

Die gefährliche Doppelrolle des Immunsystems bei COVID-19

Die Infektion mit dem neuen Coronavirus SARS-CoV-2 verläuft höchst unterschiedlich: Manche Betroffene merken gar nicht, dass sie infiziert sind, andere erkranken so schwer, dass ihr Leben in Gefahr ist. Wissenschaftler*innen vom Berlin Institute of Health (BIH), der Charité - Universitätsmedizin Berlin sowie Kolleg*innen aus Leipzig und Heidelberg haben nun herausgefunden, dass das Immunsystem gelegentlich über das Ziel hinaus schießt und mit seiner übersteigerten Reaktion teilweise größeren Schaden anrichtet als das Virus selbst. Ihre Ergebnisse haben die Forscher*innen nun in der Zeitschrift Nature Biotechnology beschrieben.

Die meisten Infektionen mit SARS-CoV-2 verlaufen harmlos: Viele Infizierte klagen lediglich über leichte bis schwere Erkältungssymptome oder merken gar nicht, dass sie infiziert sind. Andere Menschen erkranken dagegen so schwer an COVID-19, dass sie auf der Intensivstation versorgt werden müssen. Schon bevor die ersten COVID-19 Patienten in der Charité versorgt wurden, hat daher BIH Chair, Professor Roland Eils, Gründungsdirektor des Digital Health Center des BIH, zusammen mit BIH Professorin Irina Lehmann, Leiterin der Arbeitsgruppe Molekulare Epidemiologie am BIH, eine Studie initiiert, um die molekularen und zellulären Ursachen von COVID-19 zu erforschen. „Wir haben vermutet, dass bei den unterschiedlichen Krankheitsverläufen das körpereigene Immunsystem eine Rolle spielt. Und das wollten wir gern genauer verstehen“, sagt Irina Lehmann.

Eils und sein Team rund um Dr. Christian Conrad setzten dabei auf sogenannte Einzelzellanalysen, um jede einzelne Zelle, die aus den Atemwegen von COVID-19 Patient*innen gewonnen wurde, untersuchen zu können. Denn jede Zelle reagiert anders auf die Infektion und liefert individuelle Informationen zum Krankheitsgeschehen, abzulesen an der individuellen Antwort Tausender Gene in jeder Zelle.

COVID-19 Patientinnen und Patienten aus Berlin und Leipzig

Die Patient*innen für diese Studie wurden an der Charité - Universitätsmedizin Berlin im Rahmen der PA-COVID-19 Studie rekrutiert. Prof. Leif-Erik Sander, der an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie der Charité die COVID-19-Patient*innen behandelte und die PA-COVID-19 Studie an der Charité leitet, war auch an der Einzelzellstudie in Berlin maßgeblich beteiligt. Auch das Universitätsklinikum Leipzig beteiligte sich an der Studie. Hier wurden die Patient*innen durch Dr. Sven Laudi, den leitenden Oberarzt für Intensivmedizin der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, geleitet. Insgesamt wurden Proben von 19 COVID-19 Patient*innen und von fünf gesunden Kontrollprobanden untersucht. Acht der COVID-19 Patient*innen zeigten einen eher moderaten, elf einen kritischen Krankheitsverlauf. „Die Proben stammten aus dem Nasen-Rachenraum, von zwei Patienten zusätzlich aus den Bronchien. Von fünf Patienten konnten wir mehrmals Proben gewinnen, so dass wir die Möglichkeit hatten, den Verlauf der Erkrankung im selben Patienten zu verfolgen“, berichtet Leif-Erik Sander.

160.000 Zellen analysiert

„Aus dem Probenmaterial haben wir im S3-Labor des Instituts für Virologie der Charité unter höchsten Sicherheitsbedingungen Zellen isoliert und insgesamt 160.528 Zellen sequenziert“,

schildern Robert Lorenz Chua und Dr. Soeren Lukassen vom Digital Health Center des BIH die Mammutaufgabe, die es zu bewältigen galt. „In den Proben fanden wir neben Immunzellen vor allem Zellen aus der obersten Schicht der Atemwege, also verschiedene Epithelzellen. Aus diesen haben wir die RNA isoliert, die das Viruserbgut enthält, aber auch die Abschriften der aktiven Gene der menschlichen Zellen. Basierend auf diesen Daten und klinischen Informationen konnten wir den Ablauf der Infektion auf Einzelzellebene präzise nachvollziehen.“

Hilferuf ans Immunsystem

Das SARS-CoV-2 gelangt in die Zellen, indem es sich an deren ACE2-Rezeptor heftet. „Wir haben gesehen, dass der ACE2-Rezeptor in den Epithelzellen der COVID-19-Patienten doppelt bis dreimal so stark exprimiert ist wie in den Epithelzellen der nicht-infizierten Kontroll-Probanden“, erklärt Christian Conrad. Die infizierten Zellen senden daraufhin einen „Hilferuf“ an das Immunsystem und locken Immunzellen an, die helfen, die Infektion zu bekämpfen, indem sie die infizierten Epithelzellen gezielt abtöten und das Virus neutralisieren. Interessanterweise trägt ausgerechnet der Immunbotenstoff Interferon, der eigentlich eine zentrale Abwehrstrategie des Immunsystems gegen Virusinfektionen ist, im Fall von COVID-19 dazu bei, dass die Epithelzellen mehr ACE2 bilden und damit verwundbarer für eine Virusinfektion werden“, berichtet Irina Lehmann. Die Immunologin fügt hinzu: „Im Fall von COVID-19 hilft das Immunsystem so dem Virus, weitere Zellen zu infizieren und verstärkt somit die Erkrankung.“ Außerdem beobachteten die Wissenschaftler*innen, dass insbesondere bei schwer erkrankten Patient*innen die Immunzellen mit einer überschießenden Entzündung reagieren.

Unheilvolle Allianz zwischen Virus und Immunsystem

„Die Einzelzell-Analysen haben sehr deutlich gezeigt, dass das Virus eine unheilvolle Allianz mit dem Immunsystem des Patienten eingeht“, erklärt Roland Eils. „Speziell bei schwer erkrankten Patienten haben wir beobachtet, dass das überreagierende Immunsystem die Zerstörung des Lungengewebes vorantreibt. Das könnte erklären, warum diese Patienten stärker von der Infektion betroffen sind als Patient*innen, bei denen das Immunsystem angemessen reagiert.“ Und Leif-Erik Sander ergänzt: „Diese Ergebnisse legen nahe, unsere Behandlungen bei COVID-19 Patient*innen nicht nur gegen das Virus selbst zu richten, sondern auch Therapien in Betracht zu ziehen, die das Immunsystem in seine Schranken weisen, wie dies z.B. jetzt mit Dexamethason geschieht. Möglicherweise sogar bereits zu Beginn der Erkrankung, um ein Überschießen des Immunsystems zu verhindern.“

Auch in der aktuellen Folge des BIH-Podcast berichtet Roland Eils über die spannende Arbeit.

Originalpublikation:

Robert Lorenz Chua, Soeren Lukassen, Saskia Trump, Bianca P. Hennig, et.al.: COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis; Nature Biotechnology [https://doi.org/ 10.1038/s41587-020-0602-4](https://doi.org/10.1038/s41587-020-0602-4)

Weitere Informationen:

Auch in der aktuellen Folge des BIH-Podcast berichtet Roland Eils über die spannende Arbeit.
<https://www.bihealth.org/de/aktuelles/mediathek/bih-podcast/?L=0>