



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg



# Metalle/GPCR Autoantikörper und Herzgesundheit

Prof. Dr. Berthold Hoher

IMD Berlin

University Medical Centre Mannheim, University of Heidelberg  
Reproductive and Genetic Hospital of CITIC-Xiangya, Changsha, China  
*Central South University, Changsha, China*



# Traditionelle Biomarker der Herzgesundheit – was leisten sie und was nicht?

Klassische kardiovaskuläre Diagnostik fokussiert auf:

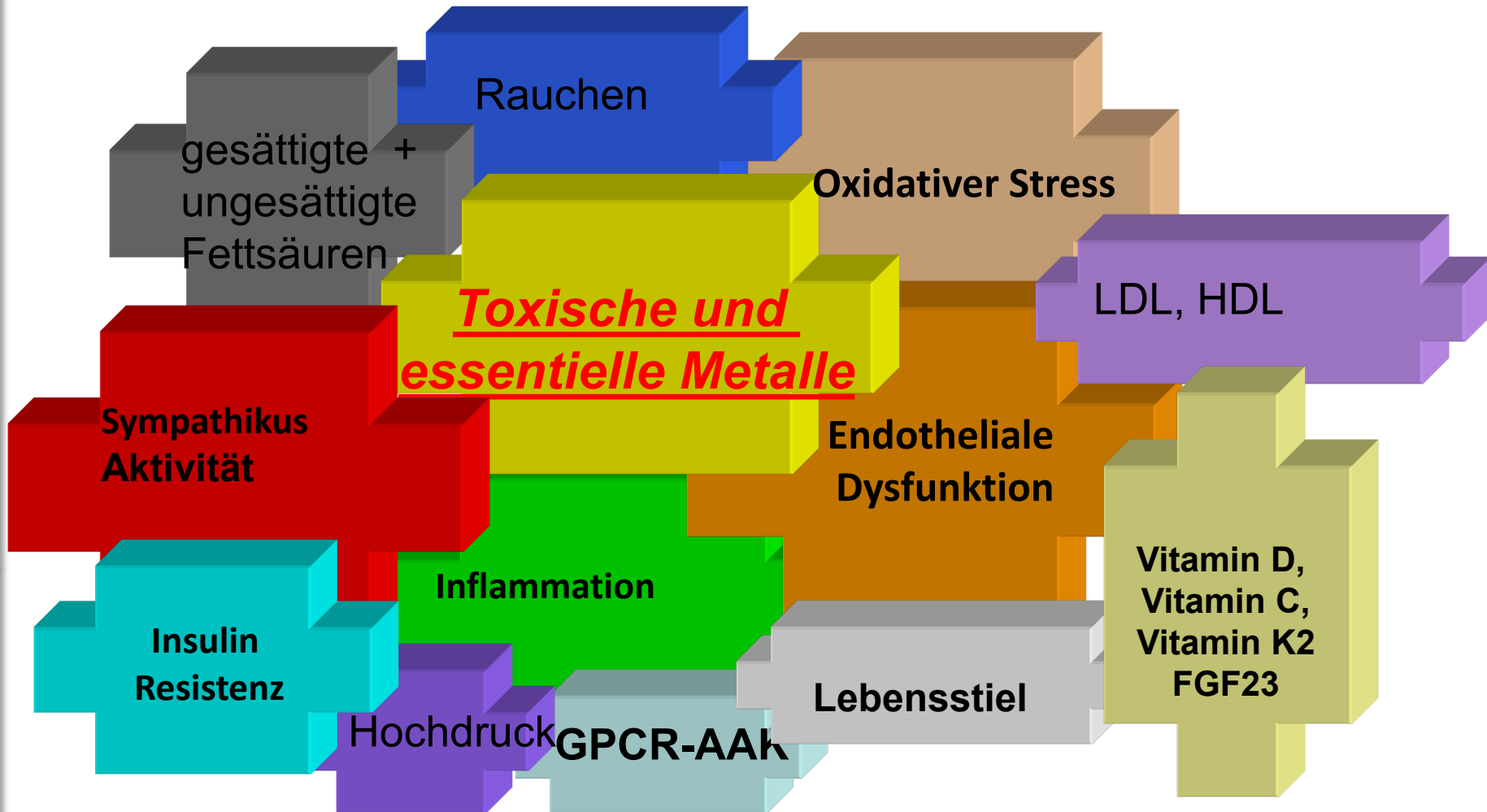
- LDL-/HDL-Cholesterin, Triglyzeride
- Nüchtern glukose, Insulinresistenz, HbA1c
- Klinische Risikofaktoren: Blutdruck, Rauchen, BMI, Familienanamnese, Stress, Geschlecht

Diese Marker bilden metabolische und vaskuläre Risiken gut ab.

**Aber: Sie erklären nur etwa 50–60 % der individuellen kardiovaskulären Ereignisse.**

→ „Residual Risk“ trotz optimaler LDL- und Glukosekontrolle.

# Ursachen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen – ein komplexes Puzzle

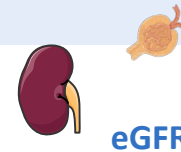
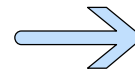
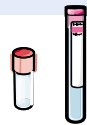


# IMD - toxic Metal Study

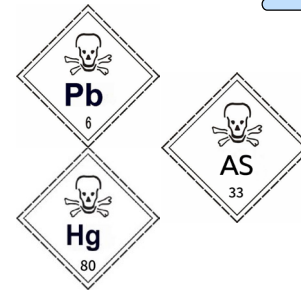
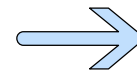
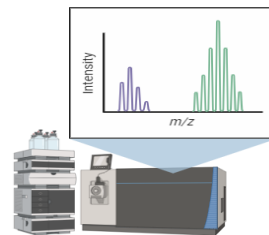
## Routine Clinical Laboratory Parameters



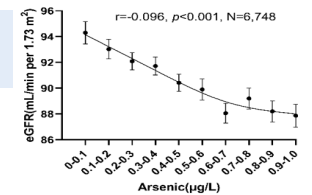
58,864 outpatients in Germany



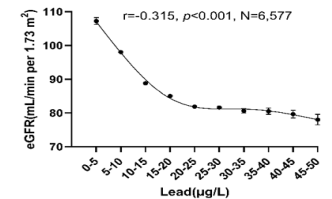
eGFR



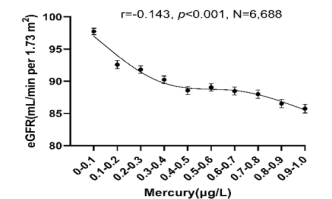
Metal analysis using ICP-MS



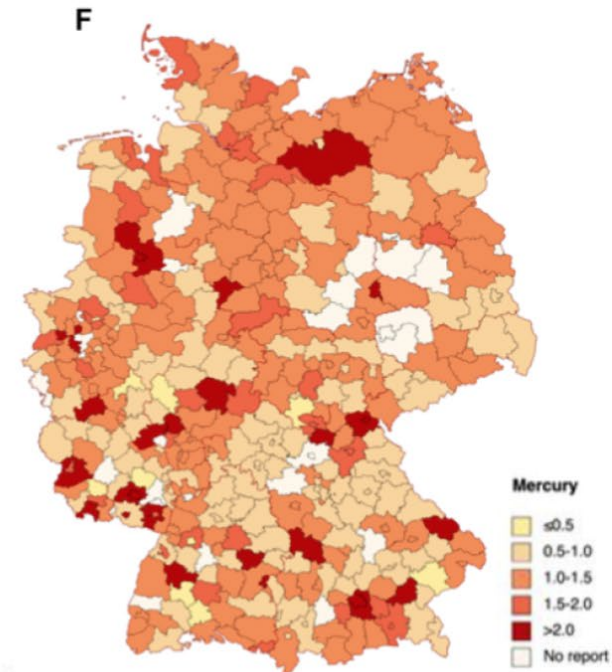
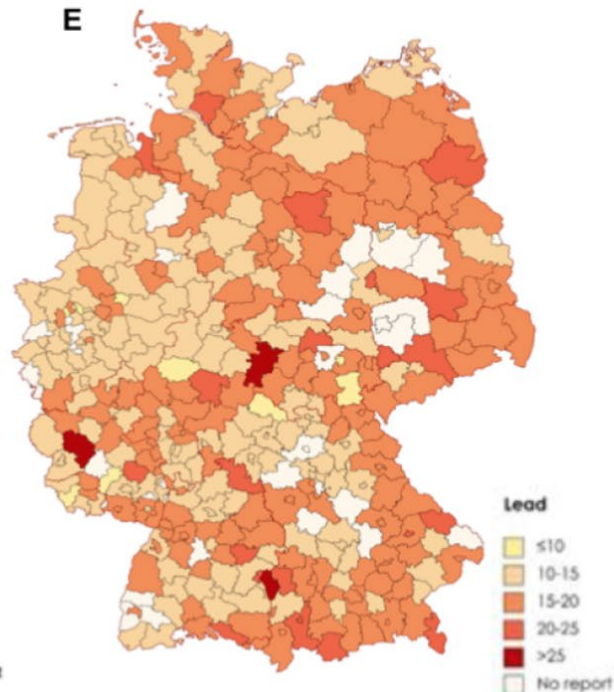
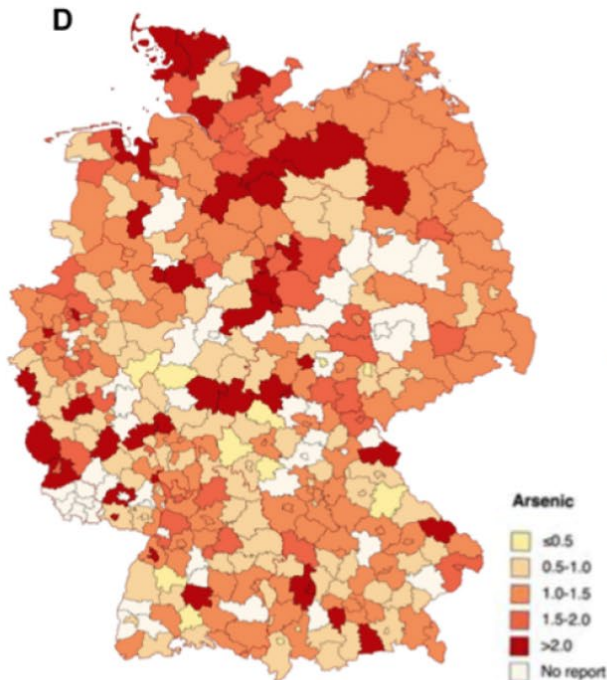
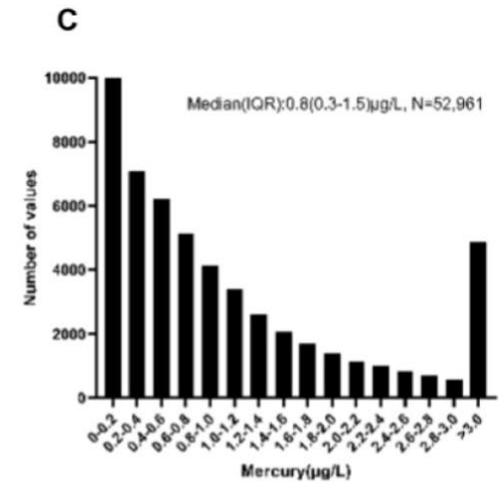
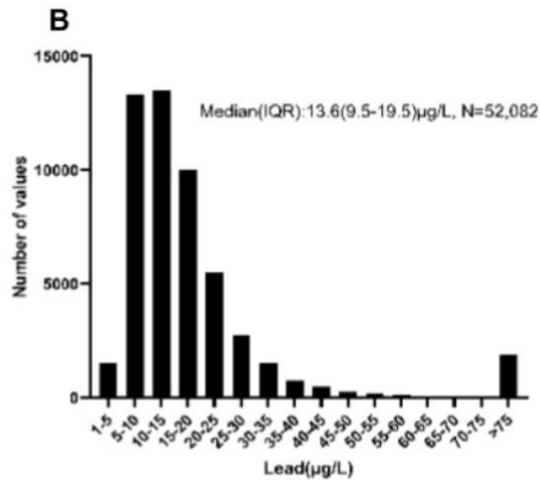
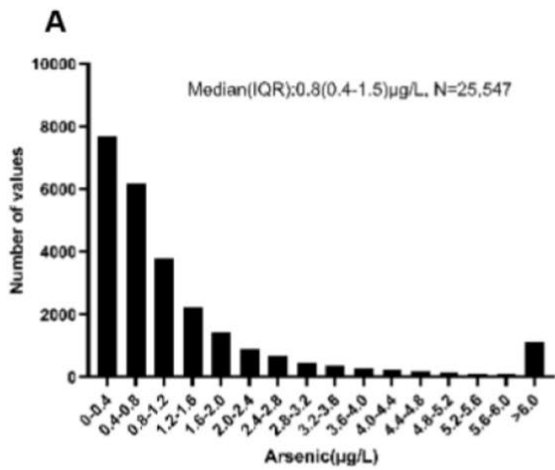
Correlation between Arsenic (0-1.0 µg/L) and eGFR



Correlation between Lead (0-50 µg/L) and eGFR

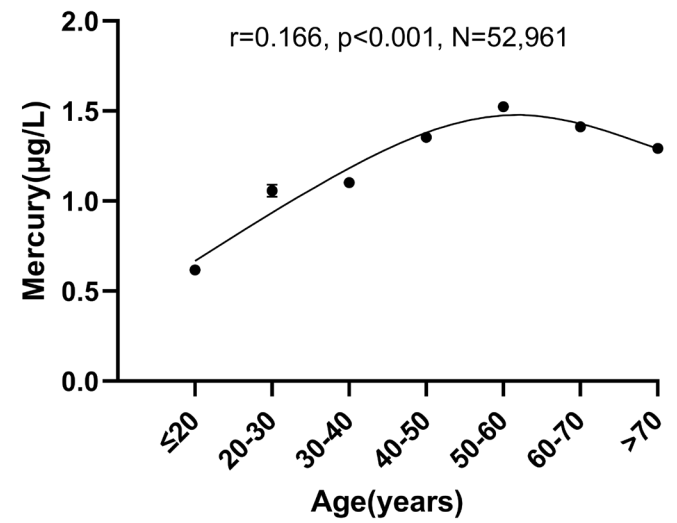
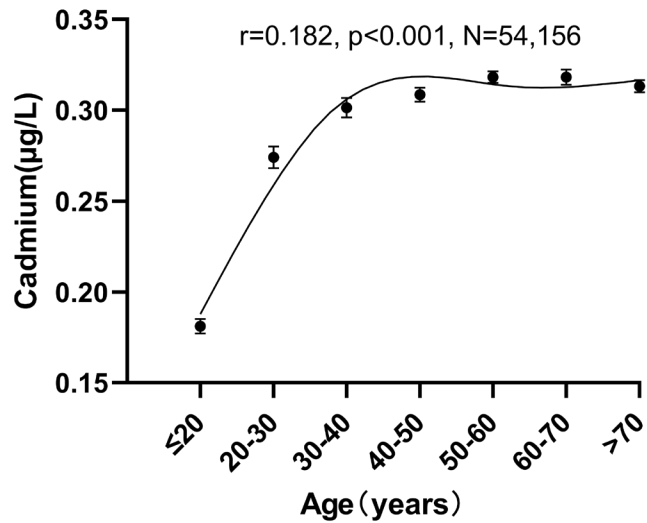
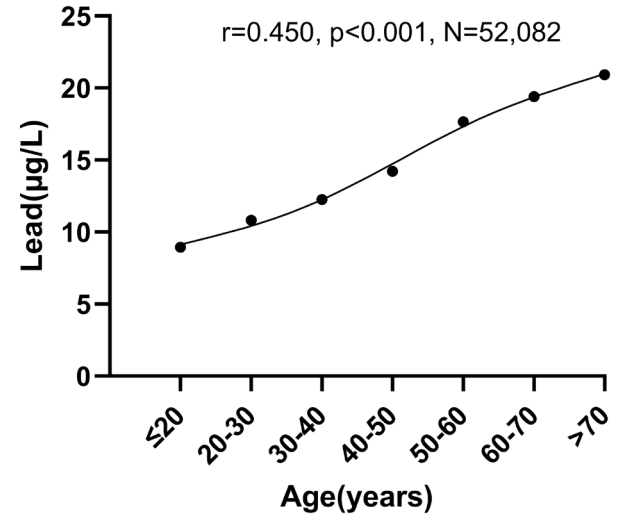
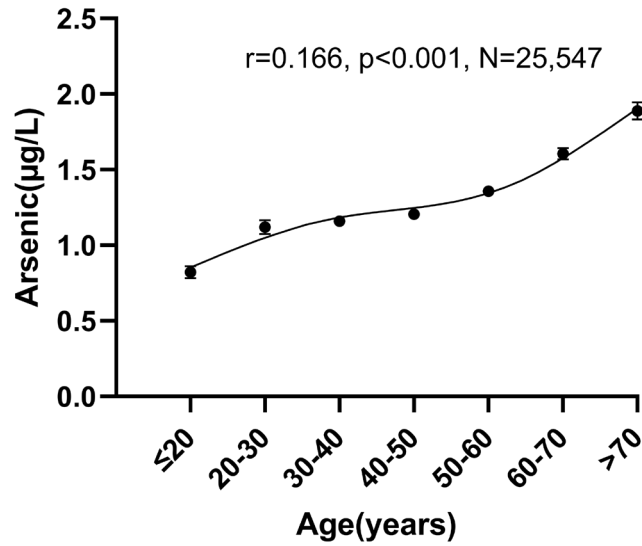


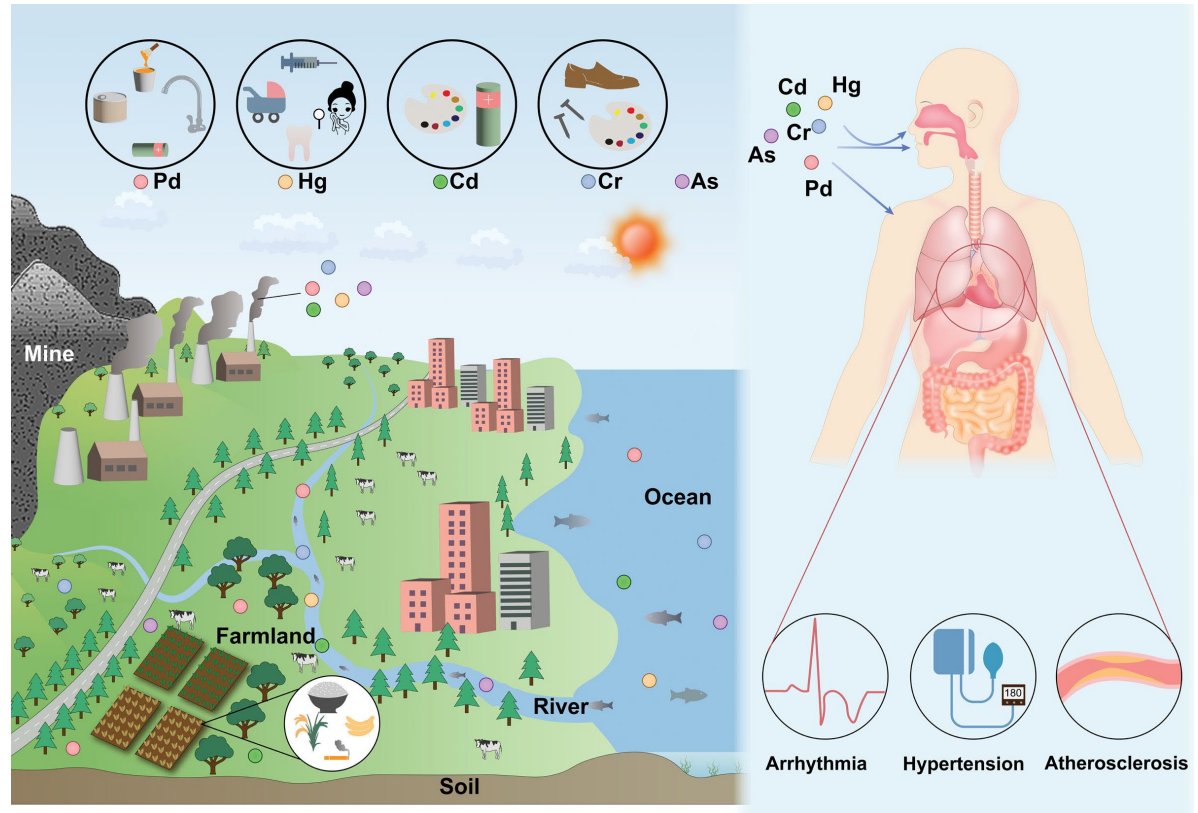
Correlation between Arsenic (0-1.0 µg/L) and eGFR



Zuo J, ..., Hocher B. Association of arsenic, lead, and mercury with liver function markers in German outpatients. *Food Chem Toxicol.* 2026 Jan;207:115837. doi: 10.1016/j.fct.2025.115837

# Age Dependence of Heavy Metals in Whole Blood





***Deutschland weist eine ungleichmäßige Verteilung der Schwermetallbelastung auf. Lokale Faktoren könnten dafür verantwortlich sein.***

**Abbildung aus:** Circ Res. 2024 Apr 26;134(9):1160-1178. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323617



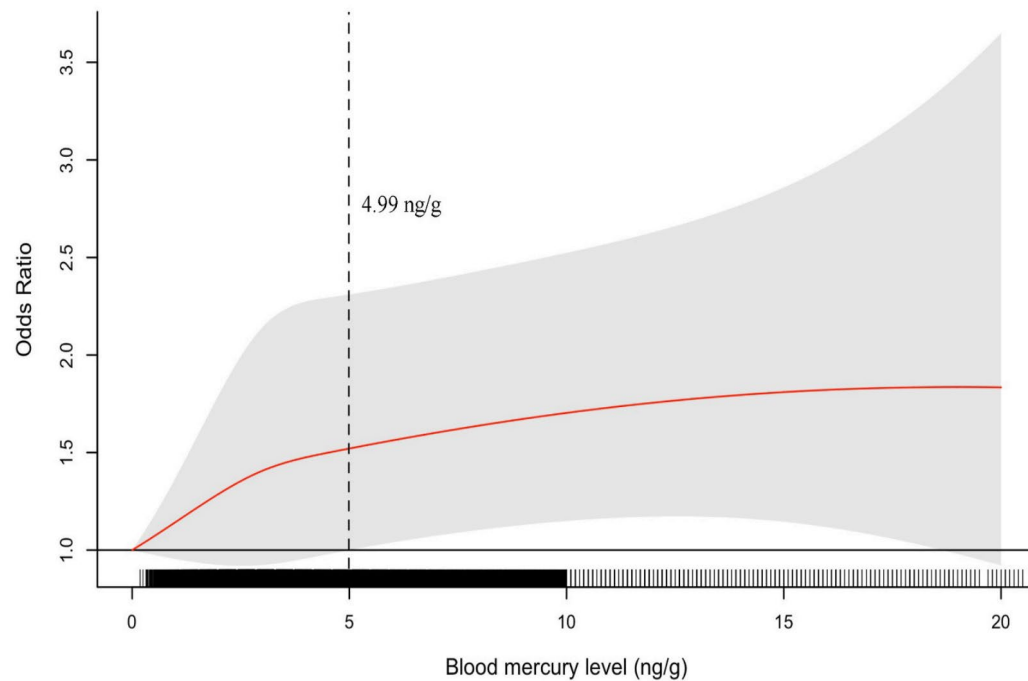
ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Environmental Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/envres](https://www.elsevier.com/locate/envres)

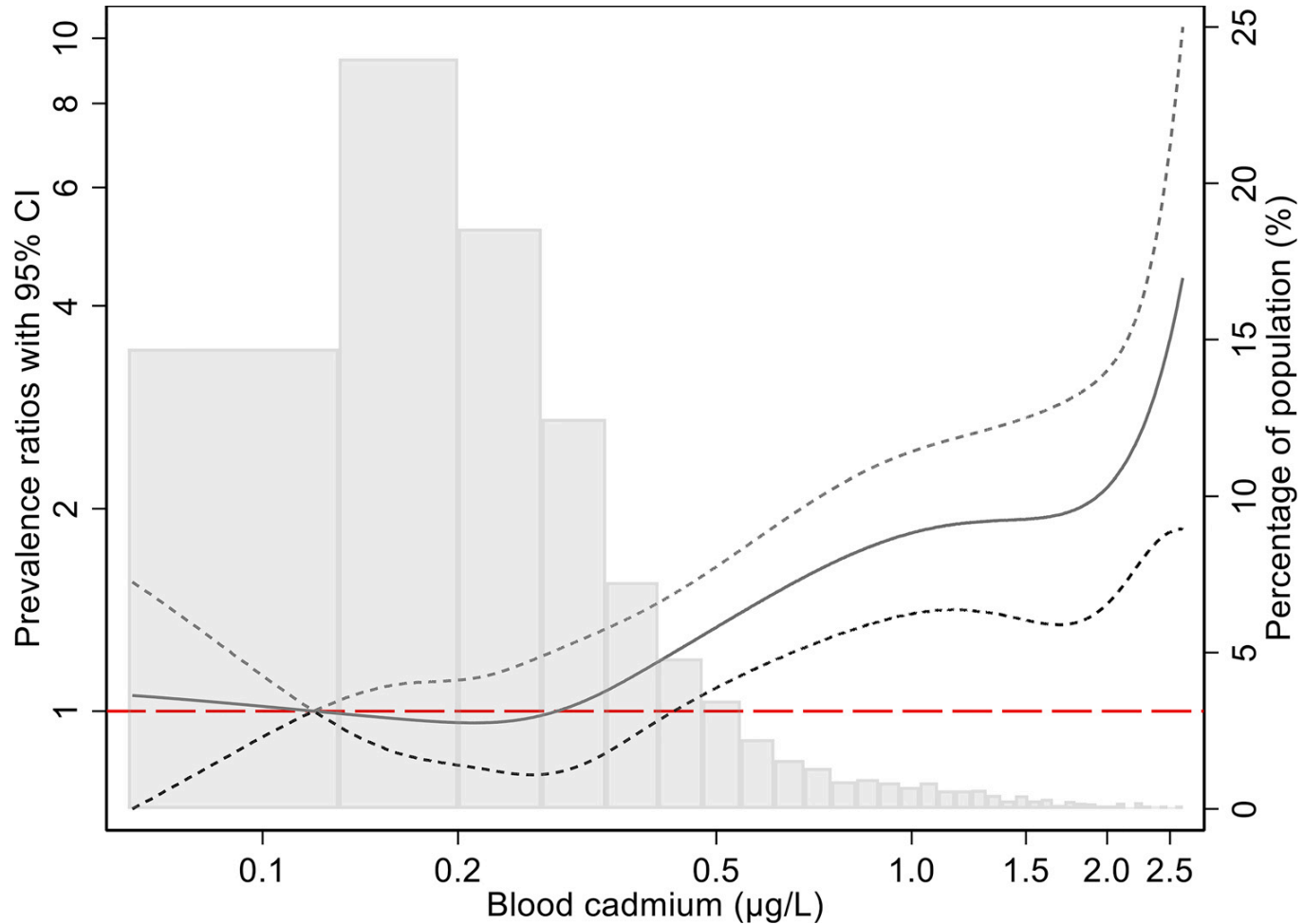
Association between whole blood metallic elements concentrations and gestational diabetes mellitus in Japanese women: The Japan environment and Children's study



Dosis-Wirkungs-  
Beziehung zwischen  
Quecksilber und dem  
Risiko für  
Schwangerschafts-  
diabetes  
n=78,964

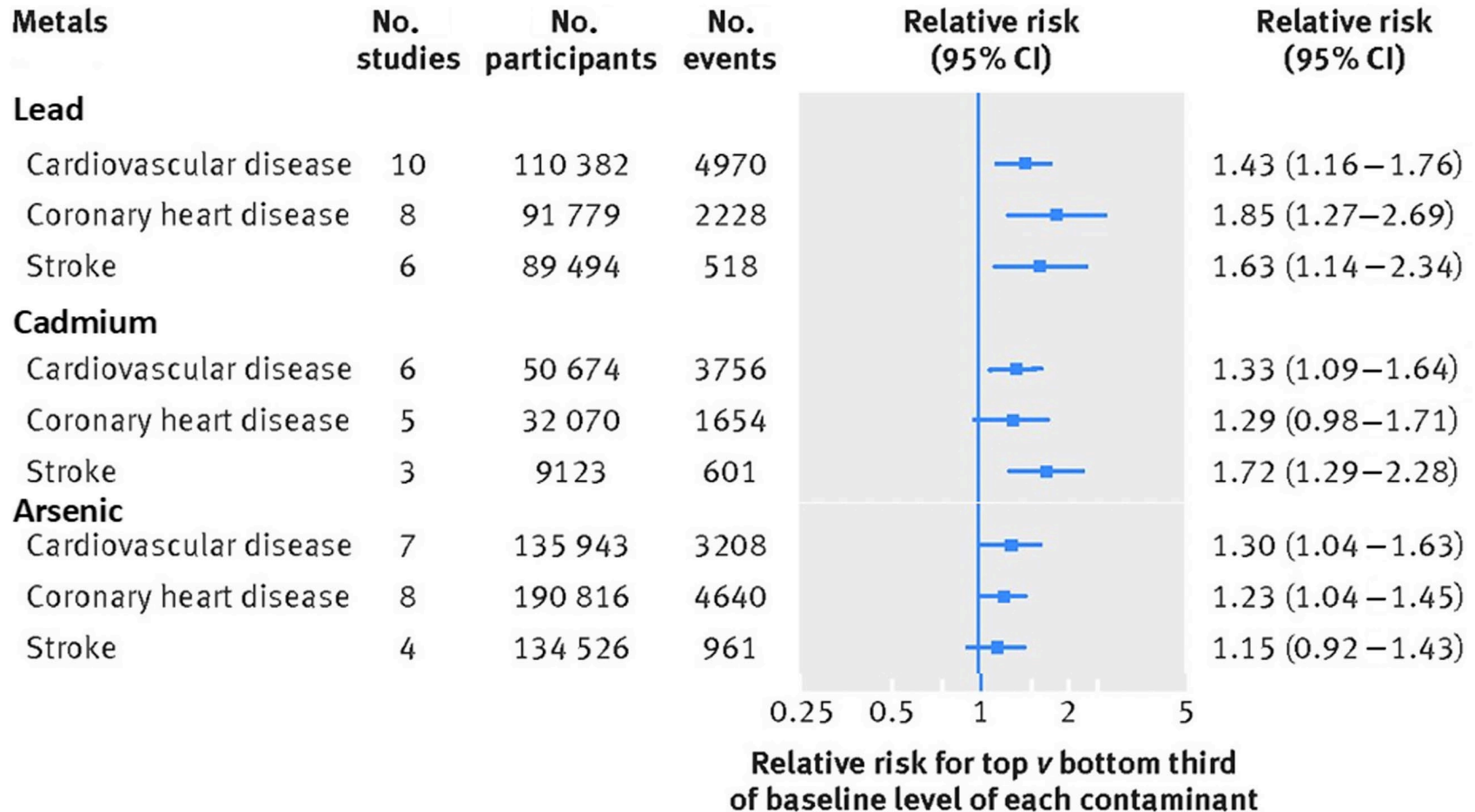
# Cadmium Exposure and Coronary Artery Atherosclerosis: A Cross-Sectional Population-Based Study of Swedish Middle-Aged Adults

Lars Barregard,<sup>1</sup> Gerd Sallsten,<sup>1</sup> Florencia Harari,<sup>1</sup> Eva M. Andersson,<sup>1</sup> Niklas Forsgard,<sup>2</sup> Ola Hjelmgren,<sup>3,4</sup> Oskar Anger,<sup>5</sup> Erika Fagman,<sup>6</sup> Margaretha Persson,<sup>7</sup> Thomas Lundh,<sup>8</sup> Yan Borné,<sup>7</sup> Björn Fagerberg,<sup>3</sup> Gunnar Engström,<sup>7</sup> and Göran Bergström<sup>3,4</sup>



# Metals as Cardiovascular Risk Factors: A Scientific Statement From the American Heart Association.

J Am Heart Assoc. 2023 Jul 4;12(13):e029852. doi: 10.1161/JAHA.123.029852.



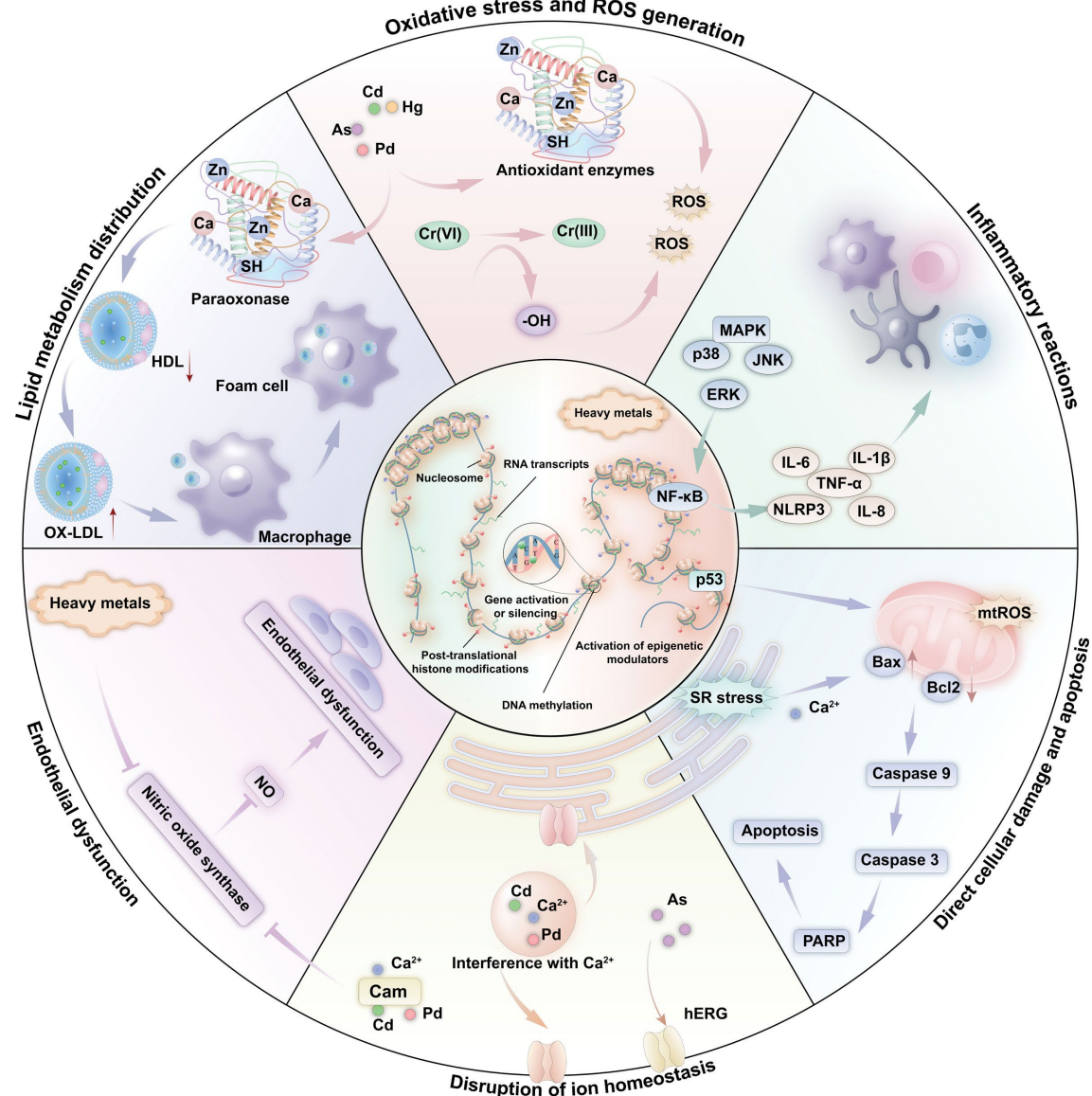
**AHA SCIENTIFIC STATEMENT**

# Contaminant Metals as Cardiovascular Risk Factors: A Scientific Statement From the American Heart Association

Gervasio A. Lamas, MD, FAHA, Chair; Aruni Bhatnagar, PhD, FAHA; Miranda R. Jones, MHS, PhD; Koren K. Mann, PhD; Khurram Nasir, MD, MPH, FAHA; Maria Tellez-Plaza, MD, PhD; Francisco Ujueta, MD, MS; Ana Navas-Acien, MD, PhD, Vice Chair; on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Council on the Kidney in Cardiovascular Disease

*..... Public health measures reducing metal exposure are associated with reductions in cardiovascular disease death. ....*

**Heavy metals cause cardiovascular damage by inducing oxidative stress, disrupting lipid metabolism, triggering inflammation and apoptosis, and impairing endothelial and ion channel function.** *Circ Res.* 2024 Apr 26;134(9):1160-1178. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323617





ELSEVIER

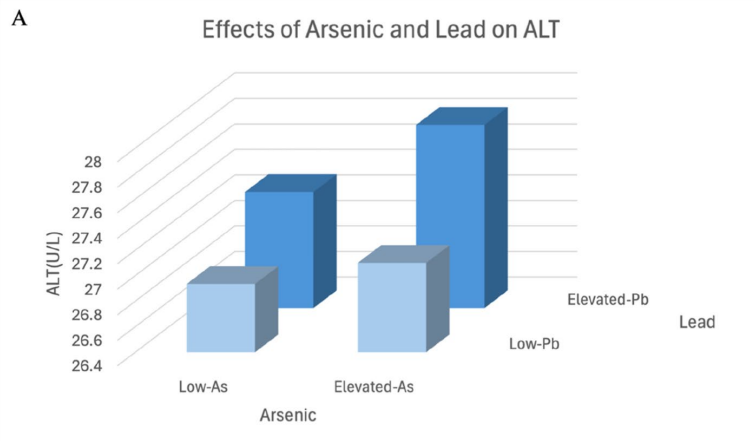
Contents lists available at ScienceDirect

## Food and Chemical Toxicology

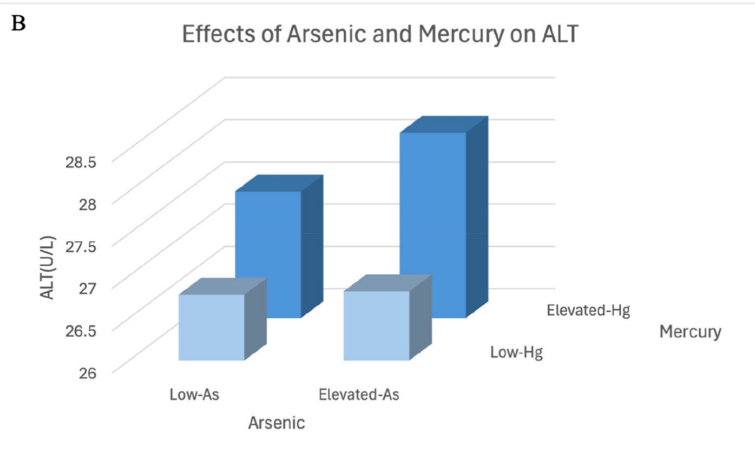
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/foodchemtox](http://www.elsevier.com/locate/foodchemtox)

## Association of arsenic, lead, and mercury with liver function markers in German outpatients

Jiao Zuo<sup>a,b</sup>, Katrin Huesker<sup>c</sup>, Xin Chen<sup>a,d</sup>, Yvonne Liu<sup>a,b</sup>, Johann-Georg Hocher<sup>a</sup>, Christoph Reichetzer<sup>d</sup>, Saban Elitok<sup>d</sup>, Bernhard K. Krämer<sup>b</sup>, Volker von Baehr<sup>c</sup>, Berthold Hocher<sup>a,c,e,f,g</sup>



In einer großen deutschen Kohorte zeigte Quecksilber die stärkste Wirkung auf die Leberzellen (ALT). Entscheidend: Kombinierte Belastung (z.B. Arsen + Quecksilber) verstärkte die Schäden synergistisch. Effekte traten sogar unterhalb geltender Grenzwerte auf.

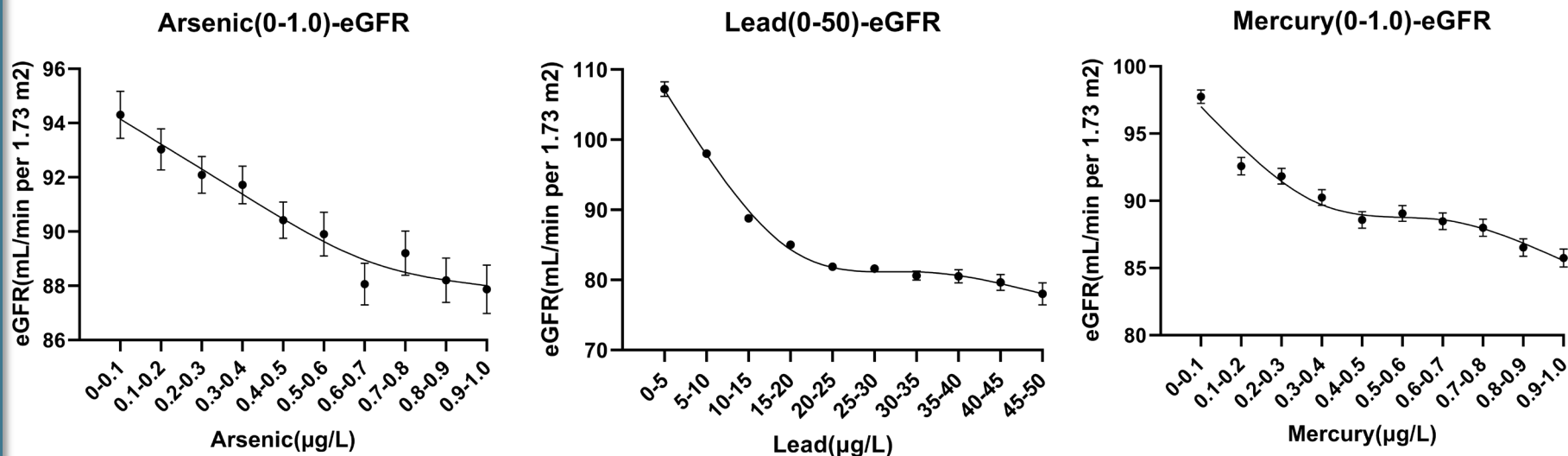


In einer großen deutschen Kohorte zeigte Quecksilber die stärkste Wirkung auf die Leberzellen (ALT). Arsen erhöhte AST/ALT, senkte aber überraschend ALP. Entscheidend: Kombinierte Belastung (z.B. Arsen + Quecksilber) verstärkte die Schäden synergistisch. Effekte traten sogar unterhalb geltender Grenzwerte auf.

Zuo J, ..... Hocher B.

## Association of whole blood heavy metal concentrations with kidney function.

Sci Rep. 2025 Mar 11;15(1):8370. doi: 10.1038/s41598-025-93548-7

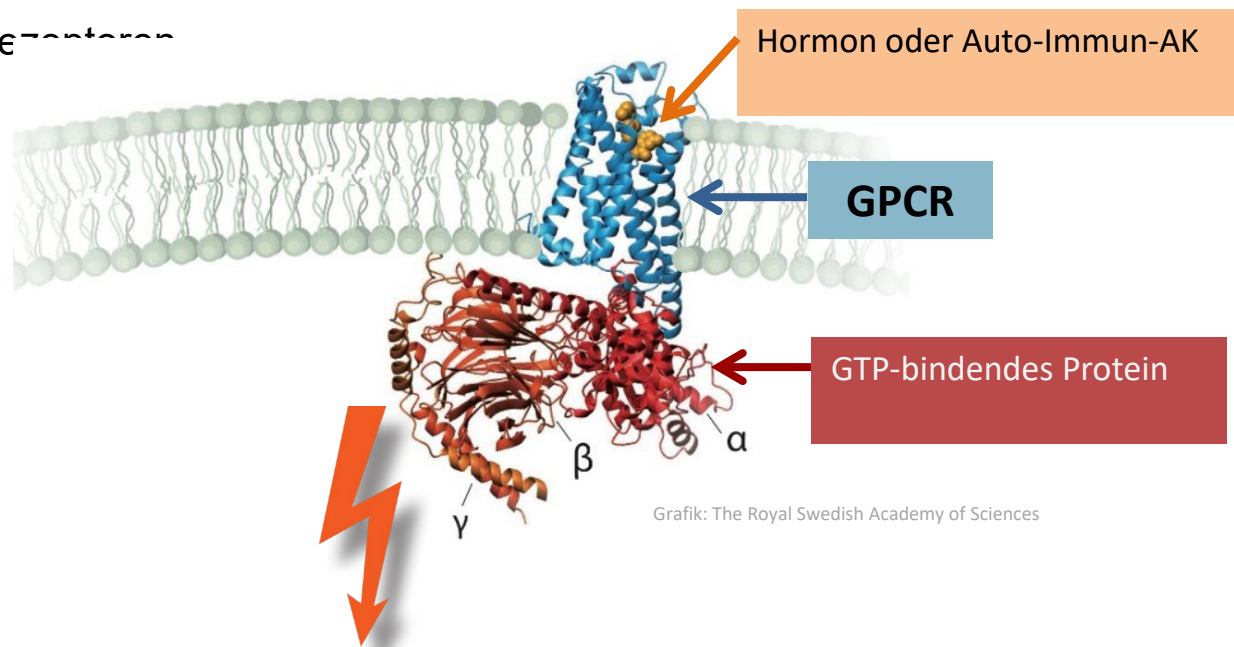


**Wir führten eine retrospektive Analyse von Daten durch, die von 58.864 ambulanten Patient:innen in Deutschland von Januar 2014 bis Oktober 2022 gesammelt wurden, bei denen Messungen von Arsen, Blei und Quecksilber vorgenommen wurden. Es konnten für keine (!!!) sichereren unteren Schwellenwert für diese Metalle festgelegt werden.**

# GPCR-AKs und Herzerkrankungen

## G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR)

- in Zellmembran von Körper- und Immunzellen
- Weiterleitung von Signalen ins Zellinnere
- Beispiele: TSH-Rezeptor, Ang II- Rezeptor, ETA Rezeptor, Acetylcholin-Rezeptor, beta-Rezeptor, Thrombin-Rezeptor, Chemokin-Rezeptoren





**G-Protein-gekoppelte  
Rezeptorauto-AK (GPCR-AK)  
Erkrankungen sind alte Bekannte:**

**Morbus Basedow: TSH-Rezeptor  
Autoantikörper stimulieren  
in der Schilddrüse die Synthese von  
Schilddrüsenhormonen**

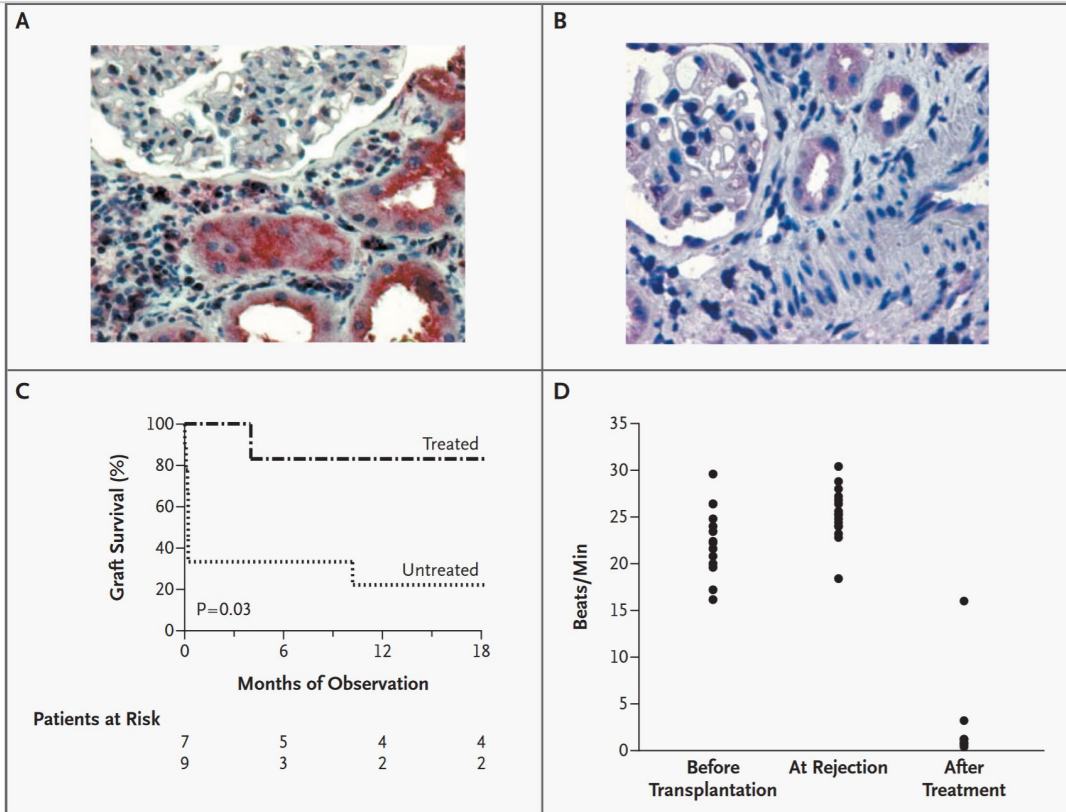


Carl Adolph von Basedow

## ORIGINAL ARTICLE

## Angiotensin II Type 1–Receptor Activating Antibodies in Renal-Allograft Rejection

Duska Dragun, M.D., Dominik N. Müller, Ph.D., Jan Hinrich Bräsen, M.D., Lutz Fritsche, M.D., Melina Nieminen-Kelhä, B.S., Ralf Dechend, M.D., Ulrich Kintscher, M.D., Birgit Rudolph, M.D., Johan Hoebeke, Ph.D., Diana Eckert, M.D., Istvan Mazak, M.D., Ralph Plehm, Ph.D., Constanze Schönemann, Ph.D., Thomas Unger, M.D., Klemens Budde, M.D., Hans-Hellmut Neumayer, M.D., Friedrich C. Luft, M.D., and Gerd Wallukat, Ph.D.



***Einfluss der Losartan- und Plasmapherese-Behandlung auf die Expression von Gewebefaktoren, das Überleben von Allotransplantaten und AT1-Rezeptor-Antikörper-Aktivität bei AT1-Rezeptor-Antikörper-positiver Abstoßung.***



## Autoantibodies against ACE2 and angiotensin type-1 receptors increase severity of COVID-19

Ana I. Rodriguez-Perez<sup>a,b,1</sup>, Carmen M. Labandeira<sup>a,c,1</sup>, Maria A. Pedrosa<sup>a,b</sup>, Rita Valenzuela<sup>a,b</sup>, Juan A. Suarez-Quintanilla<sup>d</sup>, María Cortes-Ayaso<sup>e</sup>, Placido Mayán-Conesa<sup>e</sup>, Jose L. Labandeira-García<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Research Center for Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS), IDIS, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

<sup>b</sup> Networking Research Center on Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Spain

<sup>c</sup> Hospital Alvaro Cunqueiro, University Hospital Complex, Vigo, Spain

<sup>d</sup> Primary Health-Care Unit Fontiñas, IDIS, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

<sup>e</sup> Emergency Department, University Clinical Hospital of Santiago, Santiago de Compostela, Spain

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Autoantibody  
Autoimmunity  
LIGHT  
Outcome prediction  
Renin-angiotensin system  
SARS-CoV-2





### ABSTRACT

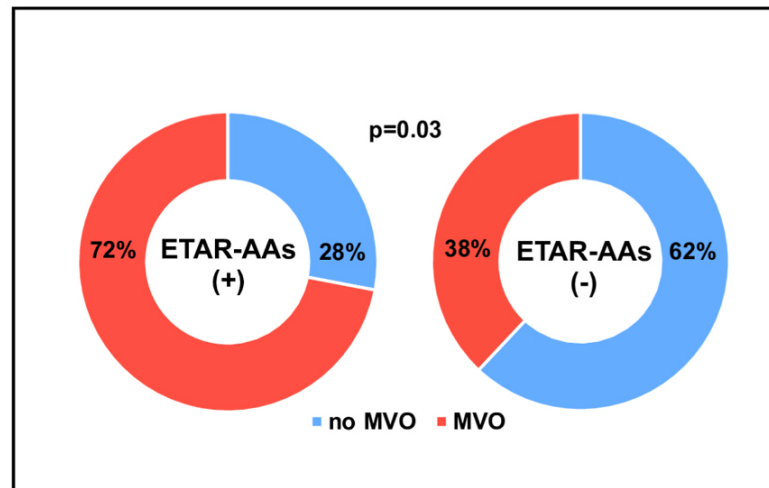
The renin-angiotensin system (RAS) plays a major role in COVID-19. Severity of several inflammation-related diseases has been associated with autoantibodies against RAS, particularly agonistic autoantibodies for angiotensin type-1 receptors (AA-AT1) and autoantibodies against ACE2 (AA-ACE2). Disease severity of COVID-19 patients was defined as mild, moderate or severe following the WHO Clinical Progression Scale and determined at medical discharge. Serum AA-AT1 and AA-ACE2 were measured in COVID-19 patients (n = 119) and non-infected controls (n = 23) using specific solid-phase, sandwich enzyme-linked immunosorbent assays. Serum LIGHT (TNFSF14; tumor necrosis factor ligand superfamily member 14) levels were measured with the corresponding assay kit. At diagnosis, AA-AT1 and AA-ACE2 levels were significantly higher in the COVID-19 group relative to controls, and we observed significant association between disease outcome and serum AA-AT1 and AA-ACE2 levels. Mild disease patients had significantly lower levels of AA-AT1 (p < 0.01) and AA-ACE2 (p < 0.001) than moderate and severe patients. No significant differences were detected between males and females. The increase in autoantibodies was not related to comorbidities potentially affecting COVID-19 severity. There was significant positive correlation between serum levels of AA-AT1 and LIGHT (TNFSF14;  $r_{\text{Pearson}} = 0.70$ , p < 0.001). Both AA-AT1 (by agonistic stimulation of AT1 receptors) and AA-ACE2 (by reducing conversion of Angiotensin II into Angiotensin 1-7) may lead to increase in AT1 receptor activity, enhance proinflammatory responses and severity of COVID-19 outcome. Patients with high levels of autoantibodies require more cautious control after diagnosis. Additionally, the results encourage further studies on the possible protective treatment with AT1 receptor blockers in COVID-19.

## Wie kommt es zu GPCR-AKs ?

GPCR-Autoantikörper entstehen meist durch **molekulare Mimikry nach Infektionen** oder durch **Gewebeschäden, die Rezeptorfragmente freisetzen** und Immunreaktionen auslösen. **Chronische Entzündung und genetische Prädispositionen fördern** ihre Bildung. Die Autoantikörper wirken **agonistisch** und aktivieren GPCRs dauerhaft, was **vasokonstriktive, entzündliche und fibrotische** Prozesse anstößt. Dadurch tragen sie zur **Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen** wie Herzinsuffizienz, Hypertonie und Myokardremodeling bei.

## Is the presence of ETAR-AAs associated with no-reflow after STEMI?

	Prospective single center study
	✓ 50 STEMI patients ✓ PPCI performed within 6 hours after pain onset
	ETAR-AAs measured within 12 hours after PPCI
	Cardiac MR performed within 15 days after PPCI



### ETAR-AAs (+) is associated with:

Variable	p-value
Peak hs-Tnl (ng/L)	0.001
TIMI flow < 3	0.0002

### Independent predictors of MVO:

Variable	OR (CI 95%)	p-value
ETAR-AAs (+)	3.22 (1.31-7.11)	0.032
Infarct Size	1.06 (1.01-1.12)	0.019

No-Reflow – also eine Situation, bei der nach der Behandlung eines STEMI zwar das betroffene Herzkranzgefäß wieder durchgängig ist, die **Gewebeperfusion jedoch ausbleibt** – ist mit einer ungünstigen Prognose verbunden.

Es wurde der Zusammenhang zwischen **ETAR-Autoantikörpern (ETAR-AAs)** und **No-Reflow** nach primärer PCI bei STEMI untersucht. Das No-Reflow wurde mittels **Herz-MRT** über das Auftreten einer **mikrovaskulären Obstruktion (MVO)** erfasst.

Patienten mit **ETAR-AA-Positivität** wiesen häufiger MVO auf (72 % vs. 38 %,  $p = 0,03$ ).

Die durch **ETAR-AAs** ausgelöste Signalwegaktivierung stellt einen **Risikofaktor für No-Reflow** bei STEMI-Patienten dar. Atherosclerosis. 2023 Aug;378:117179.

# Autoantibodies against the chemokine receptor 3 predict cardiovascular risk.

Eur Heart J. 2023 Dec 14;44(47):4935-4949. doi: 10.1093/eurheartj/ehad666.

**Teilnehmer:** 4.195 Personen aus der *Gutenberg Health Study*.

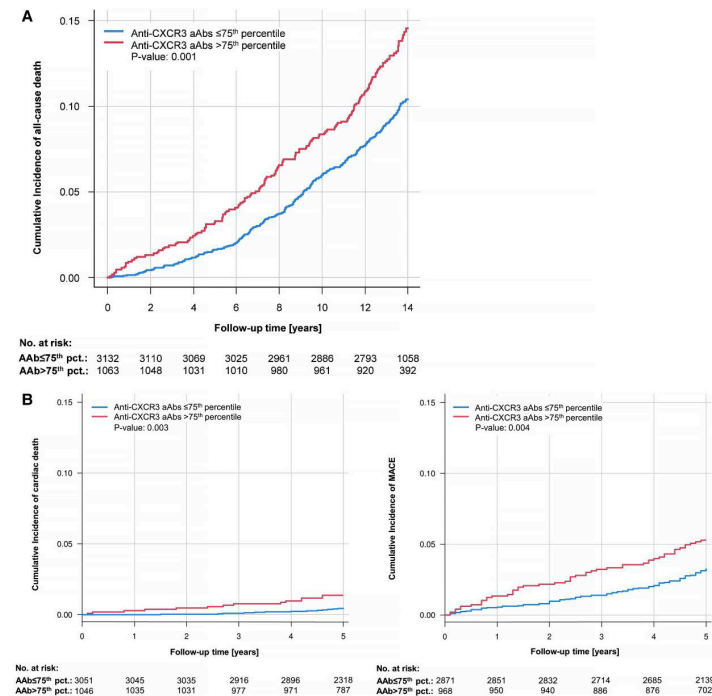
**Untersuchung:** Zusammenhang von Anti-CXCR3-Autoantikörpern mit kardiovaskulären Erkrankungen und Prognose.

**Ergebnisse:** Hohe Antikörperspiegel waren mit erhöhter Intima-Media-Dicke, größerer LV-Masse und höheren NT-proBNP-Werten assoziiert.

**Prognose:** Werte >75. Perzentil gingen mit Risiko für Gesamtmortalität (HR 1,25), kardialen Tod (HR 2,4), MACE (HR 1,42) und Herzinsuffizienz (HR 1,26) einher.

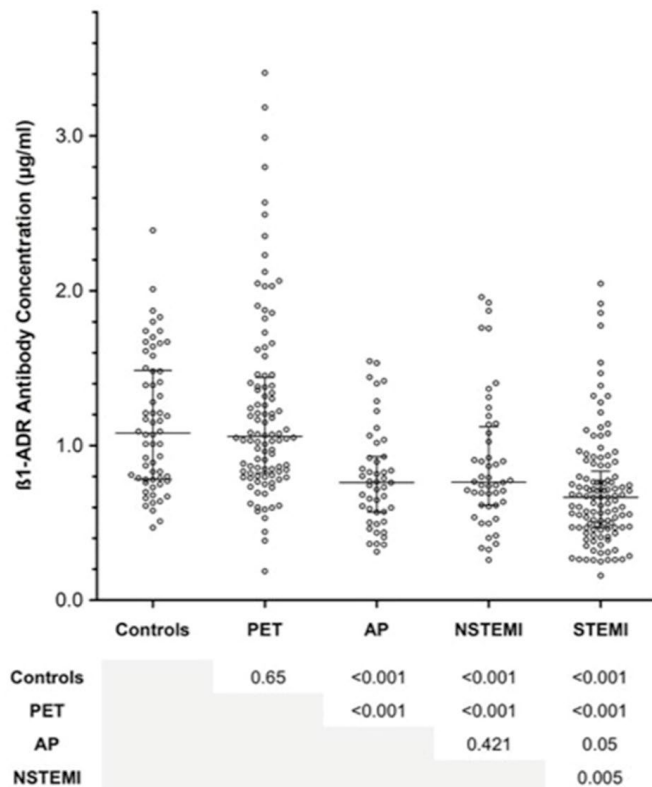
**Tiermodell:** CXCR3-Immunsierung steigerte Atherosklerose bei ApoE-/-Mäusen.

**Fazit:** Anti-CXCR3-Antikörper sind häufig und könnten neue Marker und Mediatoren kardiovaskulären Risikos sein.



# Beta-1-Adrenergic Receptor Antibodies in Acute Coronary Syndrome: Is Less Sometimes More?

Front Cardiovasc Med. 2018 Nov 22;5:170. doi: 10.3389/fcvm.2018.00170.



**Anti-β1AR-Ab-Spiegel** waren bei **ACS-Patienten** **signifikant niedriger** als bei Gesunden oder Atherosklerose-Patienten ( $p < 0.001$ ).

Innerhalb der ACS-Gruppe zeigten **STEMI-Patienten** die niedrigsten Antikörperspiegel (Median 0.67 µg/ml).

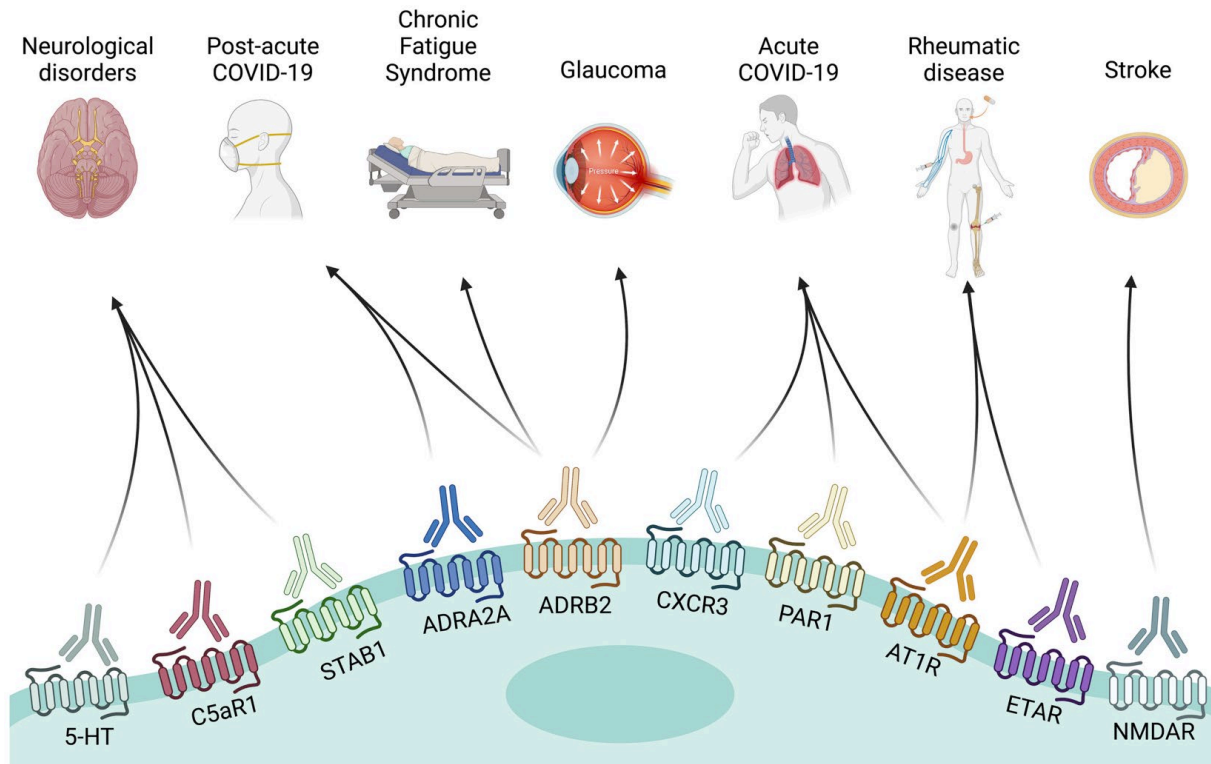
Antikörperspiegel  $\leq 0.772$  µg/ml sagten **Tod oder Reinfarkt** innerhalb von 6 Monaten voraus (AUC 0.77;  $p = 0.006$ ).

Kein Zusammenhang mit klassischen Risikofaktoren oder Atheroskleroselast.

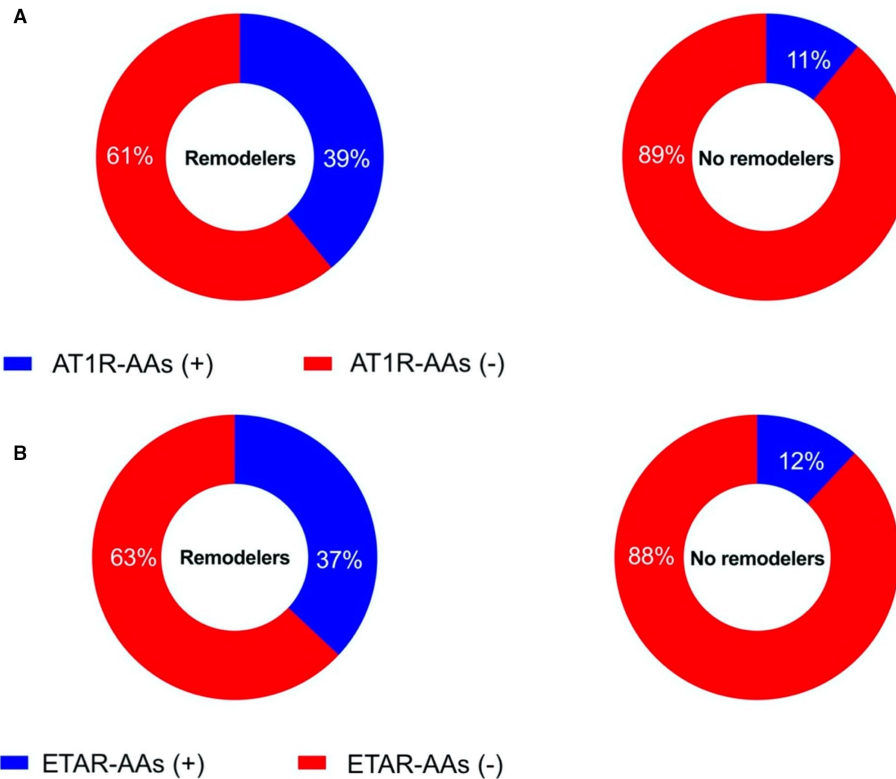
**Interpretation:** Niedrige Anti-β1AR-Ab-Spiegel könnten **Marker für akute ischämische Ereignisse** sein und besitzen **prognostische Relevanz** für ACS-Patienten. Anti-β1AR-Antikörper spiegeln möglicherweise den akuten myokardialen Stress wider und könnten künftig zur **Diagnose oder Risikostra**

## Autoantibodies targeting G protein-coupled receptors: An evolving history in autoimmunity. Report of the 4th international symposium.

Autoimmun Rev. 2023 May;22(5):103310. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103310



Die Beteiligung von Anti-GPCR-Auto-Antikörpern an verschiedenen pathologischen Zuständen. Die Krankheiten sind oben und Anti-GPCR aab unten in der Abbildung dargestellt.



**Design:** Prospektive Studie an 131 STEMI-Patienten nach primärer PCI.

**Ziel:** Zusammenhang von **AT1R-AAs** und **ETAR-AAs** mit **linksventrikulärem Remodeling (LVR)** und **kardiovaskulären Ereignissen (MACE)**.

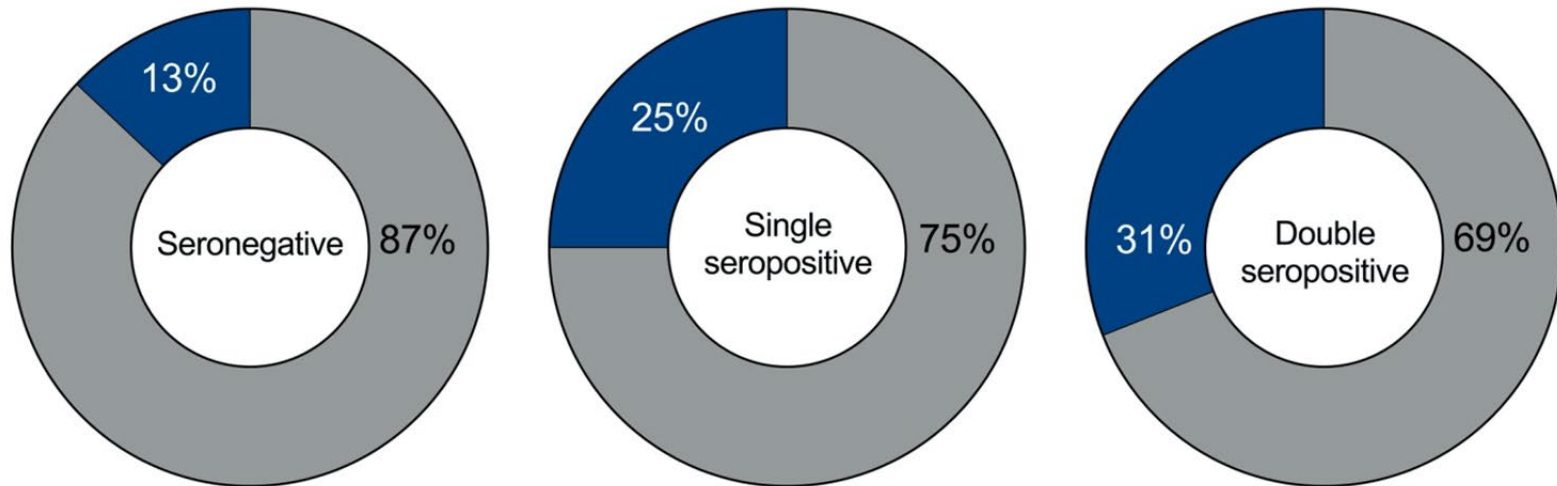
**Ergebnisse:** 31 % entwickelten LVR; **AT1R-AAs** waren stark damit assoziiert (OR 4,66). MACE traten bei 16 % auf, ebenfalls häufiger bei **AT1R-AAs-positiven** Patienten (OR 9,6).

**Fazit:** **AT1R-AAs** kennzeichnen nach STEMI ein höheres Risiko für LVR und ungünstige Ereignissen.

Tona F et al. *J Am Heart Assoc.* 2024;13:e032672.

# Prognostic role of angiotensin-II receptor type 1 and endothelin-1 receptor type A agonistic autoantibodies in patients with acute myocardial infarction

$p = 0.02$

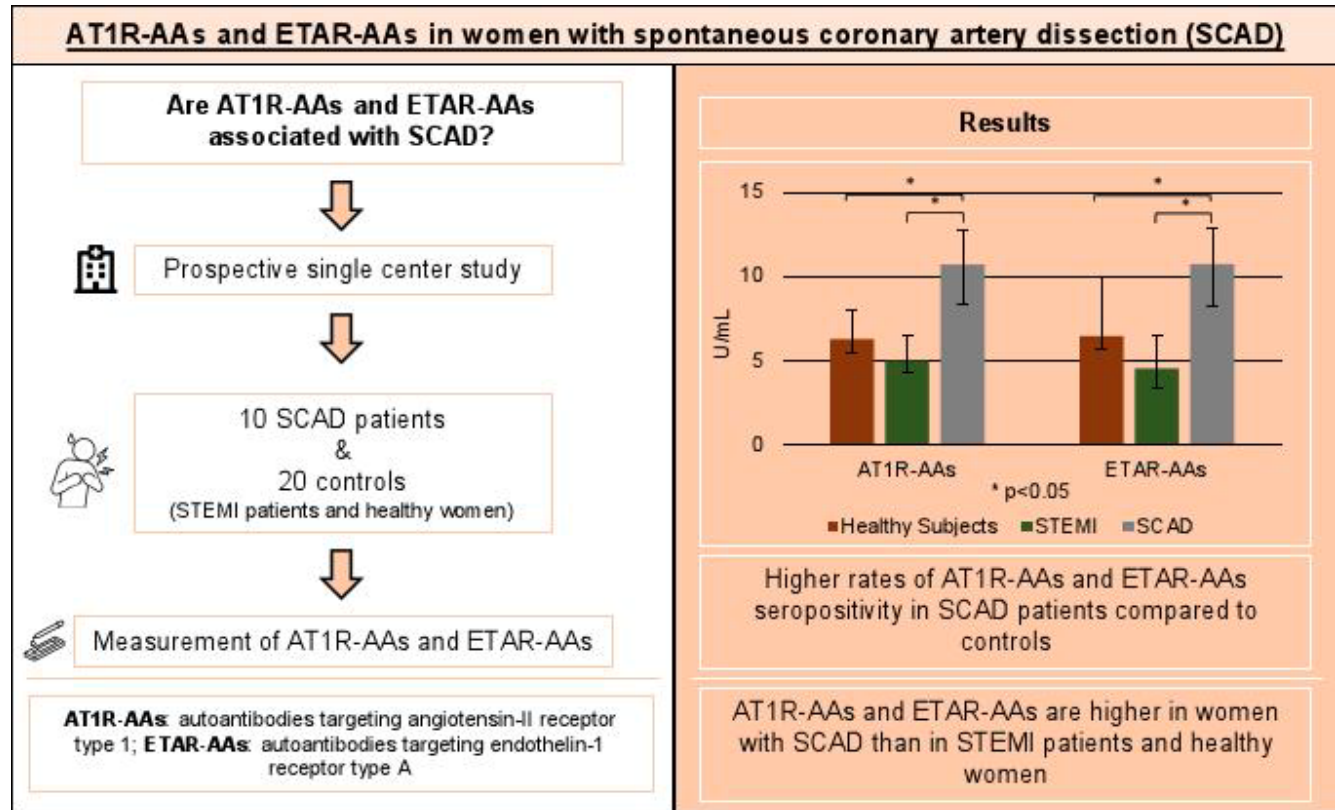


Die Studie von **Tona et al. (Front. Cardiovasc. Med. 2025)** untersuchte **200 Patienten** mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI). Autoantikörper gegen den Angiotensin-II-Typ-1- (AT1R-AAs) und Endothelin-1-Typ-A-Rezeptor (ETAR-AAs) waren mit einer schlechteren Prognose assoziiert: ***Doppel-seropositive Patienten hatten ein mehr als doppelt so hohes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokard-Reinfarkt und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) wie seronegative (HR 2,39; 95 % KI 1,47–3,86).***

Die **spontane Koronararteriendissektion (SCAD)** ist eine seltene Ursache des **akuten**

**Myokardinfarkts bei Frauen** und ihre Pathophysiologie ist bislang unklar.

**Autoantikörper (AAs)** gegen den **Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor (AT1R)** und den **Endothelin-1-Typ-A-Rezeptor (ETAR)** sind bekannt dafür, die **Endothelfunktion negativ zu beeinflussen**.

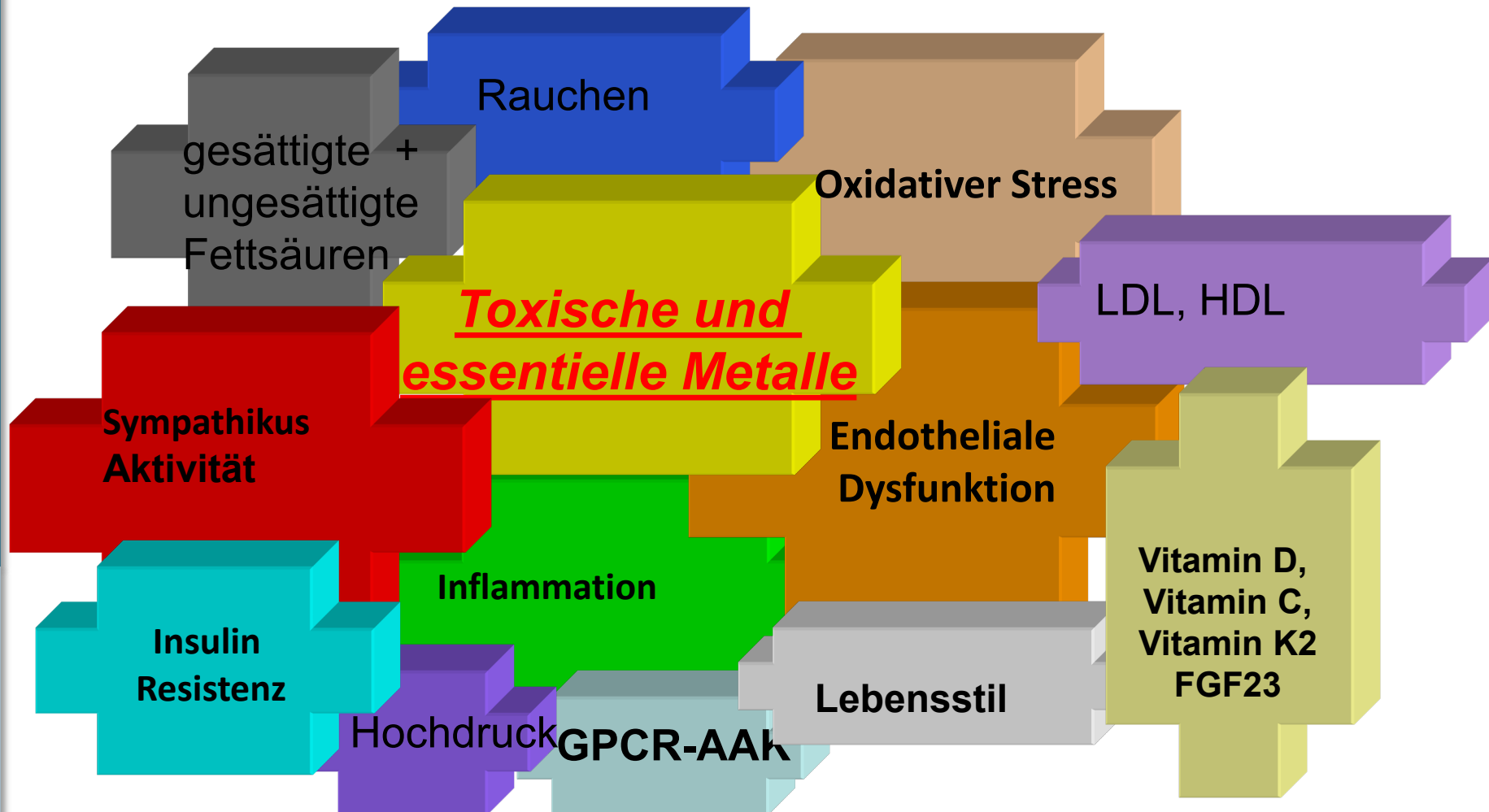


Autoantikörper gegen den **Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor (AT1R)** und eine **ETAR-AA-Seropositivität** treten bei **Frauen mit SCAD und Myokardinfarkt** deutlich häufiger auf als bei **gesunden Frauen** oder **weiblichen STEMI-Patientinnen**. Unsere Ergebnisse – im Einklang mit früheren Studien und der biologischen Plausibilität – deuten auf eine **mögliche Rolle von AT1R-AAs und ETAR-AAs in der Pathophysiologie der SCAD** bei Frauen mit akutem Myokardinfarkt hin.

Eur Heart J Acute Cardiovasc

Care. 2023 Dec 21;12(12):856-861.

# Ursachen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen – ein Was hat Hocher gesagt?



**Was sind GPCRs?** G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) sind Zellmembranrezeptoren, die Signale ins Zellinnere weiterleiten (z.B. Angiotensin II-Rezeptor, Beta-Rezeptor, TSH-Rezeptor)

**Autoantikörper: GPCR-Autoantikörper (GPCR-AAK)** entstehen meist durch **molekulare Mimikry** nach Infektionen oder durch Gewebeschäden.

**Wirkmechanismus:** Die Autoantikörper wirken **agonistisch**, aktivieren GPCRs dauerhaft und stoßen so vasokonstriktive, entzündliche und fibrotische Prozesse an.

## Relevanz bei Herzerkrankungen

**SCAD (Spontane Koronararterienverschluss):** Autoantikörper gegen den **AT1R** und den **ETAR** treten bei Frauen mit SCAD und akutem Myokardinfarkt **deutlich häufiger** auf, was auf eine mögliche Rolle in der Pathophysiologie hinweist.

**No-Reflow: ETAR-Autoantikörper (ETAR-AAs)** sind mit dem Auftreten von **No-Reflow** nach primärer PCI bei STEMI assoziiert (mikrovaskuläre Obstruktion, MVO).

**Post-STEMI-Prognose: AT1R-AAs** kennzeichnen nach STEMI ein höheres Risiko für **Linksventrikuläres Remodeling (LVR)** und ungünstige kardiovaskuläre Ereignisse (MACE).

**CXCR3-Autoantikörper:** Hohe Anti-CXCR3-Autoantikörperspiegel sind mit erhöhter Intima-Media-Dicke, vergrößerter LV-Masse und einem erhöhten Risiko für kardialen Tod, Gesamtmortalität, MACE und Herzinsuffizienz assoziiert.

# Toxische Metalle

## Mechanismus der direkten kardialen Schädigung

**Toxische Metalle beeinflussen das Herz-Kreislauf-System durch folgende Hauptmechanismen:**

**Oxidativer Stress:** Metalle induzieren oxidativen Stress, was zu Zellschäden und zur Beeinträchtigung der Gefäßfunktion führt.

**Entzündung:** Sie lösen chronische Entzündungsprozesse aus, welche die Atherosklerose fördern.

**Endotheliale Dysfunktion:** Die Funktion der inneren Gefäßwand (Endothel) wird gestört, was ein früher Marker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist.

**Störung des Lipidstoffwechsels:** Es kommt zu einer negativen Beeinflussung des Fettstoffwechsels.

**Kombinierte Belastung:** Studien deuten darauf hin, dass die Schädigung durch eine kombinierte Belastung mehrerer Metalle (z.B. Arsen und Quecksilber) synergistisch verstärkt wird.

**Essentielle Metalle:** Der Status essentieller Metalle (Spurenelemente) spielt eine wichtige Rolle in der kardiovaskulären Gesundheit und kann die negativen Effekte toxischer Metalle abmildern oder umgekehrt verstärken.



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg



**Vielen Dank  
für Ihre Aufmerksamkeit!**

**Prof. Dr. Berthold Hocher**

IMD Berlin  
University Medical Centre Mannheim, University of Heidelberg  
Reproductive and Genetic Hospital of CITIC-Xiangya, Changsha, China  
*Central South University, Changsha , China*