Veränderte DNA-Methylierung bei postakutem COVID-19 Syndrom

**Beim postakuten COVID-19-Syndrom (PACS) leiden Patienten noch Monate nach einer überstandenen Sars-CoV-2-Infektion unter andauernden Beschwerden. Die Ursache für diese Langzeitfolgen sind bisher kaum erforscht. Nun hat eine schwedische Forschergruppe einen möglichen Auslösemechanismus der postviralen Erkrankung entdeckt. Im Vergleich zu nicht infizierten Personen und gesunden COVID-19-Genesenden ist bei PACS-Patienten die DNA viel stärker methyliert. Dabei waren insbesondere solche Gene hypermethyliert, die für vom Coronavirus benutzte Proteine und Signalwege codieren. Die durch die DNA-Methylierung bewirkte Herunterregulierung von Proteinen und Signalwegen scheint die Ursache für die körperlichen Dysfunktionen bei PACS-Patienten nach überstandener COVID-19-Infektion zu sein.**

Bei manchen Menschen können nach überstandener akuter Infektion mit dem Coronavirus Sars-CoV-2 langandauernde Symptome bestehen bleiben. Wenn die Symptome mehr als 4 Wochen andauern, spricht man von „Long-COVID“, besteht die Symptomatik mehr als 12 Wochen, wird der Krankheitsverlauf „postakutes COVID-19-Syndrom“ (PACS) genannt. Die häufigsten Symptome beim PACS sind physiologische Dysfunktionen (Muskelschwäche, Belastungsintoleranz, Herzrasen, Herzklopfen, Kurzatmigkeit, Brustschmerz, Reizhusten und Verlust des Geruchs- und Geschmackssinns), psychische Störungen (Schlaflosigkeit, Angstgefühle, Depressionen und Albträume) und/oder kognitive Funktionsstörungen (Müdigkeit/Erschöpfung, Gedächtnisprobleme, Lichtempfindlichkeit und Schlafstörungen) [1]. Aktuell wird angenommen, dass zwischen 15-30% (einschließlich jüngere Patienten mit mildem COVID-19-Verlauf) vom PACS betroffen sind [2]. Der pathophysiologische Mechanismus zur Entstehung der postviralen Erkrankung ist bislang weitgehend unbekannt.

Kürzlich wurde gefunden, dass das DNA-Methylierungsmuster peripherer mononukleärer Blutzellen von gesunden COVID-19-Genesenden sich deutlich von dem DNA-Methylierungsmuster nicht infizierter Personen unterscheidet [3]. Bei der DNA-Methylierung handelt es sich um eine epigenetische Modifikation der Nukleinbase Cytosin in der DNA. Nur Cytosine innerhalb von Cytosin-Guanin-Paare werden durch Methyltransferasen zu 5-Methylcytosin umgewandelt (Abb.). Die Methylierung von Cytosinen führt zur Anlagerung von Proteinen, wodurch die DNA nicht mehr ablesbar und das entsprechende Gen inaktiviert ist.

Jetzt hat eine Forschergruppe von der Linköping Universität in Schweden das DNA-Methylierungsmuster peripherer mononukleärer Blutzellen von PACS-Patienten, gesunden COVID-19-Genesenden und nicht infizierten Kontrollpersonen untersucht [4]. Dabei wurden signifikante epigenetische Unterschiede zwischen den drei Gruppen festgestellt: Im Vergleich zur Kontroll- und Genesendengruppe hatten die PACS-Patienten 98 bzw. 197 zusätzliche methylierte Cytosine. Unter den identifizierten methylierten Erbgutregionen befanden sich 38 Vertreter der 5221 bekannten Gene, die für vom Coronavirus genutzte Proteine codieren. Besonders ausgeprägte Unterschiede in der DNA-Methylierung zwischen PACS-Patienten und COVID-19-Genesenden wurden für die Gene *SNORD3B*, *CETP* und *DLGAP* gefunden. *SNORD3B* codiert für kleine Kern-RNA-Moleküle, die vermutlich von RNA-Viren genutzt werden. *CETP* ist das Gen für ein Cholesterin-metabolisierendes Enzym und entsprechende Hemmstoffe wurden als eine Behandlungsmöglichkeit für COVID-19 vorgeschlagen. *DLGAP* codiert für ein postsynaptisches Dynein-bindendes Protein, welches nicht weniger als 10 verschiedene Sars-CoV-2-Proteine binden kann.

Zahlreiche Veränderungen in der DNA-Methylierung bei PACS-Patienten ließen sich auch spezifischen Signalwegen (Angiotensin II Rezeptor, Muskarin-Rezeptoren und Histaminsignalweg) zuordnen, die relevant für eine COVID-19-Infektion sind. So reguliert Angiotensin II die Expression des Angiotensin-konvertierenden Enzyms 2 in Neuronen. An diese Enzym bindet Sars-CoV-2 mit seinem Spike-Protein und nutzt es als Rezeptor, um in Zellen einzudringen. Histamin spielt nachweislich eine Rolle bei der postviralen Erkrankung, denn Antihistamingabe führt zu einer partiellen Symptomlinderung bei PACS-Patienten. Muskarin-Rezeptoren regulieren Signalwege, die für die Geschmacks- und Geruchswahrnehmung wichtig sind. Der Befund, dass die Gene dieser Rezeptoren epigenetisch moduliert sind, liefert die molekulare Ursache für den Geruchs- und Geschmacksverlust bei PACS-Patienten.

Ein weiteres interessantes Ergebnis war die Methylierung des NDUFA-Gens, welches die A10-Untereinheit der NADH:Ubichinon Oxidoreduktase der Mitochondrien codiert. Das A10-Protein ist jedoch ein wichtiger Regulator der Aktivität des Atmungskettenenzyms. Die epigenetische Veränderung des NDUFA-Gens könnte somit erklären, warum viele PACS-Patienten an chronischer Erschöpfung oder dem chronischen Müdigkeitssyndrom (*chronic fatigue syndrome*) leiden. In anderen Studien wurde bereits gezeigt, dass die Energiekraftwerke der Zelle bei Patienten mit chronischer Ermüdung in ihrer Funktion oft beeinträchtigt sind.

Darüber hinaus entdeckte das Forscherteam noch eine weitere Parallele zwischen der postviralen Erkrankung und dem chronischen Müdigkeitssyndrom. So hatten einige der untersuchten PACS-Patienten erhöhte Blutspiegel von Autoantikörpern gegen G-Protein gekoppelte Muskarin-Rezeptoren. Erhöhte Konzentrationen von Autoantikörpern gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren wurden aber auch bei Patienten mit dem chronischen Müdigkeitssyndrom beobachtet. Dieser Befund wirft die interessante Frage auf, ob es vielleicht einen möglichen mechanistischen Zusammenhang zwischen der postviralen Erkrankung und dem chronischen Müdigkeitssyndrom gibt.

Die hier diskutierte Studie hat pathophysiologische Mechanismen aufgezeigt, die die Entstehung des PACS erklären können. Teil der körpereigenen Virusabwehr könnte die Herunterregulierung von Proteinen und Signalwegen sein, die vom Coronavirus ausgenutzt werden. Wenn diese Proteine und Signalwege nach überstandener COVID-19-Infektion aber weiter herunterreguliert bleiben, könnte dies zu einer Beeinträchtigung von zellulären Funktionen führen. Wenn auch die Schlussfolgerungen zu den pathophysiologischen Ursachen des PACS einleuchtend erscheinen, sollte sie aufgrund der geringen Zahl der untersuchten Patienten (10) nur als eine Arbeitshypothese betrachtet werden. Weitere Untersuchungen sind nötig, um die Ergebnisse dieser Studie zu verifizieren.

[1] A. Nalbandian et al., Nat. Med. **27**, 601 (2021). – [2] C. Puta et al., Sports Orthop. Traumatol. **37**, 214 (2021). – [3] J. Huoman et al., Epigenetics **17** 1875 (2022). – [4] F. Nikesjö et al., Clin. Epigenetics **14**, 172 (2022).

*PD Dr. Dietmar Steverding, Norwich, England*



**Abb.** Methylierung von Cytosin in der DNA. Durch DNA-Methyltransferasen (DNMT) wird eine Methylgruppe von S-Adenosylmethionin (SAM) auf Cytosin übertragen. Dabei wird das Cytosin in 5-Methylcytosin und S-Adenosylmethionin in S-Adenosylhomocystein (SAH) umgewandelt. Bei Säugetieren werden ausschließlich Cytosine in Cytosin-Guanin-Paare an Position 5 methyliert. Die Demethylierung von 5-Methylcytosin erfolgt über mehrere Oxidationsschritte zu 5-Formylcytosin und 5-Carboxylcytosin, die schließlich mittels Basenexzisionsreparatur aus der DNA herausgeschnitten und durch Cytosin ersetzt werden. [Abb. D. Steverding]