

Cytokine Storm, MAS

Makrophagen Aktivierungssyndrom im Cytokine Storm bei Covid-19 und immun Erkrankungen-Diagnose und Therapieempfehlung

Programm / Ausschreibung	Emergency-Call, Emergency-Call Coronavirus 2020, KLIPHA-Covid_19	Status	abgeschlossen
Projektstart	15.06.2020	Projektende	31.10.2021
Zeitraum	2020 - 2021	Projektlaufzeit	17 Monate
Keywords			

Projektbeschreibung

COVID-19 (COroNaVirus Disease-2019) ist eine durch Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 verursachte Erkrankung. Die Mehrheit der SARS-CoV-2-infizierten Patienten entwickelt eine mehr oder weniger symptomatische fieberhafte Grippe-ähnliche leichte Erkrankung, bis zu 20% der Infizierten müssen im Krankenhaus behandelt werden, bei bis zu 10% der Infizierten kommt es als Komplikation einer viralen Lungenentzündung zu einer schweren lebensbedrohlichen Erkrankung mit akutem Lungenversagen (severe acute respiratory syndrome, SARS). Die Verschlechterung im Verlauf der Erkrankung beginnt mit der Dysregulierung der Entzündung, wobei eine überschießende Makrophagenaktivierung (das sogenannte Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom, MAS) als pathophysiologisch wichtig für den „Cytokine Storm“ angesehen wird. Obwohl Risikogruppen wie Senioren oder chronisch Kranke mit Herz-Kreislauf-, Stoffwechsel- und Lungenerkrankungen als prädisponiert für einen schweren Verlauf angesehen werden, ist unklar ob eine Abwehrschwäche im engeren Sinne (primäre oder sekundäre Immundefizienz) zu einem schweren Verlauf prädisponiert. Seit langem ist bekannt, daß Patienten mit einer verminderten Antikörperbildung oder einer fehlenden T-Zellantwort anfällig sind für schwer verlaufende Virusinfektionen. Dabei könnte neben einer überschießenden Entzündungsreaktion und einer verminderten Kontrolle virusinfizierter Zellen durch zell-medierte Zytotoxizität auch eine verminderte Antikörperproduktion an einem fatalen Ausgang einer COVID-19-Infektion beteiligt sein.

Dieses Projekt soll dazu beitragen, durch Frühdiagnose einer Krankheitsverschlechterung und einer Abwehrschwäche eine bessere Prognose und Behandlung von COVID-19-infizierten Patienten zu ermöglichen. Bei Personen mit unterschiedlichem Schweregrad der COVID-19 Infektion soll die Entstehung eines Makrophagen-Aktivierungssyndroms durch Messung von Entzündungsparametern wie proinflammatorischen Zytokinen und S100-Proteinen sowie durch Untersuchung der TH-Subpopulationen erfasst werden. Durch Messung der Zahl der NK-Zellen und deren Subtypen im peripheren Blut und die Untersuchung der NK-Zytotoxizität und – Degranulation sollen Defekte der zellmedierten Zytotoxizität aufgedeckt werden. Bei Personen mit COVID-19 Erkrankung die eine verminderte NK-Aktivität aufweisen werden in weiterer Folge die für fHLH prädisponierenden Gene untersucht. Weiters soll untersucht werden ob ein Defekt der Antikörperbildung und/oder T-Zellimmunität bei Patienten mit einer schweren COVID-19 Erkrankung besteht. Durch die Entwicklung und den Einsatz neuer bzw. weiterentwickelter Testverfahren sollen Störungen des Immunsystems als Ursache für einen schweren COVID-19

Verlauf besser erkannt werden. Dies ist insbesondere wichtig, da etwa 80% der angeborenen Immundefekte in Österreich den Betroffenen nicht bekannt sein dürften. Für eine Beeinflussung der Prognose bei kritisch kranken COVID-19 Patienten mit einem angeborenen Immundefekt dürfte eine frühe Erkennung und Behandlung der Hyperinflammation besonders wichtig sein.

Abstract

COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) is a disease caused by SARS-CoV-2, a newly discovered coronavirus. The majority of SARS-CoV-2-infected patients develops symptoms of a mild flu-like disease or remains largely asymptomatic, while up to 20% of SARS-CoV-2-infected individuals require hospital admission and up to 10% develop a potentially life-threatening pneumonia and respiratory failure in the course of a severe acute respiratory syndrome (SARS). A crucial early event leading to deterioration of the disease course is the development of an exaggerated macrophage activation leading to a “cytokine storm”, a massive release of proinflammatory cytokines which negatively influences the disease prognosis in many aspects. Elderly individuals as well as patients suffering from chronic conditions such as IDDM, pulmonary or cardiac disease are known to belong to the population at risk for a severe COVID-19 infection; although it is well established that primary defects in adaptive immunity are responsible for an increased susceptibility to severe viral infection, it is largely unknown to what extent defects in the immune system, i.e. defective antibody production, T cell immunity and/or cell-mediated cytotoxicity, contribute to COVID-19 disease prognosis.

The aim of this project is to improve prognosis and treatment of severely infected COVID-19 patients through early diagnosis of a macrophage activation syndrome, in particular in patients with primary or secondary immunodeficiency.

Proinflammatory products of macrophage activation such as cytokines or S100 proteins will be examined in individuals with a COVID-19 infection of different severity. Measurement of peripheral blood NK cell numbers as well as NK cytotoxicity and degranulation will identify primary defects in cell-mediated cytotoxicity in patients who acquired COVID-19 and could disclose a possible association with the development of disease complications. Genes known to cause FHLH can be analysed for mutations in patients with a defective cell-mediated cytotoxicity. In addition qualitative and quantitative assays for the detection of IgG antibodies against SARS-CoV-2 as well as other infectious pathogens will enable the diagnosis of abnormalities in antibody production caused by primary immunodeficiency syndromes such as predominantly antibody deficiency or combined immune deficiency in patients with a more severe COVID-19 disease course. These investigations are especially important for the large proportion (up to 80%) of primary immunodeficiency patients that are currently undiagnosed in Austria and in other countries worldwide, as this population will probably benefit most from the early diagnosis of a complicated COVID-19 infection.

Projektpartner

- ITK - Zentrum für klinische Immunologie GmbH in Lique.