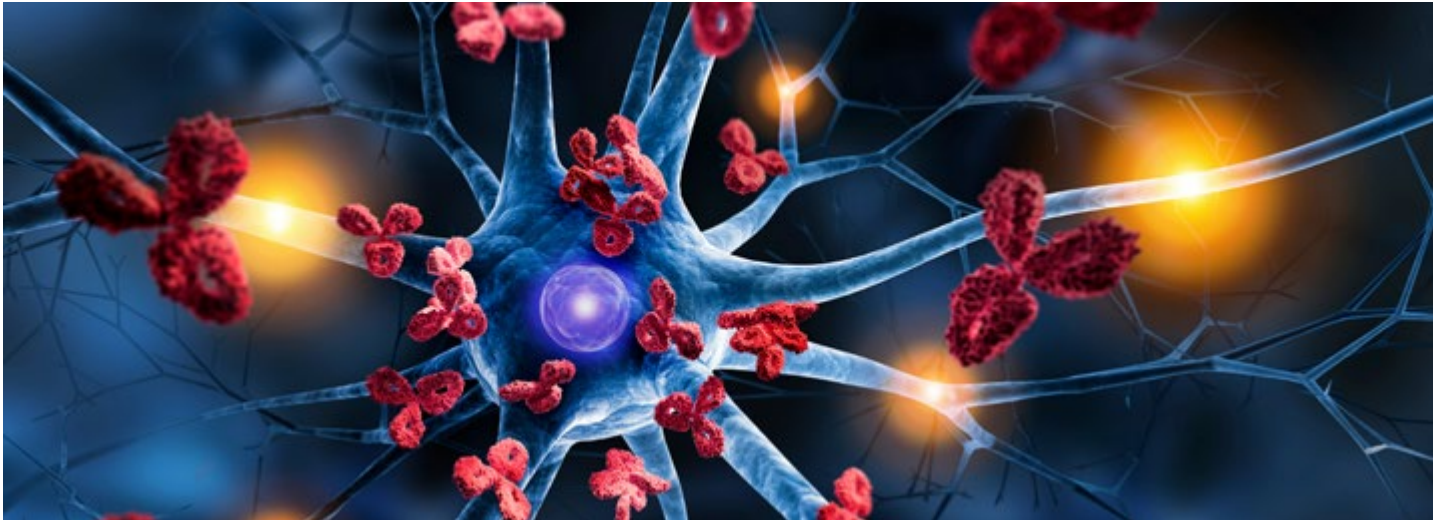


PCS-Autoantikörperscreen

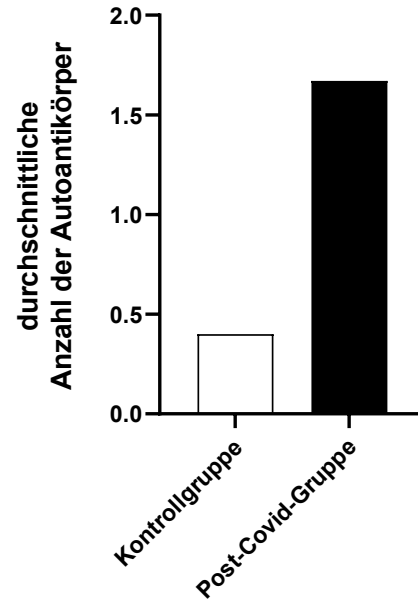
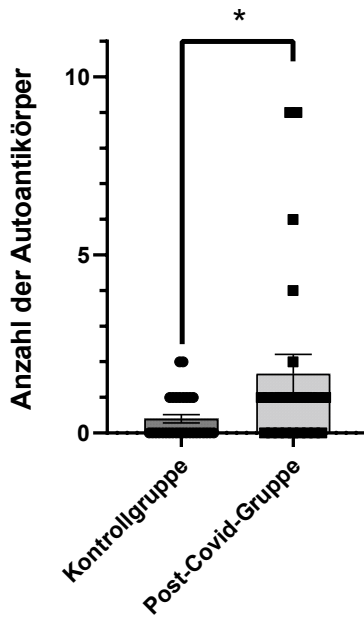


Bei ca. 5 % der Patienten, die eine Infektion mit der Omikron-Variante des **SARS-CoV-2** hatten, tritt im Anschluss ein **Post-Covid-Syndroms (PCS)** auf. Die teilweise langanhaltenden und einschneidenden Symptome des PCS beinhalten u. a. Erschöpfungssymptome, Schlafstörungen und psychische Probleme. Neueste Forschungen deuten vor allem auf zwei unterschiedliche Entstehungsmechanismen hin: **selbstreaktive Antikörper** und **reaktivierte Viren** (siehe ELISpots z. B. K236, K260). Um die speziellen Autoantikörper nachzuweisen, gab es bisher keine Analyse auf dem Markt. Bis jetzt. Denn Biovis hat zusammen mit einem renommierten Diagnostika-Hersteller nun einen solchen Test entwickelt. Diese von klinischen Daten bestätigte neuentwickelte Untersuchung ermöglicht es **erstmalig** die **Diversität der Autoantikörper** im PCS abzubilden und bietet damit einen **molekularen Marker** zur Unterstützung der **Post-Covid-Diagnostik**.

Was ist PCS?

Das Virus hat sich global ausgebreitet und über 600 Millionen Menschen infiziert [1]. Persistieren Symptome nach der Infektion länger als 4 bzw. 12 Wochen, spricht man vom Long- bzw. Post-Covid-Syndrom (PCS). Das **extrem breite Symptomenspektrum** umfasst vor allem starke Müdigkeit und Erschöpfung, Schlafstörungen sowie psychische Probleme [2]. Auch milde bzw. asymptomatische SARS-CoV-2-Verläufe können ein PCS auslösen [3]. Die

PCS-Inzidenz bei neueren Mutanten ist deutlich geringer als bei früheren SARS-CoV-2-Varianten. Aktuelle Zahlen aus dem Vereinigten Königreich zufolge liegt die Wahrscheinlichkeit nach einer Omikron-Infektion an mindestens einem PCS-Symptom zu leiden bei ca. 5 % (Vgl. Delat: 10–35 %) [4, 5]. Der Entstehungsmechanismus ist zwar weiter ungeklärt, trotzdem gelten **SARS-CoV-2 induzierte Autoantikörper (AAK)** und reaktivierte



Viren mit Abstand als die beiden wahrscheinlichsten Ursachen [6, 7]. Viele der Zielstrukturen dieser selbstreaktiven Antikörper waren bislang klinisch nicht auffällig oder standen in dieser Konstellation nicht im Fokus der Diagnostik, weshalb **keine kommerziellen Tests** dafür verfügbar waren [8, 9]. Zusammen mit einem unserer langjährigen Diagnostika-Partner und der Universität Innsbruck haben wir unter Hochdruck einen **Screening-Test entwickelt**, um diese **Lücke zu schließen**. Erste klinische Daten sowie Kontrollseren bestätigen die Fähigkeit des Verfahrens AAK zu detektieren. Wir konnten so nachweisen, dass die von uns gewählten AAK bei PCS-Patienten deutlich erhöht vorliegen (Publikation in Arbeit). Damit ermöglicht dieser neue Test erstmals eine **zielgerichtete Analytik für Antikörper gegen körpereigene Strukturen**, die vor SARS-CoV-2 klinisch unauffällig waren.

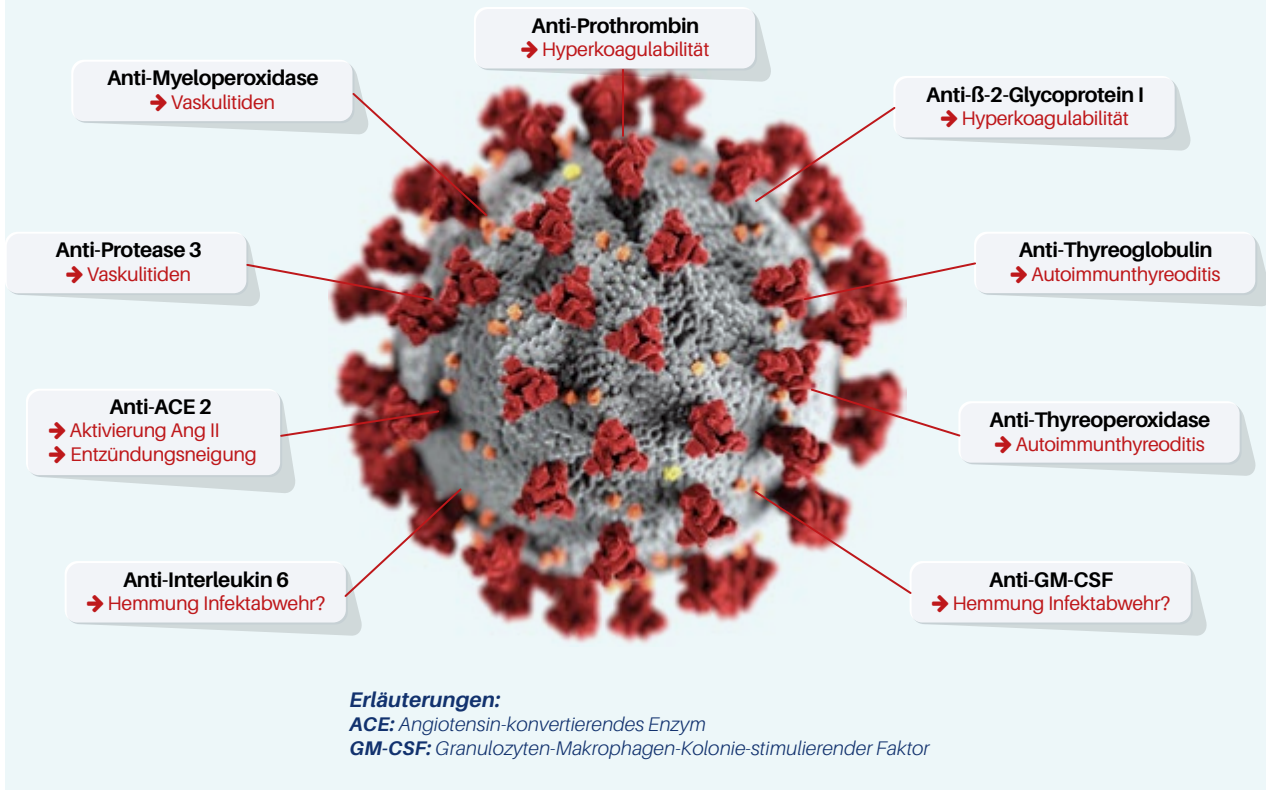
Wie entstehen Autoantikörper bei Post-Covid?

Der Ursprung der AAK ist zwar noch Gegenstand der Forschung, dennoch zeichnet die Mehrheit der Publikationen ein relativ klares Bild. Etwa 20 % der B-Zellen

(die Produzenten der Antikörper) gelten als selbstreaktiv. Bei einem gesunden Immunsystem kommt es jedoch in der Regel nicht zur AAK-Produktion, da die B-Zellen zur Aktivierung die Lizenzierung durch T-Zellen benötigen [10 – 12]. T Zellen werden während ihrer Entstehung im Thymus deutlich stärker auf Selbst-Reaktivität getestet und haben daher eine Art Wächterfunktion.

Bei einer SARS-CoV-2 Infektion bildet sich durch die Immunreaktion ein stark inflammatorisches Milieu, das vor allem durch Th1-Zytokine wie Interferon- γ gekennzeichnet ist [13, 14]. Dieses Umfeld führt zur unkontrollierten Proliferation und Aktivierung von teilweise selbstreaktiven B-Zellen auch außerhalb der Lymph-Follikel [15]. Die Konsequenz ist ein **breites Spektrum an Auto-Antikörpern**, die gegen bekannte Strukturen (erfasst im ENA-Screen: D365), aber **auch gegen neuartige Antigene** gerichtet sein können [17, 18, 19]. Die nun hier gewählte Kombination bietet als Screening erstmals die Möglichkeit, der Diversität der Autoantikörper gerecht zu werden.

Post-COVID und Autoimmunität



Warum haben wir uns für diese Strukturen entschieden?

Wie beschrieben ist die Entstehung der Autoantikörper divers und ungerichtet. Es ist daher diagnostisch nicht sinnvoll nur auf ein einzelnes Target zu testen. Aus diesem Grund haben wir uns für einen Screening-Ansatz entschieden, der die wichtigsten Strukturen abdeckt. Um die am besten belegten AAKs auszuwählen wurde eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt. Eine Auswahl stellen die angehängten Referenzen dar. Ein **besonderer Fokus** wurde dabei auf eine **durch SARS-CoV-2 induzierte Neubildung von AAK** gelegt [8, 9], damit diese für das Post-Covid-Syndrom wirklich diagnostisch wertvoll sind. Vor der Infektion bestehende Auto-Antikörper z. B. gegen körpereigenes Interferon- γ , sind stark diskutiert und erklären einen von fünf tödlichen Verläufen

im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion. Sie besitzen aber wenig diagnostische Aussagekraft gegenüber dem Post-Covid Syndrom [20, 21].

Daher empfehlen wir zur molekularen Unterstützung der Post-Covid-Diagnostik (neben der Testung auf reaktivierte Viren mittels Elispot) die Untersuchung auf **Autoantikörper mit dem Post-Covid-Screening (D375C)** ggf. in Kombination mit dem ENA-Screening (D365C).

Benötigtes Probenmaterial: S

Literaturverzeichnis

- [1] WHO Health Emergency Dashboard WHO (COVID-19) Homepage
- [2] Alkodaymi, Mohamad Salim et al. "Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis." *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 28, 5 (2022): 657–666. doi:10.1016/j.cmi.2022.01.014
- [3] Malkova, Anna et al. "Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/ Mild Form." *Pathogens (Basel, Switzerland)* vol. 10, 11 1408. 30 Oct. 2021, doi:10.3390/pathogens10111408
- [4] Pavli, Androula et al. "Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals." *Archives of medical research* vol. 52, 6 (2021): 575–581. doi:10.1016/j.arcmed.2021.03.010
- [5] Office für national statistics: Health and social care <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/>
- [6] Su, Yapeng et al. "Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae." *Cell* vol. 185, 5 (2022): 881–895.e20. doi:10.1016/j.cell.2022.01.014
- [7] Proal, Amy D, and Michael B VanElzakker. "Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms." *Frontiers in microbiology* vol. 12 698169. 23 Jun. 2021, doi:10.3389/fmicb.2021.698169
- [8] Chang, Sarah Esther et al. "New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19." *Nature communications* vol. 12, 1 5417. 14 Sep. 2021, doi:10.1038/s41467-021-25509-3
- [9] Wang, Eric Y et al. "Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19." *medRxiv : the preprint server for health sciences* 2020.12.10.20247205. 1 Feb. 2021, doi:10.1101/2020.12.10.20247205 . Preprint.
- [10] Wardemann, Hedda et al. "Predominant autoantibody production by early human B cell precursors." *Science (New York, N.Y.)* vol. 301, 5638 (2003): 1374–7. doi:10.1126/science.1086907
- [11] Mietzner, Brun et al. "Autoreactive IgG memory antibodies in patients with systemic lupus erythematosus arise from nonreactive and polyreactive precursors." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 105, 28 (2008): 9727–32. doi:10.1073/pnas.0803644105
- [12] Quách, Tâm D et al. "Anergic responses characterize a large fraction of human autoreactive naive B cells expressing low levels of surface IgM." *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* vol. 186, 8 (2011): 4640–8. doi:10.4049/jimmunol.1001946
- [13] Woodruff, Matthew C et al. "Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19." *Nature immunology* vol. 21, 12 (2020): 1506–1516. doi:10.1038/s41590-020-00814-z
- [14] Lucas, Carolina et al. "Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19." *Nature* vol. 584, 7821 (2020): 463–469. doi:10.1038/s41586-020-2588-y
- [15] Woodruff, Matthew C et al. "Dysregulated naive B cells and de novo auto-reactivity in severe COVID-19." *Nature*, 10.1038/s41586-022-05273-0. 31 Aug. 2022, doi:10.1038/s41586-022-05273-0
- [16] Arthur, John M et al. "Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection." *PLoS one* vol. 16, 9 e0257016. 3 Sep. 2021, doi:10.1371/journal.pone.0257016
- [17] Lerma, L Angelica et al. "Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19)." *Journal of translational autoimmunity* vol. 3 (2020): 100073. doi:10.1016/j.jtauto.2020.100073
- [18] Gao, Zhao-Wei et al. "Autoantibodies in COVID-19: frequency and function." *Autoimmunity reviews* vol. 20, 3 (2021): 102754. doi:10.1016/j.autrev.2021.102754
- [19] Bhadelia, Nahid et al., "Distinct Autoimmune Antibody Signatures Between Hospitalized Acute COVID-19 Patients, SARS-CoV-2 Convalescent Individuals, and Unexposed Pre-Pandemic Controls" *medRxiv* 2021.01.21.21249176; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.21.21249176>
- [20] Bastard, Paul et al. "Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19." *Science (New York, N.Y.)* vol. 370, 6515 (2020): eabd4585. doi:10.1126/science.abd4585
- [21] Bastard, Paul et al. "Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4 % of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20 % of COVID-19 deaths." *Science immunology* vol. 6, 62 (2021): eabl4340. doi:10.1126/sciimmunol.abl4340

Bildnachweise:

© Fabian - stock.adobe.com

© peterschreiber.media - stock.adobe.com

© biovis Diagnostik MVZ GmbH

**Haben Sie noch Fragen?
Bitte rufen Sie uns an, wir freuen uns auf Sie!**

Tel.: +49 6431 21248 0

E-Mail: info@biovis.de

biovis Diagnostik MVZ GmbH
Brüsseler Str. 18
65552 Limburg-Eschhofen

