

GPCR-AAK – Bedeutung bei Patienten mit Post-COVID und kritischer Vergleich angebotener Messmethoden

Autoantikörper (AAk) gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR) wie z.B. β_1/β_2 -adrenerge Rezeptoren (AdR), muskarinerge Acetylcholin-Rezeptoren (mAChR), Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor (AT1R) oder Endothelin-Rezeptor A (ETAR) werden zunehmend als krankheitsrelevante Biomarker bei verschiedenen Krankheiten erkannt. Dazu zählen Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS), Post-COVID, Post-Vac-Syndrom, aber auch Herz-Kreislaufkrankungen (z.B. POTS, Herzinsuffizienz und Bluthochdruck) und Autoimmunerkrankungen (z.B. Systemisklerose und systemischer Lupus erythematodes).

Zur Messung von GPCR-AAK kommen aktuell zwei Nachweismethoden zum Einsatz, die eine unterschiedliche Aussagekraft haben. Da sind einerseits die ELISA-basierten Tests und andererseits funktionelle Bioassays. Beide Methoden weisen sowohl Stärken als auch Schwächen auf, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Quantitative ELISA-basierte Messung

ELISA sind für den Nachweis von GPCR-AAK derzeit die einzige standardisierte und damit zwischen verschiedenen Laboren vergleichbare Methode. Nur mit dem ELISA lassen sich quantitative Ergebnisse erzielen, was die Methode zu einem wertvollen Instrument für longitudinale Verlaufsbeobachtungen macht. Zudem sind etablierte Testsysteme, wie die ELISA der Firma CellTrend, CE-IVD zertifiziert und werden mit breiter klinischer Anwendung eingesetzt.

Der bekannte Nachteil der ELISA-Tests im Vergleich zu Bioassays besteht darin, dass sie zwar das Vorhandensein und die Konzentration der zirkulierenden AAK im Blut anzeigen, nicht aber deren funktionelle Wirkung. Das heißt, man kann nicht zwischen stimulierenden (agonistische AK) oder blockierenden AAK (antagonistische AK) unterscheiden. Dieses „Problem“ ist in der Labormedizin bekannt, besteht z.B. auch beim TSH-Rezeptor-AAK (TRAK), was aber dessen prinzipielle Aussagekraft üblicherweise nicht in Frage stellt.

Daher ist es wichtig, dass die klinische Aussagekraft der bestimmten GPCR-AAK für jedes angewendete Testsystem evaluiert wird. Die auch am IMD Berlin verwendeten ELISA der Firma CellTrend wurden in zahlreichen Studien angewendet, sowohl bei Patienten mit Post-COVID (Achleitner 2023, Stein et al. 2024, Sotzny et al. 2022, Semmler et al. 2023, Mundorf et al. 2024) als auch anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz (Zweck et al. 2023) oder Parodontitis (Scherbaum et al. 2020).

Der CellTrend-ELISA ist ein bewährter Test bei Patienten mit Post-COVID

Verschiedene Studien, die den ELISA als Methode zum Nachweis der GPCR-AAK verwendet haben, konnten zeigen, dass diese AAK bei Post-COVID mit dem Schweregrad der Symptome und beeinträchtigter Mikrozirkulation verbunden sind [Szewczykowski 2022, Sotzny 2022]. Der β_2 -adrenerge Rezeptor-AAK war dabei der beste Diskriminator.

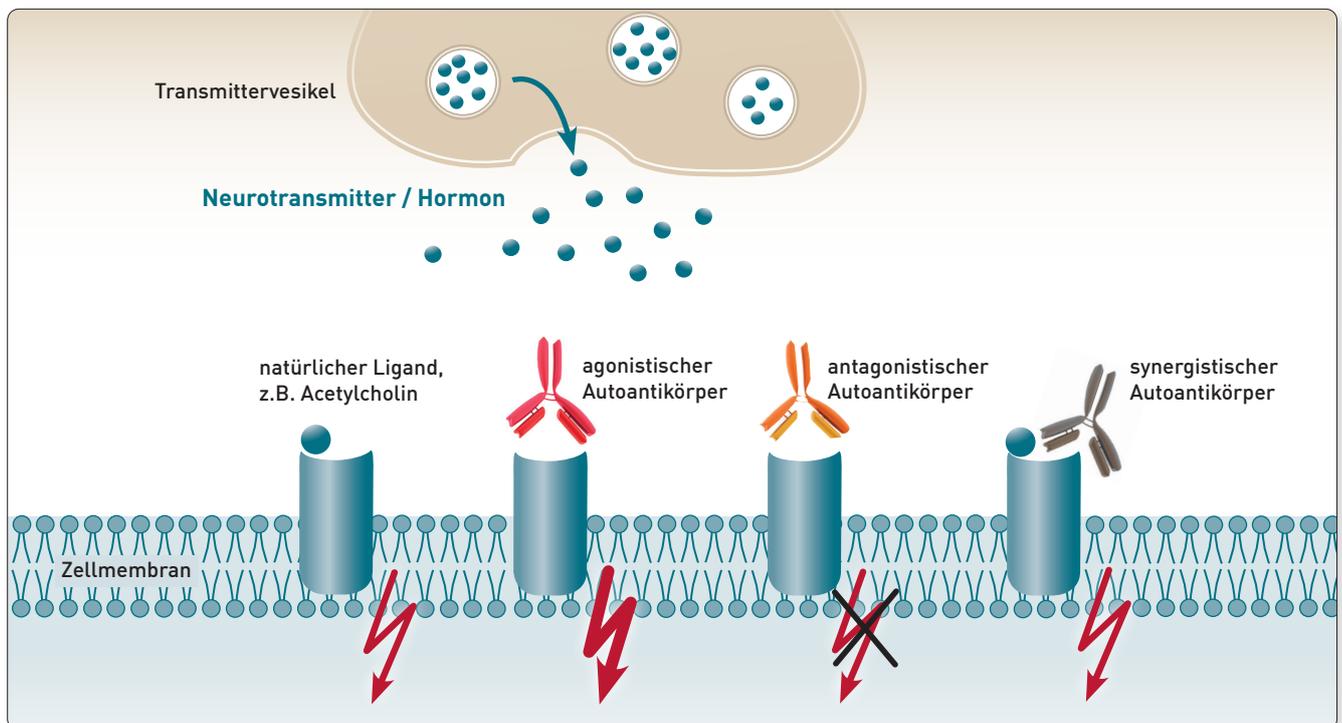


Abb. 1 GPCR-AAK haben unterschiedliche funktionelle Effekte. Sie können agonistisch, antagonistisch oder synergistisch wirken.

Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 30 77001-220.

Mit ihm waren sowohl Fatigue als auch vasomotorische Symptome stark assoziiert [Sotzny 2022]. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Ergebnissen bei postinfektiösen ME/CFS-Patienten überein, die Korrelationen zwischen klinischen Symptomen, strukturellen Veränderungen des Zentralnervensystems (ZNS) und den Spiegeln von GPCR-AAK zeigten [Fujii 2020, Kimura 2023, Gravelsina 2022].

Der CellTrend-ELISA zeigt einen Rückgang von GPCR-AAK unter Therapie

In einer primären Beobachtungsstudie an der Charité Berlin wurde gezeigt, dass durch Immunadsorption bei Patienten mit infektionsbedingtem ME/CFS mit erhöhtem β 2-adrenerge Rezeptor-AAK bei sieben von zehn Patienten eine rasche Verbesserung der Symptome eintrat [Scheibenbogen 2018]. Zuletzt wurde gezeigt, dass die AAK gegen β 2-AdR und M3/M4-mAChR bei Long-COVID-Patienten erhöht waren und das es unter Apheresetherapie zu einem Rückgang der β 1/ β 2-AdR-AAK und M3/M4-mAChR kommt [Achleitner et al. 2023]. In dieser Studie, wie auch bei Mundorf et al. [2024] konnte allerdings im Unterschied zu ME/CFS keine direkte Korrelation zur Symptomschwere gefunden werden. Das begründen die Autoren damit, dass weitere, noch nicht definierte oder messbare GPCR-AAK an der komplexen Dysregulation der Signalübertragung in Zellen beteiligt sind. In einer Studie aus der Arbeitsgruppe Scheibenbogen von der Berliner Charité bei Post-COVID-Patienten kam es nach Immunadsorptionstherapie ebenfalls zu einem signifikanten Rückgang der β 2-AdR-AAK [Stein et al. 2024].

Welche Rolle spielen funktionelle Bioassays?

Bioassays haben den Charme, dass sie die biologische Aktivität von AAK erfassen, etwa über die AAK-induzierte Aktivierung der cAMP-Produktion, den intrazellulären Kalziumfluss oder Zellkontraktion. Sie können somit die Unterscheidung zwischen Agonisten, Antagonisten und neutralen Antikörpern ermöglichen. Die aktuell vor allem bei Post-COVID-Patienten eingesetzten Bioassays (E.R.D.E-AAK-Diagnostik GmbH) erfassen allerdings nur die agonistisch wirkenden AAK, was die zum ELISA differierenden Ergebnisse zum Teil schon erklärt.

Der Nachteil von Bioassays besteht aber auch darin, dass keine quantitativen Ergebnisse angegeben werden, weshalb vergleichende Betrachtungen von AAK-Titern zum Beispiel vor und nach Therapie nicht möglich sind. Zudem weisen Bioassays eine höhergradige Variabilität im Vergleich zu standardisierten ELISA auf, da die verwendeten Zelllinien,

Testbedingungen und Zeitpunkte der Messung die Ergebnisse erheblich beeinflussen. Der Bioassay ist schwer standardisierbar, so fehlt es auch an regulatorisch anerkannten Standards für Funktionstests von GPCR-AAK (keine CE-IVD-Zertifizierung, keine Ringversuche zwischen Labors). Aus diesem Grund sind derartige Bioassays für DIN 15189-akkreditierte medizinische Labore keine Alternative. Aufgrund der Komplexität und der hohen Kosten werden funktionelle Bioassays bislang vor allem in der Forschung angewendet.

Fazit

Quantitative Messungen von GPCR-AAK sind wissenschaftlich valide und medizinisch sinnvoll. Als Methode der Wahl sollten CE-IVD-zertifizierte ELISA verwendet werden. Funktionelle Bioassays könnten zwar wichtige funktionelle Zusatzinformationen geben, sind aber aufgrund fehlender Standardisierung, hoher Variabilität und fehlender quantitativer Ergebnisse derzeit nicht zur Primärdiagnostik geeignet. Der ELISA gilt nach wie vor als diagnostischer Goldstandard für GPCR-AAK im klinischen Alltag.

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht	
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Autoimmundiagnostik			
<u>G-Protein-gekoppelte Rezeptor-Ak i.S. (ELISA)</u>			
β 1-adrenerge Rez.-AAK	> 40.0	U/ml	< 15.0
β 2-adrenerge Rez.-AAK	6.0	U/ml	< 8.0
M3-muskarinerge AChR-AAK	19.0	U/ml	< 6.0
M4-muskarinerge AChR-AAK	26.8	U/ml	< 10.7
Endothelin-Rez.-A-Ak	30.2	U/ml	< 10
Angiotensin-II-Rez.-I-Ak	30.4	U/ml	< 10
PAR1-Ak	1.4	U/ml	< 13
CXCR3-Ak	7.2	U/ml	< 30

Interpretation GPCR-AAK:
Erhöhte Konzentrationen von Antikörpern (Ak) gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR) können auf das Vorliegen eines Post-COVID-Syndroms oder eines ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome) hinweisen, sind aber nicht beweisend für die Diagnose. Erhöhte funktionelle GPCR-Ak können auch im Rahmen anderer physiologischer aber auch pathophysiologischer Prozesse vorkommen. Daher sollte die Beurteilung immer im klinischen Kontext erfolgen. Es empfiehlt sich eine Verlaufskontrolle der Ak nach ca. 3-6 Monaten.

Abb. 2 Musterbefund mit mehreren erhöhten AAK-Konzentrationen

Literatur

- Achleitner M. et al. Clinical improvement of Long-COVID is associated with reduction in autoantibodies, lipids, and inflammation following therapeutic apheresis Mol Psychiatry 2023
- Akbarzadeh et al. When natural antibodies become pathogenic: autoantibodies targeted against G protein-coupled receptors in the pathogenesis of systemic sclerosis. Front Immunol 2023
- Binda et al. Autoantibodies Targeting G-Protein-Coupled Receptors: Pathogenetic, Clinical and Therapeutic Implications in Systemic Sclerosis. Int J Mol Sci 2024
- Cabral-Marques O et al. GPCR-specific autoantibody signatures are associated with physiological and pathological immune homeostasis. Nat Commun. 2018
- Fujii, H. et al. Altered Structural Brain Networks Related to Adrenergic/Muscarinic Receptor Autoantibodies in Chronic Fatigue Syndrome. J. Neuroimaging 2020
- Gravelsina, S. et al. Biomarkers in the diagnostic algorithm of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Front. Immunol. 2022
- Kimura, Y. et al. Free water-corrected diffusion and adrenergic/muscarinic antibodies in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. J. Neuroimaging 2023
- Mundorf AK et al. Clinical and Diagnostic Features of Post-Acute COVID-19 Vaccination Syndrome (PACVS). Vaccines [Basel] 202
- Müller FS et al. Autoantibodies against the chemokine receptor 3 predict cardiovascular risk. European Heart Journal 2023
- Scheibenbogen, C. et al. Immunoadsorption to remove ss2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. PLoS ONE 2018
- Scherbaum I et al Autoantibodies against M5-muscarinic and beta1-adrenergic receptors in periodontitis patients Aging (Albany NY) 2020
- Semmler A, et al. Chronic Fatigue and Dysautonomia following COVID-19 Vaccination Is Distinguished from Normal Vaccination Response by Altered Blood Markers. Vaccines [Basel] 2023
- Sotzny F. Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in Post-COVIDe correlate with symptom severity. Front Immunol 2022
- Stein E et al. Efficacy of repeated immunoadsorption in patients with post-COVID myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and elevated b2-adrenergic receptor autoantibodies: a prospective cohort study. The Lancet Regional Health Europe 2025
- Szewczykowski, C et al. Long COVID: Association of Functional Autoantibodies against G-Protein-Coupled Receptors with an Impaired Retinal Microcirculation. Int. J. Mol. Sci. 2022
- Zweck E. et al. Receptor autoantibodies: Associations with cardiac markers, histology, and function in human non-ischaemic heart failure. ESC Heart Fail 2023