

## Paper of the Quarter – Q1/2023 – [CONNECT-GENERATE](#)

### A genome-wide association study in autoimmune neurological syndromes with anti-GAD65 autoantibodies.

Brain. 2023 Mar 1 (published online 2022 Mar 28). [>>PubMed-Link<<](#)

Christine Strippel, Marisol Herrera-Rivero, Mareike Wendorff, Anja K Tietz, Frauke Degenhardt, Anika Witten, Christina Schroeter, Christopher Nelke, Kristin S Golombek, Marie Madlener, Theodor Rüber, Leon Ernst, Attila Racz, Tobias Baumgartner, Guido Widman, Kathrin Doppler, Franziska Thaler, Kai Siebenbrodt, Andre Dik, Constanze Kerin, Saskia Räuber, Marco Gallus, Stjepana Kovac, Oliver M Grauer, Alexander Grimm, Harald Prüss, Jonathan Wickel, Christian Geis, Jan Lewerenz, Norbert Goebels, Marius Ringelstein, Til Menge, Björn Tackenberg, Christoph Kellinghaus, Christian G Bien, Andrea Kraft, Uwe Zettl, Fatme Seval Ismail, Ilya Ayzenberg, Christian Urbanek, Kurt-Wolfram Sühs, Simone C Tauber, Sigrid Mues, Peter Körtvélyessy, Robert Markewitz, Asterios Palianonis, Christian E Elger, Rainer Surges, Claudia Sommer, Tania Kümpfel, Catharina C Gross, Holger Lerche, Jörg Wellmer, Carlos M Quesada, Florian Then Bergh, Klaus-Peter Wandinger, Albert J Becker, Wolfram S Kunz, Gerd Meyer Zu Hörste, Michael P Malter, Felix Rosenow, Heinz Wiendl, Gregor Kuhlenbäumer, Frank Leyboldt, Wolfgang Lieb, Andre Franke, Sven G Meuth, Monika Stoll, Nico Melzer, German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE)

---

Autoimmun-neurologische Syndrome (AINS) mit Autoantikörpern gegen die 65 kDa Isoform der Glutamatdecarboxylase (GAD65) können mit limbischer Encephalitis, Temporallappenepilepsie bzw. -anfällen, cerebellärer Ataxie und Stiff-Person-Syndrom sowie Überlappungsformen symptomatisch werden. Anti-GAD65-Autoantikörper kennzeichnen außerdem den autoimmunen Diabetes mellitus. Dieser zeigt eine bekannte genetische Prädisposition, vermittelt durch Assoziationen zu verschiedenen genomischen Regionen innerhalb und außerhalb des klassischen HLA-Locus.

Wir führten eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) und eine Assoziationsanalyse der HLA-Region in einer großen deutschen Kohorte von 167 Patientinnen und Patienten mit anti-GAD65-AINS und 1047 populationsbasierten Kontrollprobanden durch. Die aus den GWAS-Daten resultierenden Vorhersagen der Veränderungen der Expressionslevel verschiedener Proteine wurden im Liquorproteom einer unabhängigen Kohorte von anti-GAD65-AINS validiert. Die Patientinnen und Patienten wurden durch das deutsche Netzwerk für Erforschung der Autoimmunenzephalitis (<https://generate-net.de/>) rekrutiert. Das Projekt wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert.

In der Analyse zeigen sich 16 Genom-weit signifikant assoziierte Loci für die Suszeptibilität für anti-GAD65-AINS. Die meisten Varianten in diesen Loci (>90%) liegen in nicht-kodierenden Regionen des Genoms. Interessant ist jedoch, dass 40% dieser Varianten bekannte regulatorische Effekte auf das Proteinexpressionslevel von insgesamt 48 Genen in krankheitsrelevanten Zellen und Gewebe (Immunzellen, zerebraler Kortex) aufweisen. Eine Netzwerkanalyse implizierter protein-kodierender Gene illustrierte eine prominente Rolle der Proteinkinase C- $\beta$  und identifizierte zahlreiche relevante biologische Pfade, die an Immunreaktionen und neuronalen Funktionen beteiligt sind. Die Analyse klassischer HLA-Allele und Haplo-Typen zeigte keine genomweit signifikanten Assoziationen. Die stärkste Assoziation fanden wir für den DQA1\*03:01-DQB1\*03:02-DRB1\*04:01 HLA-Haplo-Typ und das DRB1\*04:01-Allel. Die Analyse des Liquorproteoms zeigte differentielle Level von 5 Proteinen (HLA-A/B, C4A, ATG4D und NEO1), deren veränderte Expression aus dem GWAS-Daten vorhergesagt wurde.

Insgesamt ergaben sich aus der bisher größten Studie zur Genetik der anti-GAD65-AINS Hinweise auf eine deutliche genetische Prädisposition, mit direkten Implikationen für die Funktion des Immunsystems und des zentralen Nervensystems, die führend vermittelt wird durch Regionen des Genoms außerhalb der klassischen HLA-Region.

---

**Autor\*innen:** Christine Strippel, Marisol Herrera-Rivero, Nico Melzer

**Kontakt:** [Christine.Strippel@ndcn.ox.ac.uk](mailto:Christine.Strippel@ndcn.ox.ac.uk), [Marisol.Herrera@uni-muenster.de](mailto:Marisol.Herrera@uni-muenster.de), [Nico.Melzer@med.uni-duesseldorf.de](mailto:Nico.Melzer@med.uni-duesseldorf.de)

## Paper of the Quarter – Q1/2023 – [CONNECT-GENERATE](#)

### A genome-wide association study in autoimmune neurological syndromes with anti-GAD65 autoantibodies.

Brain. 2023 Mar 1 (published online 2022 Mar 28). [>>PubMed-Link<<](#)

Christine Strippel, Marisol Herrera-Rivero, Mareike Wendorff, Anja K Tietz, Frauke Degenhardt, Anika Witten, Christina Schroeter, Christopher Nelke, Kristin S Golombek, Marie Madlener, Theodor Rüber, Leon Ernst, Attila Racz, Tobias Baumgartner, Guido Widman, Kathrin Doppler, Franziska Thaler, Kai Siebenbrodt, Andre Dik, Constanze Kerin, Saskia Räuber, Marco Gallus, Stjepana Kovac, Oliver M Grauer, Alexander Grimm, Harald Prüss, Jonathan Wickel, Christian Geis, Jan Lewerenz, Norbert Goebels, Marius Ringelstein, Til Menge, Björn Tackenberg, Christoph Kellinghaus, Christian G Bien, Andrea Kraft, Uwe Zettl, Fatme Seval Ismail, Ilya Ayzenberg, Christian Urbaneek, Kurt-Wolfram Sühs, Simone C Tauber, Sigrid Mues, Peter Körtvélyessy, Robert Markewitz, Asterios Paliantonis, Christian E Elger, Rainer Surges, Claudia Sommer, Tania Kümpfel, Catharina C Gross, Holger Lerche, Jörg Wellmer, Carlos M Quesada, Florian Then Bergh, Klaus-Peter Wandinger, Albert J Becker, Wolfram S Kunz, Gerd Meyer Zu Hörste, Michael P Malter, Felix Rosenow, Heinz Wiendl, Gregor Kuhlenbäumer, Frank Leyboldt, Wolfgang Lieb, Andre Franke, Sven G Meuth, Monika Stoll, Nico Melzer, German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE)

---

Autoimmune neurological syndromes (AINS) with autoantibodies against the 65 kDa isoform of the glutamic acid decarboxylase (GAD65) present with limbic encephalitis, including temporal lobe seizures or epilepsy, cerebellar ataxia, and stiff-person-syndrome or overlap forms. The autoantibodies are a characteristic feature of autoimmune diabetes mellitus, which has a strong genetic susceptibility conferred by human leukocyte antigen (HLA) and non-HLA genomic regions.

To investigate the genetic predisposition in patients with anti-GAD65 AINS, we performed a genome-wide association study (GWAS) and an association analysis of the HLA region in a large German cohort of 167 patients with anti-GAD65 AINS, recruited through the German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE), and 1047 individuals as a population-based control. The resultant predictions regarding the differential protein expression were validated in the CSF proteome of a virtually independent cohort. The study was supported by the German Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF).

We found 16 loci with genome-wide significance for the susceptibility to anti-GAD65 AINS. Most variants in these loci (>90%) mapped to non-coding regions of the genome, however 40% of these have known regulatory functions on the expression of 48 genes in disease relevant cells and tissues (lymphocytes, cerebral cortex). A network analysis of the implicated protein-coding genes illustrated the role of protein kinase C beta (PRKCB) and identified an enrichment of numerous biological pathways linked to immunity and neural function. Analysis of the classical HLA alleles and haplotypes showed no genome-wide significant associations. The strongest associations were found for the DQA1\*03:01-DQB1\*03:02-DRB1\*04:01 HLA haplotype and DRB1\*04:01. Concordant with the GWAS prediction, the CSF proteome showed differential levels of five proteins (HLA-A/B, C4A, ATG4D and NEO1) in anti-GAD65 AINS patients.

The findings of the largest study of genetic predisposition in anti-GAD65-AINS suggest a strong genetic predisposition with direct functional implications for immunity and neural function, mainly conferred by genomic regions outside the classical HLA alleles.

---

**Authors:** Christine Strippel, Marisol Herrera-Rivero, Nico Melzer

**Contact:** [Christine.Strippel@ndcn.ox.ac.uk](mailto:Christine.Strippel@ndcn.ox.ac.uk), [Marisol.Herrera@uni-muenster.de](mailto:Marisol.Herrera@uni-muenster.de), [Nico.Melzer@med.uni-duesseldorf.de](mailto:Nico.Melzer@med.uni-duesseldorf.de)