

Autoantikörper gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Historischer Hintergrund und Prävalenz

Gerd Wallukat, Max Delbrück Centrum, Berlin
gwalluk@mdc-berlin.de

G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPGR) gehören zu einer der größten Gen-Familien im humanen Genom. Sie sind membranständig und vermitteln den Signaltransfer von der extrazellulären Umgebung in das Zytosol. GPGRs repräsentieren den Bindungsort von Hormonen und Neurotransmitter. Diese Rezeptoren bestehen aus einer siebenmal die Membran durchspannenden Domäne, einem extrazellulären N-terminus und einem intrazellulären C- terminalen Ende. Des Weiteren enthalten diese Rezeptoren drei extra- und drei intrazelluläre Schleifen.

Vor ca. 38 Jahren wurde erstmals von der Gruppe um Borda gezeigt, dass neben den Hormonen und Neurotransmitter auch funktionelle Autoantikörper (AAK) gegen diese Rezeptoren gerichtet sein können. Diese AAKs wurden in den Seren von Chagas' Patienten nachgewiesen und waren gegen den β 1-adrenergen Rezeptor gerichtet. Einige Jahre später konnten Venter und Mitarbeiter AAKs gegen den β 2-adrenergen Rezeptor in den Seren von Patienten mit allergischen Asthma identifizieren. AAKs gegen den β 1-adrenergen Rezeptor wurden später auch in den Seren von Patienten mit Myokarditis und idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie nachgewiesen und charakterisiert. Diese anti- β 1-Adrenozeptor AAKs erkennen Bindungsseiten an der ersten oder zweiten extrazellulären Schleife des β 1-adrenergen Rezeptors. Diese Bindungsstellen unterscheiden von denen der Hormone und Neurotransmitter. Letztere binden in einer hydrophoben Tasche, die durch den siebenmal Membran durchspannenden Anteil des Rezeptors geformt wird. Im Gegensatz dazu binden die funktionelle AAKs an den extrazellulären Schleifen des Rezeptors. Diese funktionelle Aktivität der AAKs wird spezifisch durch β 1-adrenerge Antagonisten blockiert bzw. durch Peptide, die der ersten oder zweiten extrazellulären Schleife des Rezeptors entsprechen, neutralisiert. Basierend auf unseren Ergebnissen mit bivalenten F(ab)₂ und monovalenten Fab Fragmenten der AAKs wurde geschlossen, dass die β 1-adrenozeptor AAKs ihren agonistischen Effekt durch Stabilisierung der agonistischen Konformation des Rezeptors realisieren. Bei dieser Aktivierung werden zwei Rezeptoren durch den bivalenten AAK miteinander vernetzt. Aber im Gegensatz zu der Wirkung von klassischen adrenergen Agonisten, die bei einer permanenten Stimulierung eine Phosphorylierung, Desensibilisierung und Internalisierung der Rezeptoren induzieren, führt eine Aktivierung durch die AAKs zu einem lang anhaltenden stimulatorischen Effekt. Diese permanente Stimulierung könnte zu einer Ca⁺⁺ Überladung der Zellen führen und somit eine Rolle in der Pathogenese spielen. Mit Hilfe von „Bioassays“ konnten bei ca. 70 -80 % der untersuchten Kardiomyopathiepatienten AAKs gegen den β 1-adrenergen Rezeptor nachgewiesen werden. Beim Einsatz von ELISA Techniken waren dagegen nur ca. 30-40 % der Patienten AAK positiv. Antikörper gegen den β 1-adrenergen Rezeptor wurden weiterhin in den Seren von Patienten mit Chagas', Myokarditis, dilatativer Kardiomyopathie und Peripartum-Kardiomyopathie identifiziert. In Chagas' Seren wurden neben den β 1-adrenergen Rezeptor AAKs auch AAKs gegen den β 2-adrenergen und muskarinergen M2 Rezeptor gefunden. Letzterer wurde auch bei ca. 30 % der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie beobachtet. In den letzten Jahrzehnten wurden weitere funktionelle AAKs gegen GPGRs durch mehrere Gruppen beschrieben. Diese agonistischen AAKs sind gegen den α 1-adrenergen-, den Angiotensin II AT1-, den Angiotensin (1-7) Mas, und den Endothelin 1 ETA-Rezeptor gerichtet und spielen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Rolle in der Entstehung verschiedenster Erkrankungen.