

## Paper of the Quarter – QII/2024 – [CONNECT-GENERATE](#)

### KCNA2 IgG autoimmunity in neuropsychiatric diseases

Brain Behavior and Immunity 2024 Mar. [>>PubMed-Link<<](#)

Friederike A Arlt, Ramona Miske, Marie-Luise Machule, Peter Broegger Christensen, Swantje Mindorf, Bianca Teegen, Kathrin Borowski, Maria Buthut, Rosa Rößling, Elisa Sánchez-Sendín, Scott van Hoof, César Cordero-Gómez, Isabel Bünger, Helena Radbruch, Andrea Kraft, Ilya Ayzenberg, Jaqueline Klausewitz, Niels Hansen, Charles Timäus, Peter Körtvelyessy, Thomas Postert, Kirsten Baur-Seack, Constanze Rost, Robert Brunkhorst, Kathrin Doppler, Niklas Haigis, Gerhard Hamann, Albrecht Kunze, Alexandra Stützer, Matthias Maschke, Nico Melzer, Felix Rosenow, Kai Siebenbrodt, Christian Stenør, Martin Dichgans, Marios K Georgakis, Rong Fang, Gabor C Petzold, Michael Görtler, Inga Zerr, Silke Wunderlich, Ivan Mihaljevic, Paul Turko, Marianne Schmidt Ettrup, Emilie Buchholz, Helle Foverskov Rasmussen, Mahoor Nasouti, Ivan Talucci, Hans M Maric, Stefan H Heinemann, Matthias Endres; DEMDAS study group; Lars Komorowski, Harald Prüss

---

Autoreaktive Antikörper, die sich gegen Strukturen des zentralen und peripheren Nervensystems richten, sind als Effektoren von neuropsychiatrischen Autoimmunerkrankungen bekannt. In Analogie zu KCNA2 Mutationen, die zu epileptischen Enzephalopathien, Entwicklungsstörungen, und Ataxien führen, erscheint auch eine pathophysiologische Relevanz von autoreaktiven Antikörpern gegen die KCNA2 (Kv1.2) Untereinheit des Kaliumkanalkomplexes VGKC plausibel. Sie wurden bisher in nur wenigen Einzelfällen beschrieben und ihre Funktion sowie Assoziation mit klinischen Phänotypen ist unbekannt.

Wir konnten in unserer Studie klinische und paraklinische Daten sowie Epitop- und Antikörperbindungseigenschaften in einer Kohorte von 35 PatientInnen mit Serum-KCNA2 Antikörpern untersuchen. Hier zeigte sich, dass die im Mittel 65 Jahre alten PatientInnen zum größten Teil kognitive Beeinträchtigungen und/oder epileptische Anfälle aufwiesen, aber auch Ataxien, Gangstörungen und Persönlichkeitsveränderungen zeigten. Die Serumantikörper gehörten zu den komplement-kompetenten Subklassen IgG1 und IgG3. Im Nervenwasser korrelierte der Antikörpernachweis mit dem Auftreten von kognitiven Defiziten. KCNA2 Antikörper banden hierzu passend an charakteristische Strukturen im Hippocampus und Cerebellum sowie an juxtaparanodale Regionen von peripheren Nerven, reagierten jedoch ausschließlich mit intrazellulären Epitopen. Durch den passiven Transfer der Antikörper ins Nervenwasser von Mäusen konnten wir erstmalig nachweisen, dass diese Antikörper ihr Zielantigen in-vivo trotzdem erreichen. Eine verfügbare Hirnbiopsie eines Patienten zeigte zudem die Einwanderung vieler Immunzellen und eine Untergruppe von PatientInnen sprach gut auf antientzündliche Therapie an, insbesondere diejenigen mit einem Autoimmunenzephalitis-Phänotyp und frühzeitig begonnener Therapie.

Zusammenfassend charakterisiert unsere Arbeit die KCNA2 Antikörper assoziierte Autoimmunität als potenziell Immuntherapie-responsive Entität und legt die Initiierung einer rechtzeitigen Therapie nahe, sollten die Antikörper im Nervenwasser nachweisbar sein oder klinische bzw. diagnostische Befunde auf eine anhaltende Entzündung hinweisen. Darüber hinaus ist sie eine der ersten Arbeiten, die eine Autoantikörperbindung an intrazelluläre neuronale Antigene demonstriert und somit neue Hypothesen zur Relevanz intrazellulärer Epitope von Antikörpern generiert.

---

**Autorin:** Friederike A. Arlt

**Kontakt:** [friederike-antonia.arlt@charite.de](mailto:friederike-antonia.arlt@charite.de)

## Paper of the Quarter – QII/2024 – [CONNECT-GENERATE](#)

### KCNA2 IgG autoimmunity in neuropsychiatric diseases

Brain Behavior and Immunity 2024 Mar. [>>PubMed-Link<<](#)

Friederike A Arlt, Ramona Miske, Marie-Luise Machule, Peter Broegger Christensen, Swantje Mindorf, Bianca Teegen, Kathrin Borowski, Maria Buthut, Rosa Rößling, Elisa Sánchez-Sendín, Scott van Hoof, César Cordero-Gómez, Isabel Bünger, Helena Radbruch, Andrea Kraft, Ilya Ayzenberg, Jaqueline Klausewitz, Niels Hansen, Charles Timäus, Peter Körtvelyessy, Thomas Postert, Kirsten Baur-Seack, Constanze Rost, Robert Brunkhorst, Kathrin Doppler, Niklas Haigis, Gerhard Hamann, Albrecht Kunze, Alexandra Stützer, Matthias Maschke, Nico Melzer, Felix Rosenow, Kai Siebenbrodt, Christian Stenør, Martin Dichgans, Marios K Georgakis, Rong Fang, Gabor C Petzold, Michael Görtler, Inga Zerr, Silke Wunderlich, Ivan Mihaljevic, Paul Turko, Marianne Schmidt Ettrup, Emilie Buchholz, Helle Foverskov Rasmussen, Mahoor Nasouti, Ivan Talucci, Hans M Maric, Stefan H Heinemann, Matthias Endres; DEMDAS study group; Lars Komorowski, Harald Prüss

---

Autoreactive antibodies that target structures of the central and peripheral nervous systems are known to be effectors of neuropsychiatric autoimmune diseases. In analogy to epileptic, ataxic and neurodevelopmental disorders resulting from mutations in the KCNA2 (Kv1.2) subunit of the potassium channel complex VGKC, relevant pathogenic potential of KCNA2 antibodies appears plausible. These antibodies have been described in a few cases of neuropsychiatric disorders, but their diagnostic and pathophysiological role is currently unknown.

In our study, we analyzed clinical and paraclinical data, as well as the epitope and antibody binding properties, in a cohort of 35 patients with serum KCNA2 antibodies. The patients, with an average age of 65, mostly exhibited cognitive impairments and/or epileptic seizures. Some also presented with ataxia, gait disturbances, and personality changes. The serum antibodies belonged to the complement-competent subclasses IgG1 and IgG3. In the cerebrospinal fluid, the presence of antibodies correlated with cognitive deficits. The KCNA2 antibodies bound to characteristic structures in the hippocampus and cerebellum, as well as to juxtaparanodal regions of peripheral nerves, but only reacted with intracellular epitopes. By passively transferring the antibodies into the cerebrospinal fluid of mice, we demonstrated for the first time that these antibodies can reach their target antigen *in vivo*. One available brain biopsy showed strong immune cell infiltration, and a subgroup of patients responded markedly to anti-inflammatory therapy, in particular those presenting an autoimmune encephalitis phenotype and receiving early immunotherapy.

In summary, our work characterizes KCNA2 antibody-associated autoimmunity as potentially responsive to immunotherapy and suggests the initiation of timely treatment if the antibodies are detectable in the cerebrospinal fluid or if clinical or diagnostic findings indicate ongoing inflammation. Additionally, it is one of the first studies to demonstrate autoantibody binding to intracellular neuronal antigens, generating new hypotheses about the relevance of intracellular epitopes of antibodies.

---

**Author:** Friederike A. Arlt

**Contact:** [friederike-antonia.arlt@charite.de](mailto:friederike-antonia.arlt@charite.de)