

Paper of the Quarter – QIV/2021 – [STOP-FSGS](#) – special COVID-19

SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis

Cell. 2021; 184(26):6243-6261.e27 (2021 Dec 22, Epub 2021 Nov 27) >>[PubMed-Link](#)<<

Daniel Wendisch, Oliver Dietrich, Tommaso Mari, Saskia von Stillfried, Ignacio L Ibarra, Mirja Mittermaier, Christin Mache, Robert Lorenz Chua, Rainer Knoll, Sara Timm, Sophia Brumhard, Tobias Krammer, Henrik Zauber, Anna Luisa Hiller, Anna Pascual-Reguant, Ronja Mothes, Roman David Bülow, Jessica Schulze, Alexander M Leipold, Sonja Djudjaj, Florian Erhard, Robert Geffers, Fabian Pott, Julia Kazmierski, Josefine Radke, Panagiotis Pergantis, Kevin Baßler, Claudia Conrad, Anna C Aschenbrenner, Birgit Sawitzki, Markus Landthaler, Emanuel Wyler, David Horst, Deutsche COVID-19 OMICS Initiative (DeCOI); Stefan Hippenstiel, Andreas Hocke, Frank L Heppner, Alexander Uhrig, Carmen Garcia, Felix Machleidt, Susanne Herold, Sefer Elezkurtaj, Charlotte Thibeault, Martin Witzernath, Clément Cochain, Norbert Suttorp, Christian Drosten, Christine Goffinet, Florian Kurth, Joachim L Schultze, Helena Radbruch, Matthias Ochs, Roland Eils, Holger Müller-Redetzky, Anja E Hauser, Malte D Luecken, Fabian J Theis, Christian Conrad, Thorsten Wolff, Peter Boor, Matthias Selbach, Antoine-Emmanuel Saliba, Leif Erik Sander

In einer kürzlich durchgeführten Studie haben Forscher*innen gezeigt, dass durch eine fehlgeleitete Immunreaktion bei COVID-19 eine ausgedehnte Vernarbung der Lunge verursacht wird, was ein Grund dafür sein könnte, warum Patienten bei COVID-19-bedingtem Atemversagen länger beatmet werden müssen. Die Studie wurde von Forschern der Charité - Universitätsmedizin Berlin, des Helmholtz-Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI), des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin (MDC), der Uniklinik RWTH Aachen und des Robert-Koch-Instituts durchgeführt.

In dieser Studie fanden die Forscher heraus, dass Makrophagen, d. h. Immunzellen, die fremde Substanzen verschlingen und verdauen, dabei eine zentrale Rolle spielen. Einige der Mechanismen, die an der COVID-19-bedingten Ateminsuffizienz beteiligt sind, ähneln denen der idiopathischen Lungenfibrose, einer bisher unheilbaren Krankheit, die zu einer Vernarbung der Lunge führt. Fehlgeleitete Wundheilungsreaktionen, die zur Vernarbung führen, könnten erklären, warum COVID-19-Patienten so lange in Ateminsuffizienz verharren und warum sie eine verlängerte Unterstützung durch extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) benötigen. Im Vergleich zu anderen Ursachen von akutem Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrom, ARDS) ist die durch COVID-19 verursachte Lungenschädigung besonders schwerwiegend und geht mit einer hohen Sterblichkeitsrate von etwa 50 Prozent einher. Die Forscher zogen eine Reihe möglicher Ursachen für dieses anhaltende Lungenversagen in Betracht, darunter eine bestimmte Art von ARDS, die zu einer Vernarbung der Lunge und damit zu einer Verdickung und Versteifung des Gewebes führt. Ein solcher Gewebeumbau (bekannt als Fibrose) war bei bestimmten Patient*innen schon relativ früh während der Pandemie beobachtet worden. Das interdisziplinäre Forschungskonsortium, an dem Forscher aus ganz Deutschland beteiligt waren, hat nun bestätigt, dass ein schweres COVID-19-bedingtes Lungenversagen häufig mit einer ausgedehnten Vernarbung der Lunge einhergeht und dass eine fehlgeleitete Reaktion der Makrophagen dafür mitverantwortlich sein könnte. Die Ergebnisse aus mehreren gut charakterisierten Patientenkohorten und -proben, einschließlich Autopsien, sowie aus verschiedenen Techniken deuten darauf hin, dass die ausgeprägte Anhäufung von Makrophagen eines der Hauptmerkmale bei COVID-19-Patienten ist, die ein Lungenversagen entwickeln. Diese Zellen beseitigen nicht nur eingedrungene Krankheitserreger oder Zelltrümmer, sondern spielen auch eine Rolle bei der Wundheilung und Gewebereparatur. Die Makrophagen, die bei Patienten mit COVID-19 gefunden wurden, wiesen ähnliche Merkmale auf wie die Makrophagen bei der idiopathischen

Lungenfibrose, einer Form der Lungenerkrankung, die zu chronischer Narbenbildung führt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das SARS-CoV-2-Virus, anstatt sich innerhalb der Immunzellen zu vermehren, diese offenbar auf einen profibrotischen Phänotyp umprogrammiert, was die Forscher z. B. beim Influenzavirus nicht beobachtet haben. Insgesamt könnte die Studie einen Hinweis darauf liefern, warum einige der Risikofaktoren für COVID-19 auch Risikofaktoren für die idiopathische Lungenfibrose sind und dass die Narbenbildung bei beiden Erkrankungen bis zu einem gewissen Grad und potenziell reparabel sein könnte.

Autor: Peter Boor

Kontakt: pboor@ukaachen.de

Paper of the Quarter – QIV/2021 – [STOP-FSGS](#)– special COVID-19

SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis

Cell. 2021; 184(26):6243-6261.e27 (2021 Dec 22, Epub 2021 Nov 27) >>[PubMed-Link](#)<<

Daniel Wendisch, Oliver Dietrich, Tommaso Mari, Saskia von Stillfried, Ignacio L Ibarra, Mirja Mittermaier, Christin Mache, Robert Lorenz Chua, Rainer Knoll, Sara Timm, Sophia Brumhard, Tobias Krammer, Henrik Zauber, Anna Luisa Hiller, Anna Pascual-Reguant, Ronja Mothes, Roman David Bülow, Jessica Schulze, Alexander M Leipold, Sonja Djudjaj, Florian Erhard, Robert Geffers, Fabian Pott, Julia Kazmierski, Josefine Radke, Panagiotis Pergantis, Kevin Baßler, Claudia Conrad, Anna C Aschenbrenner, Birgit Sawitzki, Markus Landthaler, Emanuel Wyler, David Horst, Deutsche COVID-19 OMICS Initiative (DeCOI); Stefan Hippenstiel, Andreas Hocke, Frank L Heppner, Alexander Uhrig, Carmen Garcia, Felix Machleidt, Susanne Herold, Sefer Elezkurtaj, Charlotte Thibeault, Martin Witzernath, Clément Cochain, Norbert Suttorp, Christian Drosten, Christine Goffinet, Florian Kurth, Joachim L Schultze, Helena Radbruch, Matthias Ochs, Roland Eils, Holger Müller-Redetzky, Anja E Hauser, Malte D Luecken, Fabian J Theis, Christian Conrad, Thorsten Wolff, Peter Boor, Matthias Selbach, Antoine-Emmanuel Saliba, Leif Erik Sander

In a recent study, researchers have shown extensive lung scarring caused by misguided immune response in COVID-19, which could be an underlying mechanism for why patients require prolonged ventilation in COVID-19-related respiratory failure. The study was conducted by researchers from Charité – Universitätsmedizin Berlin, the Helmholtz Institute for RNA-based Infection Research (HIRI), the Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC), the RWTH Aachen University clinic and the Robert Koch Institute.

The researchers found that macrophages, i.e. immune cells which engulf and digest foreign substances, play a central role in this regard. Some of the mechanisms involved in COVID-19-related respiratory failure resemble those seen in idiopathic pulmonary fibrosis, a previously incurable disease which causes scarring of the lungs. Misguided wound healing responses resulting in scarring may explain why COVID-19 patients remain in respiratory failure for so long, and why they require prolonged extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. When compared with other causes of ARDS, the lung damage caused by COVID-19 is particularly severe and associated with a high mortality rate of approximately 50 percent. The researchers considered a number of potential causes for this prolonged lung failure, including a particular type of ARDS which causes pulmonary scarring leading to tissue thickening and stiffness. Tissue remodeling of this type (known as fibrosis) had been observed in certain patients relatively early on in the pandemic. The interdisciplinary research consortium, which brought together researchers from all across Germany, has now confirmed that severe COVID-19-related lung failure is frequently associated with extensive scarring of the lungs and that a misguided response by macrophages may be partly responsible for this. The results from the several well characterized patient cohorts and samples, including autopsies, and multiple techniques, suggested that the pronounced accumulation of macrophages is one of the key features in COVID-19 patients who develop respiratory failure. In addition to eliminating invading pathogens or cellular debris, these cells also play a role in wound healing and tissue repair. The macrophages found in patients with COVID-19 displayed similar characteristics to those seen in idiopathic pulmonary fibrosis, a form of lung disease which causes chronic scarring. The findings suggested that rather than replicating inside the immune cells, the SARS-CoV-2 virus appears to reprogram them to a profibrotic phenotype, something that the researchers did not observe e.g. with the influenza virus. Overall, the study

might provide a link why some of the risk factors for COVID-19 are also risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis, and that the scarring might be, to a certain extent and potentially repairable in both conditions.

Author: Peter Boor

Contact: pboor@ukaachen.de