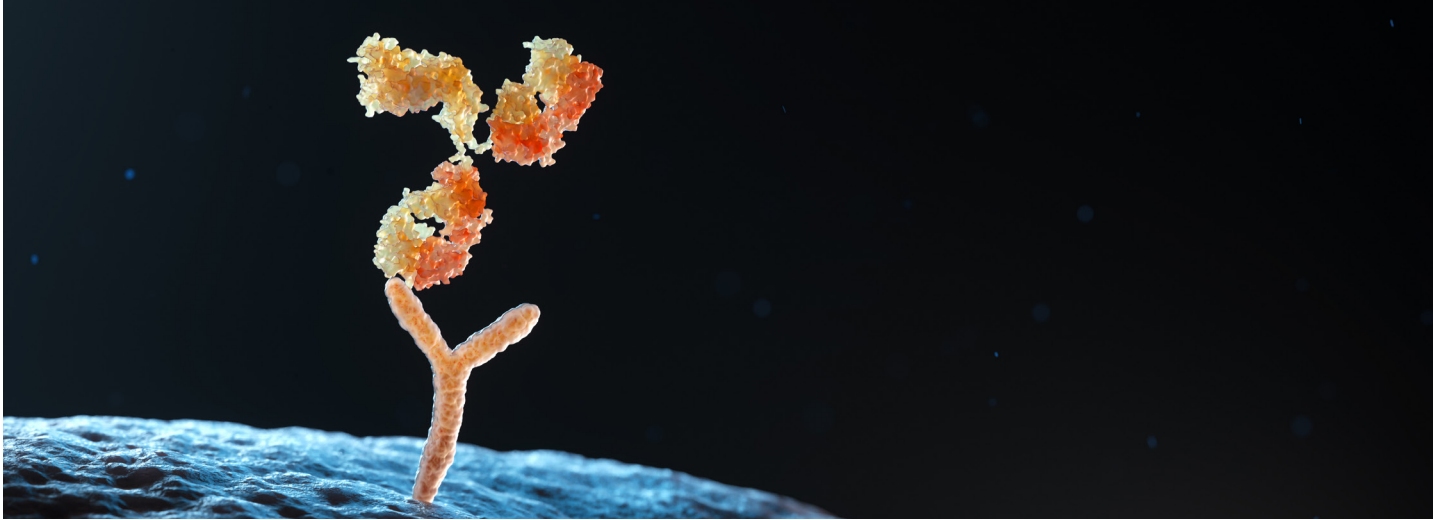


GPCR-auto-antilichamen



*Bij het ontstaan en de therapie van **long- en post-COVID** spelen **zelfreactieve antilichamen** een belangrijke rol en ze worden, samen met **gereactiveerde virussen**, als een van de meest waarschijnlijke oorzaken ervan beschouwd. In het geval van een SARS-CoV-2-infectie vormt zich een sterk inflammatoir milieu als gevolg van de immuunreactie, die vooral gekenmerkt wordt door Th1-cytokinen zoals interferon- γ . Dit milieu leidt tot ongecontroleerde proliferatie en activering van gedeeltelijk zelfreactieve B-cellen. Het gevolg is een **breed spectrum van auto-antilichamen** die gericht kunnen zijn tegen verschillende antigenen. **Auto-antilichamen tegen GPCR's** kunnen voorkomen bij auto-immuunziekten zoals lupus of reumatoïde artritis. Zij lijken echter ook verantwoordelijk te zijn voor langdurige long- of post-COVID-symptomen.*

Agonistische auto-antilichamen hebben een prevalentie van 3% in de bevolking. 90% van de patiënten met aanhoudende symptomen na een COVID-19-infectie of vaccinatie test positief op auto-antilichamen [1]. Auto-antilichamen binden zich langdurig aan receptoren **en leiden tot blokkades of permanente prikkeling**, waardoor fysiologische processen niet meer goed kunnen verlopen. Dit kan leiden tot **tekorten aan nutriënten** in de cel of **schade aan de mitochondriën**, waardoor minder ATP wordt gevormd. Afhankelijk van welke receptor is aangetast, kan dit leiden tot zeer uiteenlopende symptomen [1].

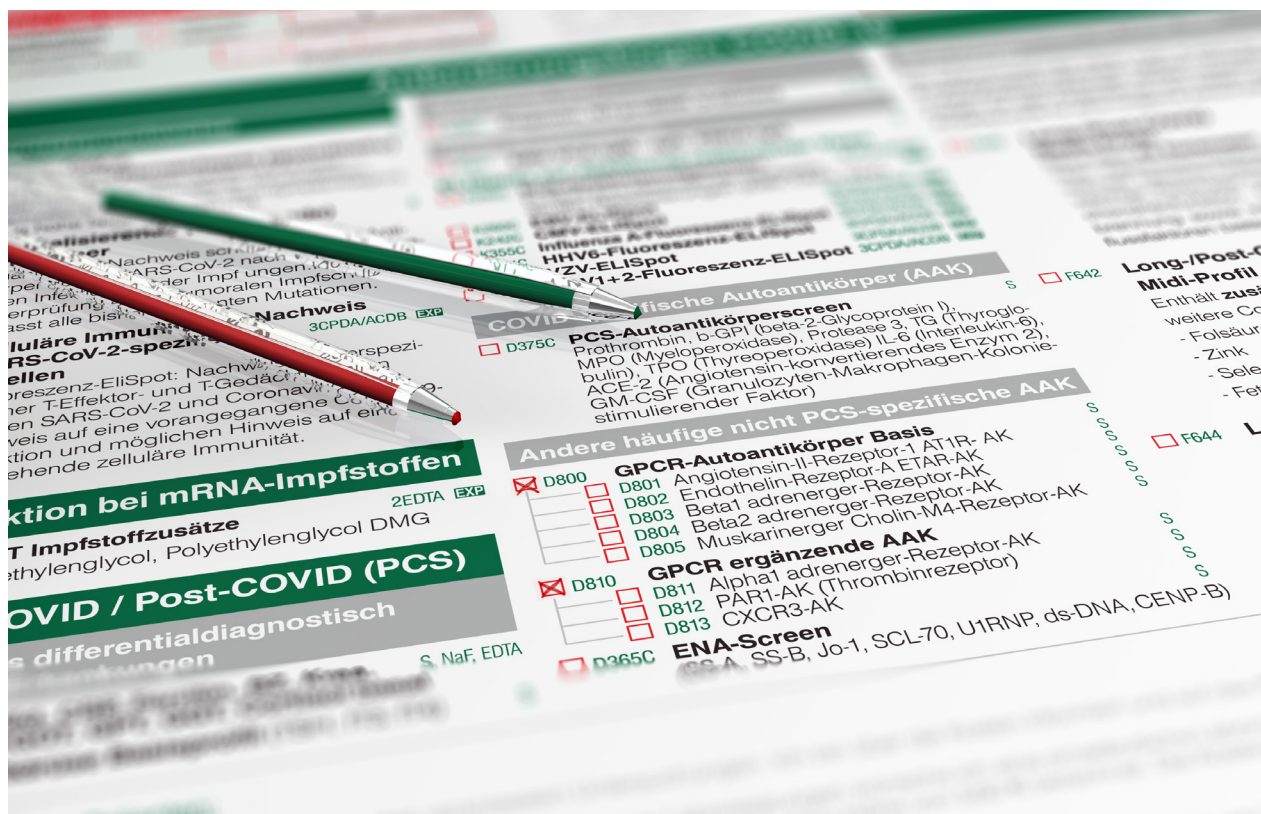
Wat zijn GPCR auto-antilichamen?

GPCR auto-antilichamen zijn antilichamen gericht tegen GPCR's (G protein-coupled receptors). GPCR's zijn belangrijke membraaneiwitten. Ze zijn gelokaliseerd op het celmembraan en **brenge extracellulaire signalen over** naar het inwendige van de cel, waardoor ze betrokken zijn bij vele fysiologische processen, zoals **signaaloverdracht in het zenuwstelsel en het endocriene systeem** [1]. Door het koppelen van een boodschapperstof (bijv. een hormoon of

neurotransmitter) dimeriseren twee receptormoleculen en brengen een intracellulaire signaalcascade op gang. De receptor bevat 3 extracellulaire lussen op het celoppervlak, die dienen als bindingsplaatsen voor fysiologische agonisten. Auto-antilichamen binden aan de eerste of tweede extracellulaire lus van de receptoren, wat eveneens leidt tot een dimerisatie van de receptor [2]. De activering door auto-antilichamen is niet zo sterk als die van fysiologische agonisten, maar is stabiel en leidt tot een permanent effect.

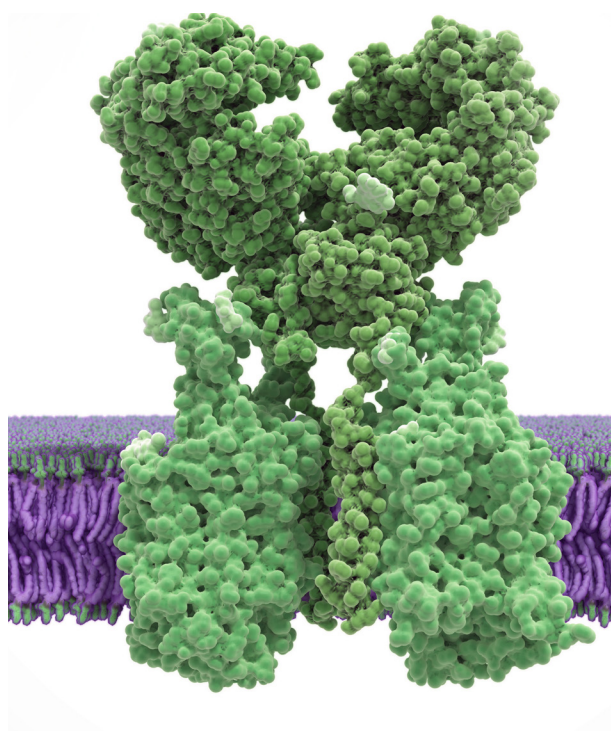
De aanwezigheid van dergelijke GPCR-auto-antilichamen wordt ook in verband gebracht met andere aandoeningen dan het **post-/long- COVID-syndroom**, waaronder **diabetes mellitus type 2, dementie, hypertensie of myocarditis** [3-5]. Er zijn verschillende soorten GPCR's en hun auto-antilichamen. Hoewel de auto-antilichamen niet specifiek zijn voor de desbetreffende ziekte, zijn er gewoonlijk **leidende auto-antilichamen** die vaker geassocieerd worden met bepaalde ziektebeelden. Zo zijn GPCR-auto-antilichamen niet specifiek voor een eerdere SARS-CoV-2-infectie, maar sommige worden besproken in verband met long- en post-COVID [1, 4].

Auto-antilichamen	Mogelijke werking/symptomen
ET_AR-AK Endotheline receptor-A	● Ontstekingen en schade aan de vaatwanden
AT₁R-AK Angiotensine-II receptor-1	● Verlagen van de bloeddruk
β₁-AR-AK β ₁ -adrenerge receptor	● Afname hartfrequentie ● Verminderen de contractiliteit van de hartspier ● Verlaging van de bloeddruk
β₂-AR-AK β ₂ -adrenerge receptor	● Ademnood, kortademigheid ● Bronchospasmen ● Hartkloppingen ● Hartritme stoornissen
MCM4R-AK Muskarinerge choline M4-receptor	● Toename van de hartfrequentie ● Hartritme stoornissen
PAR1-AK Protease-activated receptor 1	● Gestoorde bloedstolling ● Verhoogd bloedingsrisico
α₁-AR-AK α ₁ -adrenerge receptor	● Afname hartfrequentie ● Verhoging van de bloeddruk
CXCR3-AK Chemokinrezeptor CXCR3	● Invloed op de activatie van de immuuncellen ● Verhoogde ontstekingsreacties



De relatie met Long-/Post-COVID symptomen

Long-COVID patiënten hebben verschillende antilichamen, waarbij **β 2-AR antilichamen** en **MCM4R antilichamen** het meest voorkomen onder de GPCR antilichamen [4]. Beide receptoren zijn betrokken bij vasoactieve processen, die verband kunnen houden met long-covid symptomen zoals **verminderde energie, hartkloppingen of duizeligheid**. β 2-AR- en MCM4R antilichamen worden ook vaker gevonden bij **myocarditis** en **hypertensiepatiënten** [2, 5]. Andere auto-antilichamen, zoals α 1-AR antilichamen en β 2-AR antilichamen, worden in verband gebracht met onder meer **dementie** en het **chronisch vermoeidheidssyndroom**, en spelen een rol bij de ontwikkeling van neurologische long/post-COVID-symptomen [2, 4, 6].



Met het **GPCR auto-antilichaam basisprofiel D800** en het **aanvullende profiel D810** biedt biovis een screening van alle GPCR auto-antilichamen aan, die geassocieerd zijn met long-/post-COVID. De antilichamen kunnen ook afzonderlijk worden aangevraagd.

GPCR Basisprofiel

Materiaal: S

- ✓ *AT₁R* antilichamen
- ✓ *ET_AR* antilichamen
- ✓ *β₁-AR* antilichamen
- ✓ *β₂-AR* antilichamen
- ✓ *MCM4R* antilichamen

GPCR Aanvullend profiel

Materiaal: S

- ✓ *PAR1* antilichamen
- ✓ *α₁-AR* antilichamen
- ✓ *CXCR3* antilichamen

Literatuurvermelding

- [1] Wiechert Dirk. (25. Dezember 2021) Agonistische Autoantikörper gegen die G-Protein gekoppelten Rezeptoren-Therapieoptionen bei CFS-Post Covid- Diabetes mellitus-Alzheimer-Bluthochdruck-Herzschwäche etc. Dr. Wiechert Gesundheitsnewsletter.
- [2] Karczewski P. et al. (2015). Vaskuläre Komplikationen durch Autoantikörper gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren bei den Volkskrankheiten Demenz und Typ-2-Diabetes sowie der Bürgerschen Krankheit. *archiv euromedica*, 5(1).
- [3] Bimmler M. et al. (2019) Agonistic autoantibodies, a risk factor in patients with type 2 diabetes. *archiv euromedica*, 9(1). doi: 10.3803/EnM.2018.33.2.147
- [4] Wallukat G. (2021). Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *Journal of Translational Autoimmunity*, 4. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100100
- [5] Karczewski P. et al. (2010) Agonistic antibody to the α₁-adrenergic receptor mobilizes intracellular calcium and induces phosphorylation of a cardiac 15-kDa protein. *Mol Cell Biochem*, 33, 233-242. doi: 10.1007/s11010-009-0224-0
- [6] Schlick S. et al. (2022) Post-COVID-19 Syndrome: Retinal Microcirculation as a Potential Marker for Chronic Fatigue. *Int. J. Mol Sci.*, 23, 13683. doi: 10.3390/ijms232213683

Illustratieverantwoording:

- © Tatiana Shepeleva - stock.adobe.com
- © Juan Gärtner - stock.adobe.com
- © biovis' Diagnostik MVZ GmbH

**Heeft u nog vragen? Belt u ons gerust,
we staan graag voor u klaar!**

biovis' Diagnostik MVZ GmbH

Tel.: +49 6431 21248 0

info@biovis.eu

