

SUS KEVÄTKOULUTUSPÄIVÄT

AKTIVOIVAT G-PROTEINIRESEPTORIVASTA- AINEET TYYPIN 1 NARKOLEPSIASSA

26.3.2021

Maija Orjatsalo, KNF-lääkäri

AKTIVOIVAT G-PROTEIINIRESEPTORIVASTA-AINEET TYYPIN 1 NARKOLEPSIASSA



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Sleep Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep



Original Article

Activating autoantibodies against G protein-coupled receptors in narcolepsy type 1

Maija Orjatsalo ^{a, b, *}, Eemil Partinen ^{b, c}, Gerd Wallukat ^d, Anniina Alakuijala ^{a, b},
Markku Partinen ^{b, c}



^a Department of Clinical Neurophysiology, HUS Medical Imaging Center, Helsinki University Hospital, Finland

^b Department of Neurological Sciences, University of Helsinki, Helsinki, Finland

^c Vitalmed Research Center, Helsinki Sleep Clinic, Valimotie 21, 00380, Helsinki, Finland

^d Berlin Cures GmbH, Berlin, Germany

NT1 JA AUTOVASTA-AINEET 1

- Narkolepsia tyyppi 1 on harvinainen keskushermostoperäinen hypersomnia, johon liittyy päiväaikainen uneliaisuus, häiriintynyt yöuni ja katapleksia eli äkillinen lihastonuksen menetys tunnetilan liittyen.
- Se johtuu hypotalaamisten hypokretiiniä tuottavien neuronien puutteesta. Näiden hypokretiiniä tuottavien solujen hypokretiiniä sisältäviä hermopäätteitä löytyy niiltä aivoalueilta, jotka osallistuvat sentraaliseen autonomiseen säätelyyn. Pääasiassa vaikutus on eksitatorinen. Hypokretiinireseptorien blokkaminen vähentää esim. kardiovaskulaarista stressireaktiota ja toisaalta hypokretiinineuronien puuttuminen vähentää normaalia unenaikaista verenpaineen laskua. Lisäksi oreksiinineuronien puuttuminen vähentää hengitysresponsia kohonneelle CO₂:lle. nämä on siis hiirillä.

- Narkolepsian klassisten oireiden lisäksi potilaat kärsivät usein dysautonomiaoireista (narkolepsiapotilaat ovat tutkimuksissa kuvanneet mm papitaatioita, ruumin lämpötilan poikkeavuuksia, hikoilua, vatsaoireita, hypotensiota, pyörtymistä), kardiiovaskulaarimorbiditeetti on joissain tutkimuksissa osoitettu kohonneeksi, obesiteetti yleisempään kuin väestössä. Narkolepsiapotilaat kärsivät myös kroonisesta kivusta ja uni-valverajaan liittyvistä haluusinaatioista.
- Narkolepsiassa ei ole todettu autonomista neuropatiaa. Ristiriitaisia tuloksia HRV-tutkimuksissa, osassa tutkimuksista yöllistä sympatikotoniaa, osassa yöllistä parasympatikotoniaa. Narkolepsia potilaat usein ”non-dippereitä” eli verenpaine ei laske unen aikana. Syke verrokkeja korkeampi kaikissa univaiheissa. Joissain tutkimuksissa todettu matalampi syke ja matalampi verenpaine valveilla. Tämä oli suoraan verrannollinen likvorin hypokretiinipitoisuuteen
- Hypokretiinineuronit projisoivat myös selkäytimen takasarviin, jossa ne moduloivat kiputunteista ja sen herkkyyttä.

- Meidän tutkimuksessa kymmeneltä Helsingin uniklinikan likvorvarmistettua narkolepsia tyyppi 1:stä sairastavalta potilaalta analysoitiin seerumista B2, M2 ja nosiseptiini G-proteiinireseptoriautovasta-aineet vuosina 2016-2018.
- Analyysit teki tohtori Gerd Wallukat Saksassa.
- Kaikilla potilailla oli katapleksiaa ja univalverajaan liittyviä hallusinaatioita.

Table 1. Clinical characteristics of narcolepsy type 1 patients in the study (N = 10).

Age (years)	26.0 (5.50)
BMI (kg/m ²)	25.8 (5.01)
ESS score \geq 11	8/10
CSF hypocretin <110 pg/mL	10/10

Values are means with standard deviation or numbers of subjects. NT1: narcolepsy type 1; BMI: body mass index; ESS: Epworth Sleepiness Scale; CSF: cerebrospinal fluid.

- Nämä G-proteiinireseptori-autovasta-aineet ovat toiminnallisia vasta-aineita ja ne toimivat joko G-proteiinireseptoriagonistisesti tai antagonistisesti. G-proteiinireseptorit aktivoivat solunsisäisiä signaalireittejä. G-proteiinireseptorivasta-aineet eivät tuhoa G-proteiinireseptoria, vaan esim. lukitsevat sen aktiiviseen muotoon. Siten että solun toiminta muuttuu, mutta reseptori itsessään ei vahingoitu.
- B2 adrenerginen G-proteiinireseptori aiheuttaa mm. vasodilaatiota ja lisää sydämen lyöntitiheyttä
- M2 muskariininen asetyylikoliinireseptori taas välittää pääosan sydämen parasympaattisesta kontrollista. M2-reseptoreita on paljon myös aivoissa, mm. alueilla, jotka on esim. skitsofreniassa liitetty hallusinaatioihin (striatum, nucleus accumbens). M2-reseptoreita on myös suolistossa.
- Nosiseptiinireseptori moduloi kipusignalointia ja aktivoituu nosiseptiinin vaikutuksesta. Nosiseptiinireseptorin aktivaatio saattaa vähentää kiputuntemusta.

- Näitä funktionaalisia autovasta-aineita tutkittiin monimutkaisella menetelmällä, jossa mitattiin vastasyntyneen rotan kardiomyosyytien supistelutaajuuden muutosta, kun potilaiden IgG:stä tehtyä liuosta laitettiin soluviljelmälle. Tässä IgG:ssä oli siis mukana näitä GPCR AAB:ita, ja sitten liuokseen lisättiin erikseen jokaisen reseptorin antagonistia. Syketaajuuden muutoksesta saatiin funktionaalisten reseptorien aktiivisuus. Normaalirajat oli aiemmin määritetty 100 potilaan normaaliaineistolla eikä tutkittavaksi ollut lähetetty suomalaisia kontroleja. Tulos kontrolloitiin vielä kahdella eri tavalla eli kardiomyosyytit testattiin samalla preparaattilla ilman vasta-aineita ja samalla solupreparaatilla testattiin myös 10 skandinaavista kontrollipotilasta, joilla ei ollut vasta-aineaktiivisuutta.
- Eli kaikki NT1-potilaat olivat positiivisia M2-reseptorivasta-aineille ja puolella oli heikko B2-vasta-aineaktiivisuus. 9/10 potilaasta oli positiivinen nosiseptiinivasta-aineille.
- Tämä oli ensimmäinen kerta, kun näitä vasta-aineita tutkittiin NT1-potilailla.

AKTIVOIVAT G-PROTEIINIRESEPTORIVASTA-AINEET TYYPIN 1 NARKOLEPSIASSA

Table 2. Numbers of patients and controls positive for antibodies

	NT1 (N = 10)	Healthy controls (N = 100)	P
Activating autoantibodies against β 2 adrenergic receptors	5/10 (50%)	2/100 (2%)	<0.001
Activating autoantibodies against muscarinic M2 receptors	10/10 (100%)	0/100 (0%)	<0.001
Activating autoantibodies against nociceptin-like receptors	9/10 (90%)	0/100 (0%)	<0.001

- Löydös tukee narkolepsian T1:n yhteyttä kardiovaskulaarimorbiditeettin, kipuoireisiin sekä hallusinaatioihin. Kyseessä ei välttämättä tai todennäköisesti ole syy-seuraus-suhde. Vasta-aineiden kehittyminen saattaa olla sekundaarista tai reaktiivista oreksiinireittien toiminnan heikkenemiselle. Ne ovat ehkä markkeri sillä, että nämä autonomiset reitit ja nosiseptiinireitit ovat mukana narkolepsian oireiden muodostuksessa.
- Nykytiedon valossa oreksiinineuronien tuhoutuminen on T-soluvälitteistä – ei primaaristi vasta-ainevälitteistä.
- Lisäksi M2 stimulaatio on koirilla todettu pahentavan katapleksiaa, M2-aktivaatio liittyy siis myös katapleksiaoireeseen.
- Aivan alustava havainto pienellä aineistolla ja tulokset täytyy toistaa isommalla aineistolla ja kontrolliryhmän kanssa

AKTIVOIVAT G-PROTEIINIRESEPTORIVASTA-AINEET TYYPIN 1 NARKOLEPSIASSA

Table 3
Antibody activity.

β 2 adrenergic receptor AABs (5/10)	12.5 (4.1)
Muscarinic M2 receptor AABs (10/10)	-15.2 (0.9)
Nociceptin-like receptor AABs (9/10)	19.6 (0.5)

Change in beating frequency (beats/60 s) in the presence of autoantibodies of the patients positive for the autoantibodies. Values are means with standard deviation. NT1: narcolepsy type 1; β 2: sympathetic beta 2 adrenergic receptor; AABs: autoantibodies; M2: parasympathetic muscarinic 2 acetylcholine receptor.

Activating autoantibodies against G protein-coupled receptors in narcolepsy type 1

Maija Orjatsalo ^{a, b, *}, Eemil Partinen ^{b, c}, Gerd Wallukat ^d, Anniina Alakuijala ^{a, b},
Markku Partinen ^{b, c}

^a Department of Clinical Neurophysiology, HUS Medical Imaging Center, Helsinki University Hospital, Finland

^b Department of Neurological Sciences, University of Helsinki, Helsinki, Finland

^c Vitalmed Research Center, Helsinki Sleep Clinic, Valimotie 21, 00380, Helsinki, Finland

^d Berlin Cures GmbH, Berlin, Germany

A B S T R A C T

Study objectives: Narcolepsy type 1 is a rare hypersomnia of central origin, which is caused by loss of hypothalamic neurons that produce the neuropeptides hypocretin-1 and -2. Hypocretin-containing nerve terminals are found in areas known to play a central role in autonomic control and in pain signaling. Cholinergic M2 receptors are found in brain areas involved with the occurrence of hallucinations and cataplexy. In addition to classical symptoms of narcolepsy, the patients suffer frequently from autonomic dysfunction, chronic pain, and hypnagogic/hypnopompic hallucinations. We aimed to test whether narcolepsy type 1 patients have autoantibodies against autonomic β 2 adrenergic receptor, M2 muscarinic receptors, or nociception receptors.

Methods: We tested the serum of ten narcolepsy type 1 patients (five female) for activating β 2 adrenergic receptor autoantibodies, M2 muscarinic receptor autoantibodies, and nociception receptor autoantibodies.

Results: Ten of ten patients were positive for muscarinic M2 receptor autoantibodies ($P < 0.001$), 9/10 were positive for autoantibodies against nociception receptors ($P < 0.001$), and 5/10 were positive for β 2 adrenergic receptor autoantibodies ($P < 0.001$).

Conclusions: Narcolepsy type 1 patients harbored activating autoantibodies against M2 muscarinic receptors, nociception receptors, and β 2 adrenergic receptors. M2 receptor autoantibodies may be related to the occurrence of cataplexy and, moreover, hallucinations in narcolepsy since they are found in the same brain areas that are involved with these symptoms. The occurrence of nociception receptor autoantibodies strengthens the association between narcolepsy type 1 and pain. The connection between narcolepsy type 1, autonomic complaints, and the presumed cardiovascular morbidity might be associated with the occurrence of β 2 adrenergic receptor autoantibodies. On the other hand, the presence of the autoantibodies may be secondary to the destruction of the hypocretin pathways.

KIITOS

LÄHTEET

- Giuseppe Plazzi, Keivan Kaveh Moghadam, Leonardo Serra Maggi, Vincenzo Donadio, Roberto Vetrugno, Rocco Liguori, Giovanna Zoccoli, Francesca Poli, Fabio Pizza, Uberto Pagotto, Raffaele Ferri, Autonomic disturbances in narcolepsy, Sleep Medicine Reviews, Volume 15, Issue 3, 2011,
- Giovanna Calandra-Buonaura, Federica Provini, Pietro Guaraldi, Giuseppe Plazzi, Pietro Cortelli, Cardiovascular autonomic dysfunctions and sleep disorders, Sleep Medicine Reviews, Volume 26, 2016,

Orexin/hypocretin system and autonomic control

New insights and clinical correlations

Daniela Grimaldi, Alessandro Silvani, Eduardo E. Benarroch, Pietro Cortelli

Neurology Jan 2014, 82 (3) 271-278; DOI:
10.1212/WNL.0000000000000045