Auto-Antikörpern, die wir von Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen isolieren. Die Expertisen aus beiden Feldern sind hier verschmolzen“, sagt [Prof. Harald Prüss](#), Projektleiter im Verbund CONNECT-GENERATE, der am DZNE forscht und zugleich Direktor der [Abteilung Experimentelle Neurologie an der Charité – Universitätsmedizin](#) Berlin ist.

Die GABA_A-Rezeptoren zählen zu den wichtigsten inhibitorischen Rezeptoren im zentralen Nervensystem. Im Normalfall binden die GABA_A-Rezeptoren den Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (gamma-aminobutyric acid, GABA). Die Antikörper allerdings, die die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler untersuchten, blockieren die GABA-Rezeptoren. Bisher ging man davon aus, dass die fehlgeleiteten menschlichen Antikörper nach ihrer Bindung an den Rezeptor zusammen mit diesem internalisiert werden. Das aber ist nicht der Fall, wie sich jetzt zeigte. Diese beiden Antikörper werden nicht internalisiert, sondern unterbinden die Funktion der GABA-Rezeptoren durch verschiedene Mechanismen: Beispielsweise indem sie verhindern, dass der eigentliche Transmitter - GABA - andocken kann. Das hat eine Übererregbarkeit des Nervensystems zur Folge, die zu Zuckungen des Körpers, psychotischen Symptomen und epileptischen Anfällen führen kann.

Autoimmune Enzephalopathien sind Hirnentzündungen, die nicht durch Bakterien oder Viren hervorgerufen werden, sondern durch Antikörper aus dem Immunsystem, die irrtümlicherweise den eigenen Körper attackieren. Es gibt zahlreiche Ausprägungen dieser Enzephalopathien, die sich vor allem durch die konkreten Strukturen unterscheiden, gegen die sich die außer Kontrolle geratenen Antikörper richten. Häufig sind Rezeptoren im menschlichen Hirn betroffen, oft aber auch andere Moleküle, Ionen-Kanäle oder weitere Zielpunkte im Gehirn. „Es war bisher ein Rätsel, warum Menschen mit sehr unterschiedlich hohen Spiegeln dieser Antikörper die gleichen Symptome einer autoimmunen Enzephalitis entwickeln können. Durch die hohe Auflösung der Untersuchung haben wir nun einen weiteren Mechanismus entdeckt. Je nach Ort der Bindungsstelle am Rezeptor können die Antikörper sehr unterschiedlich wirken“, erläutert Harald Prüss.

Die GABA_A-Rezeptor-Enzephalopathie ist zwar ausgesprochen selten, ähnliche gegen das Gehirn gerichtete Antikörper spielen aber eine zunehmende Rolle bei vielen neurologischen Erkrankungen – von epileptischen Anfällen bis zur Demenz. „Der Informationsgewinn wird künftige Forschung beflügeln. Wir haben den Weg zur Aufklärung der Wirkmechanismen menschlicher Autoantikörper auf atomarer Ebene geebnet, der sich nun auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen beschreiten lässt“, sagt Harald Prüss. Die Methodik könnte jetzt zu einem neuen Standard führen, wie tiefgreifend Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler künftig solche Funktionsweisen untersuchen und verstehen können.

Paper of the Quarter – QIII/2022 – [CONNECT-GENERATE](#)

Structural mechanisms of GABA_A receptor autoimmune encephalitis.

Cell 2022, Jul 7 >>[PubMed-Link](#)<<

Noviello CM, Kreye J, Teng J, Prüss H*, Hibbs RE* (*equal contribution)

Using a state-of-the-art method, researchers at DZNE and the University of Texas have succeeded for the first time at unraveling the effects of autoimmune antibodies, that are directed against the brain, in detail at the atomic level. To this end, they studied two antibodies that dock to so-called GABA_A receptors in one variant of autoimmune encephalitis. Their findings on the structural mechanisms are an important step towards the development of effective therapies - and they also pave the way for further promising investigations using the new method.

“For the first time, we have exploited the interface between two fields that have developed strongly in recent times: on the one hand, cryo-electron microscopy, which manages to image individual atoms, and on the other hand, research on clinically relevant autoantibodies, that we isolate from patients with neurological and psychiatric diseases. The expertise from both fields has merged here,” says [Prof. Harald Prüss](#), a DZNE scientist and also director of the [Department of Experimental Neurology at Charité – Universitätsmedizin Berlin](#). The GABA_A receptors are among the most important inhibitory receptors in the central nervous system.

Normally, **GABA_A receptors** bind to the neurotransmitter γ -aminobutyric acid (GABA). However, the antibodies that the scientists studied, inhibit GABA receptors. Until now, it was assumed that the misdirected human antibodies are internalized, i.e. taken up together with the receptor, after binding to the receptor. But this is not the case, as has now been shown. These two antibodies are not internalized, but inhibit the function of GABA receptors by different mechanisms: For example, by preventing the actual transmitter - GABA - from docking. This results in hyperexcitability of the nervous system, which can lead to twitching of the body, psychotic symptoms and epileptic seizures.

Autoimmune encephalopathies are brain inflammations not caused by bacteria or viruses, but by antibodies from the immune system that mistakenly attack the patient's own body. There are numerous types of these encephalopathies that differ primarily in the specific structures which the aberrant antibodies attack. Receptors in the human brain are frequently affected, but often this involves other molecules, ion channels or other targets in the brain. “It has been a mystery why people with very different levels of these antibodies can develop the same symptoms of autoimmune encephalitis. Due to the high resolution of the investigation, we have now discovered another mechanism. Depending on the location of the binding site on the receptor, the antibodies can have very different effects,” explains Harald Prüss.

While **GABA_A receptor encephalopathy** is extremely rare, similar anti-brain antibodies play an increasing role in many neurological disorders, from epileptic seizures to dementia. “The gained information will inspire future research. We have paved the way to elucidating the mechanisms of human autoantibodies at the atomic level, which can now also be pursued in numerous other diseases,” says Harald Prüss. The methodology could now lead to a new standard for how deeply scientists can study and understand such modes of action in the future.

Author: Harald Prüss;

Contact: harald.pruess@charite.de

Original press text: www.dzne.de