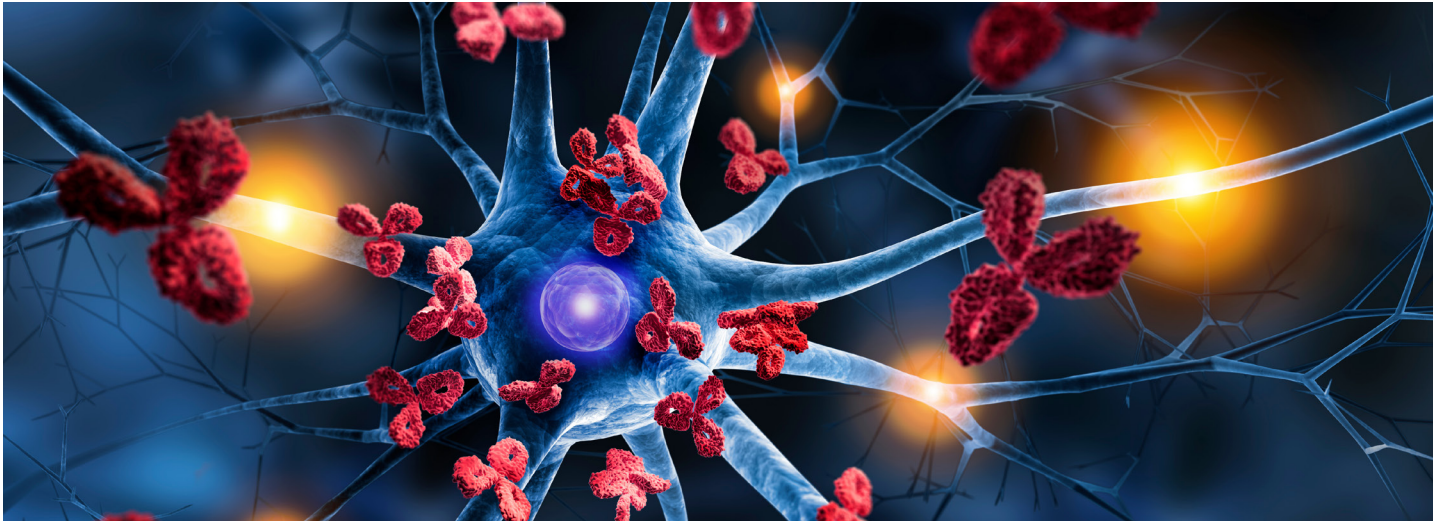


## PCS auto-antistoffen screen

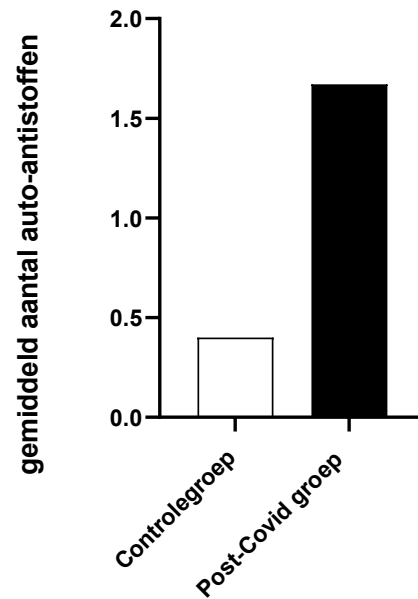
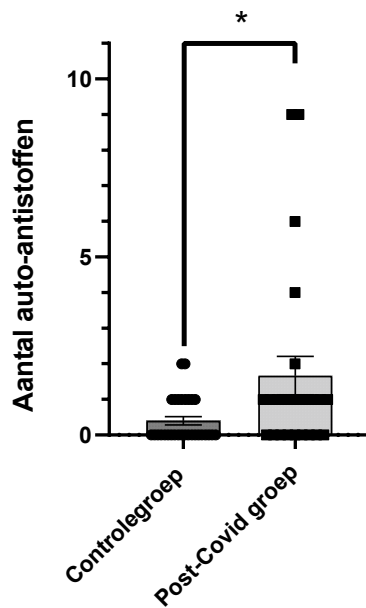


Ongeveer 5% van de patiënten die besmet zijn met de omicronvariant van **SARS-CoV-2** ontwikkelt het **post-COVID syndroom (PCS)**. De soms langdurige en ernstige symptomen van PCS omvatten uitputtingsverschijnselen, slaapstoornissen en psychologische problemen. Het meest recente onderzoek wijst vooral op twee verschillende ontwikkelingsmechanismen: **zelfreactieve antistoffen en gereactiveerde virussen** (zie ELISpots bv. K236, K260). Het was tot nu toe nog niet mogelijk om de specifieke auto-antistoffen op te sporen. Dat is nu wel het geval! Biovis heeft samen met een gerenommeerde fabrikant van diagnostische apparatuur een dergelijke test ontwikkeld. Deze nieuwe test, op basis van klinische gegevens, maakt het **voor het eerst** mogelijk **verschillende auto-antistoffen** aanwezig bij het PCS in kaart te brengen en biedt dus een moleculaire marker ter ondersteuning van de post-COVID diagnostiek.

### Wat is PCS?

Het virus heeft wereldwijd meer dan 600 miljoen mensen besmet [1]. Als de symptomen langer dan 4 of 12 weken na de besmetting aanhouden, wordt dit het long- of post-COVID syndroom (PCS) genoemd. Het zeer brede spectrum van symptomen omvat vooral ernstige vermoeidheid en uitputting, slaapstoornissen en psychologische problemen [2]. Zelfs milde of asymptomatische SARS-CoV-2 infecties kunnen PCS veroorzaken [3]. De incidentie van PCS

door nieuwere mutanten is aanzienlijk lager dan die van eerdere SARS-CoV-2 varianten. Volgens recente cijfers uit het Verenigd Koninkrijk is de kans op ten minste één PCS-symptoom na een omicron-infectie ongeveer 5% (cf. Delat: 10 - 35%) [4, 5]. Hoewel het ontstaansmechanisme onduidelijk blijft, zijn door **SARS-CoV-2 geïnduceerde auto-antistoffen** en **gereactiveerde virussen** verreweg de twee meest waarschijnlijke oorzaken [6, 7]. Tot nu toe waren veel



van de doelstructuren van deze zelfreactieve antistoffen klinisch niet opvallend of stonden ze niet centraal in de diagnostiek van PCS, waardoor er **geen commerciële tests** voor beschikbaar waren [8, 9]. Samen met een van onze jarenlange partners in de diagnostiek en de Universiteit van Innsbruck hebben we hard gewerkt aan **de ontwikkeling van een screeningstest** om deze **kloof te dichten**. De eerste klinische gegevens en controlesera bevestigen het vermogen van de methode om auto-antistoffen op te sporen. We hebben kunnen aantonen dat de door ons geselecteerde auto-antistoffen significant verhoogd zijn bij PCS-patiënten (publicatie in verwerking). Zo maakt deze nieuwe test voor het eerst een **gerichte analyse mogelijk van antistoffen tegen lichaamseigen structuren**, die vóór SARS-CoV-2 klinisch onopgemerkt bleven.

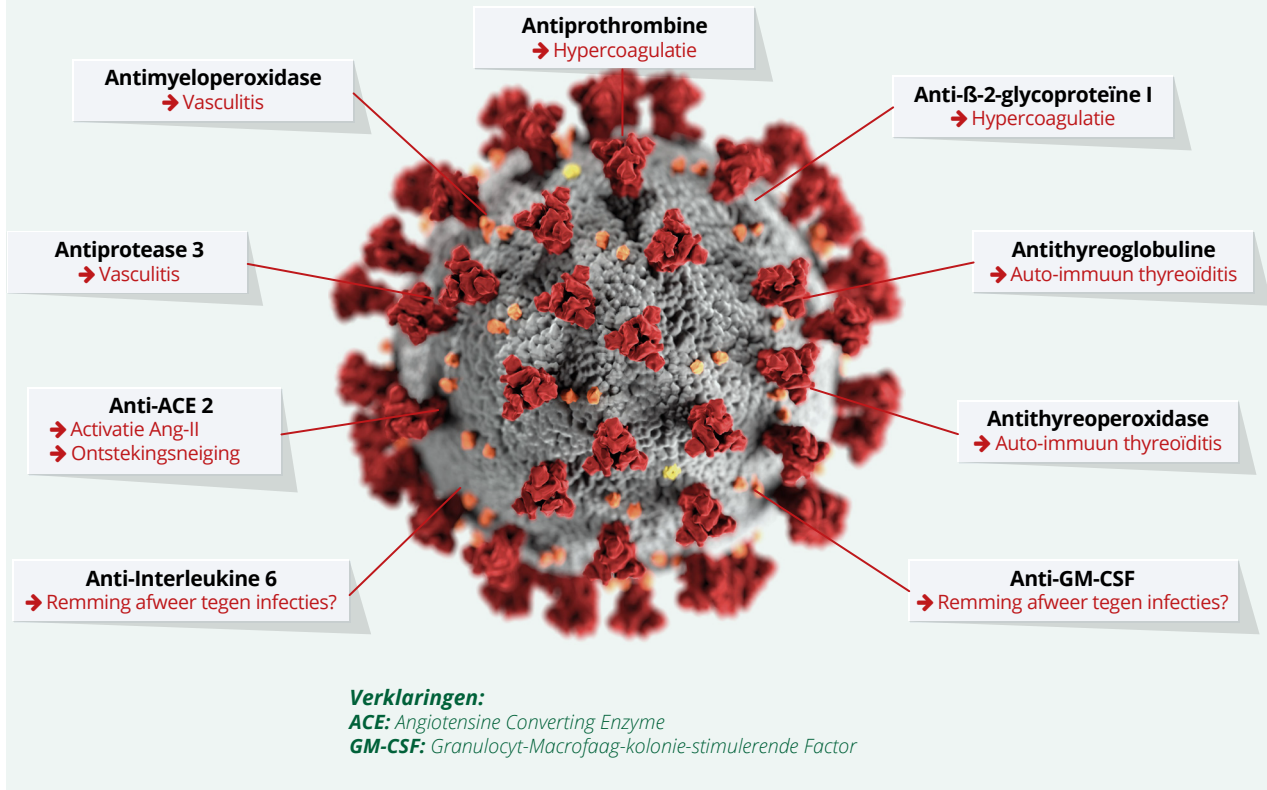
## Hoe ontstaan auto-antistoffen bij Post-COVID?

Hoewel de oorsprong van auto-antistoffen nog steeds onderwerp van onderzoek is, komt uit de meeste publicaties een vrij duidelijk beeld naar voren. Ongeveer 20% van de B-cellen (de producenten van de antistoffen) worden beschouwd als zelfreactief. In een

gezond immuunsysteem vindt geen productie van auto-antistoffen plaats, omdat de B-cellen voor activatie toestemming van T-cellen nodig hebben [10-12]. T-cellen worden tijdens hun ontwikkeling in de thymus veel sterker getest op zelfreactiviteit en hebben daarom een soort bewakingsfunctie.

Bij een SARS-CoV-2 infectie creëert de immunrespons een sterk inflammatoir milieu dat voornamelijk wordt gekenmerkt door Th1-cytokines zoals IFN- $\gamma$  [13, 14]. Deze omgeving leidt tot ongecontroleerde proliferatie en activering van gedeeltelijk zelfreactieve B-cellen, zelfs buiten de lymfeplicellen [15]. Het gevolg is een **breed spectrum van auto-antistoffen**, die gericht kunnen zijn tegen bekende structuren (opgenomen in de ENA-screen: D365), maar **ook tegen nieuwe antigenen** [17, 18, 19]. De door ons gekozen combinatie van verschillende antistofstructuren maakt het als eerste screening mogelijk om de diversiteit van deze auto-antistoffen echt in beeld te brengen.

## Post-COVID en auto-immuniteit



### Waarom hebben we voor deze structuren gekozen?

Zoals hierboven gezegd ontwikkelen zich de auto-antistoffen divers en willekeurig. Het is diagnostisch dus niet zinvol om slechts op één doelwitstructuur te testen. Daarom hebben wij gekozen voor een screening die de belangrijkste structuren omvat. Om de best bewezen auto-antistoffen te selecteren, is er een uitgebreid literatuuronderzoek gedaan. De bijgevoegde referenties vormen hier een selectie van. Er is **speciale aandacht besteed aan door SARS-CoV-2 geïnduceerde nieuwe vorming van auto-antistoffen** [8, 9], zodat deze van echte diagnostische waarde zijn voor het post-Covid-syndroom. Auto-antistoffen die al vóór de infectie aanwezig zijn, bijvoorbeeld tegen het lichaamseigen interferon- $\gamma$ , zijn uitgebreid besproken en

kunnen een verklaring zijn voor één van de vijf manieren waarop een SARS-Cov 2 infectie een dodelijk verloop kan hebben. Ze zijn echter van weinig diagnostische waarde in een Post-COVID syndroom [20, 21].

Voor moleculaire ondersteuning van de Post-Covid diagnostiek (naast het testen op gereactiveerde virussen met Elispot) adviseren wij daarom te testen **op auto-antistoffen met de post-COVID screening (D375C)**, eventueel in combinatie met de ENA-screening (D365C).

**Benodigd materiaal: S**

## Literatuurvermelding

- [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, Tãm D et al. "Anergic responses characterize a large fraction of human autoreactive naïve 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 naïve B cells and de novo autoreactivity 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

### Illustratieverantwoording:

© Fabian - stock.adobe.com

© peterschreiber.media - stock.adobe.com

© biovis' Diagnostik MVZ GmbH

**Heeft u nog vragen? Belt u ons gerust, we staan graag voor u klaar!**

**biovis'** Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

**info@biovis.de**