



β_1 -Adrenoceptor-Autoantikörper

Indikationen

- ▶ Kardiomyopathie. Vorwiegend wissenschaftliche Fragestellungen.

Siehe auch

- ▶ Autoantikörper bei Herz- und Kreislauferkrankungen

Immunpathologie

β_1 -Adrenoceptoren (M_r 51,2 kDa; Chromosom 10q24-q26) sind metabotrope G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die über die Aktivierung der Adenylatcyclase die Synthese des second messenger cAMP stimulieren. Die Ursachen der Entstehung der Antikörper sind noch weitgehend unbekannt. Möglicherweise besteht ein molekulares Mimikry mit Infektionserregern. Es fanden sich Sequenzhomologien zwischen dem immundominanten Ribosomenprotein P0 von *Trypanosoma cruzi* und einem funktionellen Epitop des humanen β_1 -Adrenoceptors, was möglicherweise eine der Ursachen der nicht seltenen Autoantikörperbildung bei der Chagaskrankheit darstellt. Die Autoantikörper reagieren mit der ersten und / oder zweiten extrazellulären Domäne der sieben Transmembransegmente enthaltenden Rezeptoren. Die Autoantikörper reagieren sowohl mit synthetischen immundominanten Rezeptorpeptiden als auch mit nativen, in der Zellmembran verankerten Rezeptoren.

Autoantikörper gegen β -Adrenoceptoren scheinen nicht nur serologische Marker bei kardiovaskulären Erkrankungen darzustellen, sie könnten, da sie auch *in vivo* mit den Rezeptoren reagieren, zumindest für einen Teil der klinischen Symptomatik verantwortlich sein. Hierfür spricht, dass sich nach Immunapherese mit Elimination der Autoantikörper die klinischen Symptome der Patienten verbesserten. Eine aktive Immunisierung mit Rezeptorpeptiden führte in Tierversuchen nicht nur zur Antikörpersynthese, sondern auch zu einer Ventrikelhypertrophie und zur Verminderung der Rezeptordichte (Immunmodulation). Im Gefolge einer experimentellen chronischen Stimulierung von β -Adrenoceptoren kam es zu Störungen der Rezeptor-Signaltransduktion, zu Myokardhypertrophie und Herzmuskelschäden.

Es wird diskutiert, dass G-Protein-gekoppelte Rezeptoren zwei Konformationsstadien einnehmen können, die sich in einem Gleichgewicht befinden. Das bevorzugt von Agonisten erkannte aktive Stadium könnte eine Dimer-Konformation, das bevorzugt von Antagonisten erkannte Stadium eine Monomer-Konformation des Rezeptors darstellen. Bivalente Autoantikörper könnten zu einer Stabilisierung der Dimer-Konformationen beitragen und dadurch die Wirkung von Agonisten imitieren. Mit monoklonalen Antikörpern gegen die zweite extrazelluläre Domäne von β_2 -Adrenoceptoren ließen sich die gleichen positiven chronotropen Effekte an Kardiomyozyten neonataler Ratten auslösen wie mit humanen Autoantikörpern (Aktivierung der Adenylatcyclase, Synthese von cAMP, Aktivierung der Proteinkinase A und Öffnung von L-Typ Kalziumkanälen). Monovalente Antikörper blockierten dagegen die Rezeptoren gegenüber synthetischen Agonisten (Clenbuterol). Vermutlich führt die Antikörper-vermittelte Dimerisierung der Rezeptoren zu deren Aktivierung. Antikörper gegen β_1 -Adrenoceptoren zeigten eine positive inotrope Wirkung, eine Verlängerung der Dauer von Aktionspotentialen und eine Steigerung der Kontraktilität isolierter Kardiomyozyten. Patienten mit β_1 -Adrenoceptor-Autoantikörpern hatten eine deutlich schlechtere Ventrikelfunktion (ventrikuläre Arrhythmien, plötzlicher Herztod) als Patienten, bei denen sich keine Antikörper nachweisen ließen. Die Autoantikörper können im Prinzip verschiedenartige allosterische Wirkungen von der Inhibition bis zur Stimulation der Rezeptoren auslösen.

Vorkommen

Dilatative Kardiomyopathie (30 - 50 %), ischämische Kardiomyopathie (10 - 20 %), Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Arrhythmien, Überleitungsstörungen, Vorhoffarrhythmie bis 50 %). Chagaskrankheit (53 %). Mütter von Kindern mit kongenitalem Herzblock (100 %). Myasthenia gravis (27 %). Gesunde (14 %).