

FURIN - EIN BIOMARKER FÜR POTS?



JONAS AXELSSON, Dez. 2020

vorläufige, bislang noch nicht publizierte Ergebnisse

- deutsche Übersetzung und Anpassung, nicht auf inhaltliche Korrektheit geprüft
- englisches Original
- Literaturangaben

Puzzleteilchen
aus der
Forschung

FURIN - EIN BIOMARKER FÜR POTS?

Jonas Axelsson, Karolinska Institut
Übersetzung und Anpassung, nicht auf inhaltliche Korrektheit überprüft:
POTS und andere Dysautonomien e.V.

Zusammen mit einer internationalen Gruppe von Kollegen sammelte ich **Blutplasmaproben von 113 schwedischen Personen mit ME/CFS und POTS** sowie von 283 Kontrollprobanden ohne diese Erkrankungen. Das Ziel war, einen oder mehrere Biomarker zu finden. Dies würde mindestens ein Problem meiner Patienten beseitigen und zwar, dass ihnen von neuen Ärzten nicht geglaubt wird! Warum führt das Fehlen von Auffälligkeiten bei einer Standardblutuntersuchung so oft zu der Aussage "Sie sind gesund", selbst wenn der Patient das Gegenteil behauptet?

Bei Biomarkern handelt es sich um Moleküle, die in einer Blutprobe in Konzentrationen vorliegen, die sich zwischen Patienten und Kontrollen deutlich unterscheiden. Im Idealfall spiegelt die Konzentration auch den Krankheitsprozess wider, so dass eine Remission der Krankheit oder ein Ansprechen auf eine Therapie ebenfalls zu normalisierten Konzentrationen der Biomarker führt. In diesem speziellen Fall hofften wir, einen Biomarker identifizieren zu können, der ebenso zuverlässig und spezifisch ist wie der Kipptischtest zur Identifizierung von POTS. Jedoch ohne die Notwendigkeit eines Kipptisches oder der Unterbrechung der Medikamenteneinnahme für den Test.

Furin - ein Biomarker für POTS?

Jonas Axelsson

Zu diesem Zweck verwendeten wir eine neue Technologie, den **Proximity Extension Assay**. Diese Technologie ermöglichte es uns, die Konzentrationen von 57 humanen Protein-Biomarkern in einer einzigen Blutprobe gleichzeitig zu messen. Dies ist aufgrund der spezifischen DNA-Chemie möglich. Aber im Unterschied zu den herkömmlichen Antikörpern, die über fluoreszierende Moleküle verfügen, werden diese mit kleinen DNA-Strängen markiert. Wenn die Sonden (= ein Molekül, das eingesetzt wird, um nach einem bestimmten Gen, Genprodukt oder Protein zu suchen; Anm. d. Übers.) an ihr Zielprotein in der Plasmaprobe binden, werden die DNA-Moleküle in unmittelbare Nähe gebracht, wodurch sie hybridisieren und doppelsträngige DNA bilden. Dies wird anschließend mittels Standard-Echtzeit-PCR nachgewiesen und quantifiziert. Diese Methode ist wesentlich empfindlicher und spezifischer als die Standard-Absorption oder Fluoreszenz.

Haben wir also etwas gefunden? Die Antwort ist ja, auch wenn wir noch dabei sind, die Auswirkungen zu eruieren. Nach Berücksichtigung mehrerer Analysen, Störfaktoren und Unterschiede zwischen den Gruppen fanden wir ein Molekül, das im Blut von POTS-Patienten deutlich seltener vorkam als im Blut von Kontrollpersonen. Bei diesem Molekül handelt es sich um **Furin**, welches bei POTS-Patienten in viel **niedrigeren Konzentrationen** gefunden wurde als bei den Kontrollpersonen. Die Konzentration war zudem im Blut von POTS-Patienten mit schwerem POTS (bewertet mit Kipptisch) noch niedriger als bei Patienten mit milderem POTS.

Furin - ein Biomarker für POTS? Jonas Axelsson

Furin ist eines von sieben Mitgliedern der Familie der Proproteinkonvertasen, welche die Reifung der freigesetzten Peptidhormone an der Zelloberfläche fördern. Ubiquitär exprimiert, soll es eine große Anzahl von Zytokinen und Chemokinen verarbeiten, einschließlich des Transforming Growth Factor (TGF)- β 1 und Mitgliedern der Tumornekrosefaktoren (TNF) Familie. Interessanterweise haben frühere Hinweise darauf hingedeutet, dass die Hemmung der Prokonvertasefurine zu einem **Zusammenbruch der peripheren Immuntoleranz** (Pesu et al., 2008) und zur **Entwicklung einer systemischen Autoimmunerkrankung** führen kann (Lisi et al., 2010). Daher ist es besonders bemerkenswert, dass neuere Befunde über eine inverse Assoziation zwischen Furinspiegel und systemischer Krankheitsaktivität beim primären Sjögren Syndrom berichten (Ranta et al., 2018). In Anbetracht der Tatsache, dass Furin offenbar an der Aufrechterhaltung der **Immunhomöostase** beteiligt ist, ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass nur ein einziger POTS-Patient in unserer Serie eine offensichtliche Autoimmunkomorbidität aufwies. Folglich können wir vernünftigerweise ausschließen, dass wir den Effekt paralleler Autoimmunerkrankungen auf das Prokonvertasefurin in der POTS-Population aufgespürt haben.

A BLOOD BIOMARKER FOR POTS?

Jonas Axelsson, Karolinska Institutet

Together with an international group of colleagues, I recently collected blood plasma samples of 113 Swedish individuals with ME/CFS and POTS along with 283 controls without. The purpose was to find one or more biomarkers that can alleviate at least one problem for my patients – that of not being believed when meeting new physicians! Why does the lack of blood biochemistries in a standard blood work up so often translate into a clean bill of health – even when the patient says otherwise?

As you all know, biomarkers are molecules present in a biological sample at concentrations that are clearly different between patients and controls. Ideally, the concentration also reflects the disease process such that a remission in the disease or a response to therapy also leads to normalized biomarker concentrations. In this particular case, we were hoping both to identify a biomarker that is as reliable and specific as the head-up tilt test (HUT) for identifying POTS but without the need for a tilt table or the removal of medications for testing.

A Blood Biomarker for POTS?

Jonas Axelsson

To this end we used a new technology, Proximity Extension Assay, technology that allowed us to simultaneously measure concentrations of 57 human protein biomarkers in a single blood sample. This is possible because of DNA-chemistry. As usual, proteins are probed using antibodies, but unlike normal antibodies that have fluorescent molecules, these are labelled with small strands of DNA. When the probes bind to their target protein in the plasma sample, the DNA molecules brought into close proximity, causing them to hybridize and form double-stranded DNA. This is subsequently detected and quantified using standard real-time PCR, a much more sensitive and specific method than standard absorbance or fluorescence.

So, did we find anything? The answer is yes, although we are still trying to puzzle out the implications. After adjusting for multiple analysis, confounders and differences between groups we ended up with one molecule that was significantly less common in the blood of POTS patients than in the blood of controls – furin. This protein was found in much lower concentrations in POTS patients than in controls, but was also less abundant in the blood of POTS patients with severe POTS (assessed using HUT) than in those with milder POTS.

Furin is one of seven proprotein convertase family members that promote the maturation of secreted protein hormones at the cell surface. Ubiquitously expressed it has been reported to process a large number of cytokines and

A Blood Biomarker for POTS? Jonas Axelsson

chemokines, including transforming growth factor (TGF)- β 1 and TNF-family members. Interestingly, previous evidence has suggested that proconvertase furin inhibition may result in a breakdown of peripheral immune tolerance (Pesu et al., 2008) and development of systemic autoimmune disease (Lisi et al., 2010). Thus, it is especially noteworthy that recent findings report an inverse association between furin levels and systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome (Ranta et al., 2018). Considering that furin appears to be involved in maintaining immune homeostasis, it is important to note that only one POTS patient in our series had any overt autoimmune comorbidity. Consequently, we may reasonably exclude that we have tracked down the effect of parallel autoimmune disorders on proconvertase furin in POTS population.

POTS und andere Dysautonomien e.V. ist ein eingetragener gemeinnütziger Verein, der sich für Menschen mit POTS und anderen Dysautonomien einsetzt.

Postadresse POTS und andere Dysautonomien e.V.
 c/o Elena de Moya Rubio
 Alleestr. 65b
 44793 Bochum

E-Mail pots.dy@gmail.com
Webseite www.pots-dysautonomia.net

Spendenkonto Volksbank Bochum Witten eG
 IBAN: DE54 4306 0129 0108 4710 00
 SWIFT-BIC: GENODEM1BOC
 Verwendungszweck: Spende - "IHR NAME
 und ADRESSE"



LITERATURANGABEN

Pesu, M., Watford, W. T., Wei, L., Xu, L., Fuss, I., Strober, W., et al. (2008). T-cell-expressed proprotein convertase furin is essential for maintenance of peripheral immune tolerance. *Nature* 455, 246-250. doi: 10.1038/nature07210
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Lisi, S., Sisto, M., Lofrumento, D. D., Cucci, L., Frassanito, M. A., Mitolo, V., et al. (2010). Pro-inflammatory role of Anti-Ro/SSA autoantibodies through the activation of Furin-TACE-amphiregulin axis. *J. Autoimmun.* 35, 160-170. doi: 10.1016/j.jaut.2010.06.020
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Ranta, N., Valli, A., Gronholm, A., Silvennoinen, O., Isomaki, P., Pesu, M., et al. (2018). Proprotein convertase enzyme FURIN is upregulated in primary Sjogren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 36 (Suppl. 112), 47-50.
[Google Scholar](#)

Piguet, V., Wan, L., Borel, C., Mangasarian, A., Demareux, N., Thomas, G., et al. (2000). HIV-1 Nef protein binds to the cellular protein PACS-1 to downregulate class I major histocompatibility complexes. *Nat. Cell.Biol.* 2, 163-167. doi: 10.1038/35004038
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Guimont, P., Grondin, F., and Dubois, C. M. (2007). Sox9-dependent transcriptional regulation of the proprotein convertase furin. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 293, C172-C183. doi: 10.1152/ajpcell.00349.2006
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)