

Autoantikörper bei COVID-19 weniger schädlich als gedacht?

Schwer erkrankte COVID-19 Patient*innen weisen häufig Antikörper in ihrem Blut auf, die an körpereigene Strukturen binden, sogenannte Autoantikörper. Wissenschaftler*innen aus dem BIH in der Charité und dem Max Delbrück Center haben nun herausgefunden, dass diese Autoantikörper häufig nicht nur an ein Ziel binden, sondern an mehrere. Dieser überraschende Fund stellt die Bedeutung der Autoantikörper für den Krankheitsverlauf in Frage: Vermutlich trifft sie in den meisten Fällen keine Schuld, wenn es den Patient*innen besonders schlecht ergeht. Ihre Befunde haben die Wissenschaftler*innen nun im *European Journal of Immunology* veröffentlicht.

Im Sommer 2020 sorgte eine Entdeckung einer französischen Arbeitsgruppe um den Immunologen Jean-Laurent Casanova für Aufsehen: Sein Team hatte im Blut von schwer erkrankten COVID-19-Patient*innen Antikörper gefunden, die sich ausgerechnet gegen den Botenstoff Typ-1-Interferon richten. Der Körper bildet Interferon, um sich vor den Viren zu schützen, wenn die Autoantikörper an Interferon binden, machen sie es damit wirkungslos - und den Patienten oder die Patientin schutzlos.

Nur wenige COVID-19-Proben zeigen Autoreaktivität auf ein einziges Ziel

„In der Folge haben sich viele Immunologen auf die Suche nach weiteren Autoantikörpern im Blut von COVID-19-Patienten gemacht“, erzählt Dr. Kathrin de la Rosa, die eine Johanna Quandt-Professur für Immunmechanismen in der Translation am Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) innehat. Außerdem forscht die Immunologin auch am Max Delbrück Center. „Und sie wurden auch fündig: Man hat bisher insgesamt 17 Antikörper gegen körpereigene Strukturen entdeckt, unter anderem gegen das ACE2-Protein, das als Rezeptor für das Virus dient.“

Auch Kathrin de la Rosa untersuchte mit ihrem Team das Blut von COVID-19-Patient*innen, die in der Charité behandelt wurden. Auch sie fanden Autoantikörper gegen das ACE2-Protein, gegen Interferon alpha und weitere Körperproteine. „Interessanterweise war der Zusammenhang zwischen löslichem ACE2 und ACE2-bindenden Autoantikörpern nicht eindeutig. Auch das zeitliche Auftreten der Autoantikörper sprach gegen eine ACE2-gerichtete Immunreaktion“, berichtet Mikhail Lebedin, Doktorand bei Kathrin de la Rosa und Erstautor der aktuellen Arbeit. „Dafür fanden wir einen Zusammenhang zwischen den Mengen verschiedener Autoantikörper, das machte uns stutzig.“

„Auto“antikörper erkennen ein breites Spektrum von Zielen

Wieso könnte die Infektion mit COVID-19 gleiche Mengen verschiedener Antikörper hervorrufen, fragten sich die Antikörper-Spezialisten. Handelt es sich womöglich um ein- und dieselben Antikörper, die an verschiedene Körperproteine binden können? Sozusagen multi-spezifische Antikörper?

Die Wissenschaftler*innen testeten daraufhin die Reaktivität der Antikörper aus dem Blut der COVID-Patient*innen. Die große Mehrheit der Proben zeigte eine ungerichtete Autoimmunität, da die Antikörper ähnlich stark verschiedenste Eiweiße erkannten. In nur wenigen Proben waren die Autoantikörper auf ein bestimmtes Ziel gerichtet. Kathrin de la Rosa kommentiert: „Für COVID-19 stellte sich nun die Frage, ob multi-spezifische Antikörper einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf

haben können, oder ob dies ausschließlich für gerichtete Autoantikörper der Fall ist. Ungerichtete Antikörper sind auch bei anderen Infektionskrankheiten wie dem Pfeifferschen Drüsenfieber oder HIV bekannt.“

Ungerichtete Autoantikörper haben keine Auswirkung auf den Interferon-Signalweg

Die Wissenschaftler*innen testeten daraufhin die gefundenen Antikörper auf ihre Funktionalität: In der Kulturschale brachten sie gesunde Blutzellen mit den Autoantikörpern der Patient*innen zusammen und beobachteten, ob das einen Einfluss auf das Wachstum oder Verhalten der Zellen hatte. „Die Zellen reagierten überhaupt nicht auf das Vorhandensein der multi-reaktiven Antikörper. Nur wenn wir zielgerichtete mono-spezifische Antikörper zu den Zellen gaben, änderte sich ihr Verhalten“, berichtet Mikhail Lebedin.

Kathrin de la Rosa möchte nicht die Bedeutung von Autoantikörpern generell in Frage stellen. „Gerade die Autoantikörper gegen das Interferon vom Typ-1 tragen mit Sicherheit zum schweren Krankheitsverlauf bei. In Bezug auf die Diagnostik und auf therapeutische Maßnahmen sollte man jedoch noch einmal überprüfen, ob tatsächlich Antikörper vorliegen, die ganz spezifisch ein bestimmtes Körpereiwweiß erkennen. Womöglich handelt es sich nur um einen mehr oder weniger harmlosen Vertreter der multi-spezifischen Autoantikörper.“

Originalpublikation:

Lebedin, M., García, C.V., Spatt, L., Ratswohl, C., Thibeault, C., Ostendorf, L., Alexander, T., Paul, F., Sander, L.E., Kurth, F. and de la Rosa, K. (2023), Discriminating promiscuous from target-specific autoantibodies in COVID-19. Eur. J. Immunol. 2250210. <https://doi.org/10.1002/eji.202250210>