

## PRESSEMITTEILUNG

Zur sofortigen Freigabe

Luxemburg, 19. April 2022

### Der Grund für milde COVID-19 Erkrankungsverläufe

#### Die Ergebnisse einer luxemburgischen Studie helfen dabei, den persönlichen COVID-19-Gesundheitsverlauf zu antizipieren

*Seit Beginn der COVID-19-Pandemie haben sich die meisten veröffentlichten Studien auf Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung konzentriert, um die Ursachen einer schweren Erkrankung zu verstehen. Es ist jedoch genauso wichtig, wenn nicht sogar noch wichtiger, die schützenden Immunfaktoren in unserem Körper zu analysieren. Unter Verwendung modernster Immunanalysemethoden und Systemimmunologie-gestützter Datenanalyse hat das translationale biomedizinische Forschungsteam unter der Leitung des Department für Infektions- und Immunitätsforschung des Luxembourg Institute of Health herausgefunden, dass es auf die einzigartige Kombination verschiedener Immunreaktionen im Frühstadium einer Infektion ankommt, um den Unterschied zwischen milden Patienten, hospitalisierten COVID-19-Patienten und ihren nicht infizierten Kontrollindividuen im selben Haushalt auszumachen.*

Das Auftreten von COVID-19 hatte weltweit dramatische Auswirkungen und führte zu einer noch nie dagewesenen Diversifizierung und Intensivierung der Forschungsaktivitäten zur Eindämmung der Krankheitsausbreitung. Während jedoch die Immunpathologie bei schweren COVID-19-Patienten umfassend untersucht wurde, sind die Immunreaktionen bei Patienten, die nicht im Krankenhaus behandelt wurden, weitgehend unbekannt geblieben. Darüber hinaus fehlte in der Forschung bisher ein umfassender, vielschichtiger Ansatz, um die Gesamtheit der Immunantwort nach der Infektion zu verstehen. So war es bisher nicht bekannt, ob die bei hospitalisierten Individuen auftretenden Immunveränderungen auch bei milden COVID-19 Patienten, die einen positiven PCR Test hatten, zu beobachten sind. Um diese Fragen zu beantworten, führten Feng Hefeng und Markus Ollert aus der Abteilung für Infektions- und Immunitätsforschung (Department of Infection and Immunity) des Luxembourg Institute of Health (LIH) eine Studie durch, um die frühen Immunmerkmale von Patienten, die sich kürzlich mit dem Virus infiziert hatten, aber nur leichte COVID-19-Symptome entwickelten, umfassend aufzudecken.

Die Patientenstudie, die ausschließlich in Luxemburg durchgeführt wurde, nutzte die landesweit etablierte Forschungsstruktur für translationale Medizin in vollem Umfang. Die Studie basierte auf der Kohorte *Predicting the severity of COVID-19 infection*<sup>1</sup> (Predi-COVID), die im April 2020 gestartet wurde, um wichtige Risikofaktoren und Biomarker zu identifizieren, die mit dem Schweregrad der COVID-19-Infektion in Luxemburg in Verbindung stehen. *"Unsere Arbeit war nur dank der einmaligen Gelegenheit möglich, ab Mai 2020 ein bevölkerungsweites PCR-Screening in Luxemburg durchzuführen, das es uns ermöglichte, viele SARS-CoV-2-infizierte Personen mit nur leichten oder gar keinen Symptomen zu rekrutieren"*, räumte Guy Fagherazzi, Director des LIH Department of Precision

Health und einer der beiden verantwortlichen Wissenschaftler des Predi-COVID-Projekts ein. In der Tat hat die Studie seit ihrem Start im April 2020 Daten von sehr vielen COVID-19-positiven Erwachsenen in Luxemburg erhoben und ihre gesundheitliche Entwicklung in den ersten drei Wochen nach der Diagnose und darüber hinaus verfolgt.

Um ein umfassendes Bild der Immunreaktionen im Frühstadium einer COVID-19-Infektion zu erhalten, wurden die Patienten nach dem Schweregrad ihrer Symptome eingeteilt (asymptomatisch, leicht symptomatisch und hospitalisiert). Durch den Vergleich der Immunreaktionen zwischen den verschiedenen Gruppen bei mehr als 100 Patienten und Haushaltskontrollen fand das Forscherteam heraus, dass es innerhalb von drei Tagen nach dem positiven PCR-Test nur bei Patienten mit leichten Symptomen zu einer vollumfänglich koordinierten Immunreaktionen im Frühstadium kam. Wichtige Immunmediatoren wie Interferon-beta und Interferon gamma-induziertes Protein 10 (IP-10) stiegen in Abhängigkeit von der Virusmenge im Körper der Patienten mit leichten Symptomen vorübergehend an. Nach drei Wochen blieben diese Immunmarker bei den hospitalisierten Patienten hoch, während sie bei den milden Patienten auf normale Werte zurückgingen. Der frühe Anstieg wichtiger Biomarker bei Patienten mit mildem Krankheitsverlauf ging mit einem Anstieg von Immunzellen einher, die spezifisch auf das SARS-CoV-2-Virus reagieren, wie CD4-T-Zellen, die zum adaptiven Teil des Immunsystems gehören. Zudem zeigte sich ein Anstieg von früh reagierenden angeborenen Immunzellen wie Antigen-präsentierenden Zellen und Monozyten. Sehr wichtig war dabei, dass diese frühen Immunreaktionen das Vorhandensein spezifischer antiviraler Antikörper bei milden Patienten drei Wochen später vorwegnahmen, ein Merkmal, das bei hospitalisierten Patienten so nicht vorhanden war. Während hospitalisierte COVID-19-Patienten eine ebenso starke T-Zell-Antwort zeigten wie milde Patienten, waren die Häufigkeit der angeborenen Immunzellen und die Expression wichtiger funktioneller Moleküle auf diesen Zellen bei hospitalisierten Patienten bereits sehr früh während der Infektion auffallend beeinträchtigt. Laut Christophe M. Capelle, einem luxemburgischen LIH-PhD-Absolventen und Erstautor der Studie, scheint das parallele und sehr frühe Einschalten mehrerer Immunfunktionen in einer hochgradig koordinierten Weise einen wesentlichen Beitrag zum positiven klinischen Ergebnis bei Patienten mit leichten Symptomen zu leisten.

*"Diese bahnbrechenden Ergebnisse sind ein perfektes Beispiel für das enorme translationale Potenzial unserer Forschungsinfrastruktur in Luxemburg", kommentierte Dr. Hefeng. "Die longitudinale Predi-COVID-Studie verschaffte uns einen einzigartigen Zugang zu PCR-positiven milden, nicht hospitalisierten COVID-19-Patienten, was uns in die Lage versetzte, ein umfassendes Bild der verschiedenen schützenden Immunsignaturen im Frühstadium bei milden COVID-19-Patienten im Vergleich zu hospitalisierten Patienten, asymptomatischen Individuen und Haushaltskontrollen während der ersten Wellen der Pandemie zu gewinnen."*

*"Unsere Arbeit stellt eine reichhaltige Quelle für klinische Daten und relevante Biomaterialien dar, die mit der einzigartigen Möglichkeit verknüpft wurde, alle wesentlichen Facetten der frühen und dynamischen immunologischen Veränderungen nach einer kürzlich stattgefundenen SARS-CoV-2-Infektion bei milden COVID-19-Patienten mit einem unvoreingenommenen, kombinatorischen und prospektiven Ansatz vollständig zu erforschen und zu verstehen", fügte Markus Ollert, Direktor des Department of Infection and Immunity des LIH, hinzu, welcher als zweiter verantwortlicher Wissenschaftler das Predi-COVID-Projekt leitete. "Unsere aktuelle Studie liefert nicht nur Informationen über die Anzahl und Häufigkeit eines breiten Spektrums von Immunzellen, die bei der*

*Abwehr von Viren wie SARS-CoV-2 in unserem Blut helfen, sondern auch über den dabei notwendigen Funktionsstatus und die Eigenschaften einzelner Immunzelltypen."*

Diese ersten Forschungsergebnisse der Predi-COVID-Studie wurden kürzlich in der führenden biomedizinischen Fachzeitschrift **Cell Reports Medicine** von Cell Press unter dem folgenden Titel veröffentlicht: '[Combinatorial analysis reveals highly coordinated early-stage immune reactions that predict later antiviral immunity in mild COVID-19 patients](#)'. Predi-COVID wird ab 2022 unter dem Dach von CoVaLux (COVID-19, Vaccination & long-term health consequences of COVID-19 in Luxembourg) fortgesetzt, einem von Research Luxembourg koordinierten nationalen Forschungsprojekt, das sich mit den wichtigsten offenen Fragen im Zusammenhang mit COVID-19 befasst, insbesondere mit der Wirksamkeit der Impfung und den längerfristigen gesundheitlichen Auswirkungen von COVID-19.

---

<sup>1</sup>Fagherazzi G, Fischer A, Betsou F, et al. Protocol for a prospective, longitudinal cohort of people with COVID-19 and their household members to study factors associated with disease severity: the Predi-COVID study. *BMJ Open* 2020;10:e041834. doi:10.1136/bmjopen-2020-041834.

## **Finanzierung und Kooperationen**

*Die laufenden Forschungsarbeiten werden gemeinsam vom LIH, der Integrated Biobank of Luxembourg (IBBL), dem Laboratoire National de Santé (LNS), Research Luxembourg, dem Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) der Universität Luxemburg, dem Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), dem Fonds National de la Recherche Luxembourg, die Fondation André Losch und der Luxemburger Regierung koordiniert.*

## **Über das Luxembourg Institute of Health: Research dedicated to life**

*Das Luxembourg Institute of Health (LIH) ist ein öffentliches biomedizinisches Forschungsinstitut, das sich auf Präzisionsmedizin ausrichtet, mit dem Ziel eine führende Referenz in Europa für die Umsetzung wissenschaftlicher Spitzenleistungen in einen greifbaren Nutzen für Patienten zu werden.*

*Das LIH stellt den Patienten in den Mittelpunkt seiner Aktivitäten. Angetrieben von der gemeinschaftlichen Verpflichtung gegenüber der Gesellschaft, sollen Wissen und Technologien, die aus der Forschung an patienteneigenen Daten stammen, genutzt werden, um einen direkten Einfluss auf die Gesundheit der Bevölkerung zu haben. Seine engagierten Teams aus multidisziplinären Forschern streben nach Exzellenz und generieren relevantes Wissen im Zusammenhang mit immunbezogenen Krankheiten und Krebs.*

*Das Institut setzt auf Kooperation, zukunftsweisende Technologien und Prozessinnovationen als einzigartige Möglichkeiten zur Verbesserung der Anwendung von Diagnostika und Therapeutika mit dem langfristigen Ziel, Krankheiten vorzubeugen.*

## Über Research Luxembourg

*Research Luxembourg ist ein vereintes, agiles Team von Vordenkern, die lernen, forschen und etwas bewirken wollen, um eine bessere Zukunft zu gestalten. Durch die Vernetzung aller Akteure in Luxemburg und im Ausland will Research Luxembourg eine führende Rolle in Forschung und Innovation einnehmen und sich dabei auf vier vorrangige Forschungsbereiche konzentrieren: (1) Transformation von Industrie und Dienstleistungen; (2) personalisierte Gesundheitsversorgung; (3) nachhaltige und verantwortungsvolle Entwicklung; (4) Bildung des 21. Jahrhundert*

*Research Luxembourg ist eine gemeinsame Initiative der wichtigsten Akteure der öffentlichen Forschung in Luxemburg mit Unterstützung des luxemburgischen Ministers für Hochschulwesen und Forschung, darunter das Luxembourg Institute of Health (LIH), das Luxembourg Institute of Socio and Economic Research (LISER), das Luxembourg Institute of Science and Technology (LIST), der Luxembourg National Research Fund (FNR), Luxinnovation und die Universität Luxemburg (uni.lu).*

## Wissenschaftlicher Kontakt

Prof Dr med Markus Ollert, MD ([markus.ollert@lih.lu](mailto:markus.ollert@lih.lu));

Dr Feng Hefeng ([Feng.He@lih.lu](mailto:Feng.He@lih.lu))

Department of Infection and Immunity  
Luxembourg Institute of Health  
Allergy and Clinical Immunology Research Group

## Pressekontakt

Arnaud D'Agostini  
Head of Marketing and Communication  
Luxembourg Institute of Health  
Tel: +352 26970-524  
E-mail: [arnaud.dagostini@lih.lu](mailto:arnaud.dagostini@lih.lu)