

Breit neutralisierende Antikörper gegen Hepatitis-C-Virus charakterisiert

Eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus führt trotz besserer Behandlungsmethoden weltweit immer noch zu etwa 400.000 Todesfällen pro Jahr. Die Entwicklung eines Impfstoffs ist dringend notwendig, scheitert aber bisher an der genetischen Vielfalt und hohen Mutationsrate des Virus. Ein Team unter der Leitung von Wissenschaftler:innen der Uniklinik Köln und des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) hat die Immunantwort genauer untersucht und konnte breit wirksame Antikörper aus einer Gruppe von Patienten isolieren und charakterisieren, die als „Elite-Neutralisierer“ außergewöhnlich viele Virusvarianten gleichzeitig angreifen können.

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) ist ein genetisch sehr variables Virus, das stark mutiert. Eine wirksame Impfung müsste daher breit neutralisierende Antikörper hervorrufen, die nicht nur einen HCV-Stamm neutralisieren, sondern möglichst viele der weltweit zirkulierenden Genotypen. Alle Versuche, einen Impfstoff zu entwickeln, sind bisher daran gescheitert. Um der Impfstoffentwicklung neue Impulse zu geben, ist ein besseres Verständnis der Antikörperantwort gegen HCV nötig. Die Ausgangsfrage der Studie war daher: Welche besonderen Eigenschaften der Antikörper gegen HCV führen zu einer breiten Virus-Neutralisation?

Zur Studie

„Wir sind in dieser Arbeit von Erfahrungen aus unserer HIV-Forschung ausgegangen“, erklären die Erstautoren Timm Weber und Julian Potthoff von der Uniklinik Köln. „Hierzu haben wir in unserem Labor eine große Patientenkohorte untersucht, um sogenannte „Elite-Neutralisierer“ zu identifizieren. Das sind Personen, deren Antikörper unterschiedliche HCV-Genotypen neutralisieren können.“ Um diese Arbeiten durchzuführen, kooperierten die Wissenschaftler:innen innerhalb des DZIF mit den Teams um Prof. Thomas Pietschmann und Prof. Thomas Krey, zwei Experten auf dem Gebiet der HCV-Forschung. „Wir arbeiten in Hannover bereits länger an Methoden, um die Antikörper-vermittelte Neutralisation der global zirkulierenden HCV-Stämme unter möglichst physiologischen Bedingungen im Labor zu messen“, so Pietschmann.

In einer Kohorte von 435 Hepatitis-C-Patient:innen zeigten bis zu fünf Prozent außergewöhnliche HCV-neutralisierende Aktivität. Aus dem Blut von vier dieser Elite-Neutralisierer isolierte das Team über 300 Antikörper, darunter solche, die verschiedene Hepatitis-C-Viren besonders effizient unschädlich machen konnten. Mit Hilfe von Struktur- und Mutationsanalysen charakterisierten die Forscher diese besonderen Antikörper und konnten beispielsweise erkennen, welche Aminosäuresequenzen Einfluss auf die Neutralisationsfähigkeit haben. Eine Arbeitsgruppe am renommierten California Institute of Technology in Pasadena steuerte die strukturellen Analysen bei und machte sichtbar, wo genau die Antikörper an das Virus binden.

Mit maschinellem Lernen zu einem synthetischen Antikörper

Nachdem die Wissenschaftler:innen die Antikörper charakterisiert hatten, gingen sie aber noch einen Schritt weiter. Informatiker um Prof. Nico Pfeiffer in Tübingen entwickelten ein Computerprogramm, das mit Aminosäuresequenzen von gut und schlecht neutralisierenden HCV-

Antikörpern gefüttert wurde und dann in der Lage war vorherzusagen, ob ein Antikörper das Virus gut neutralisiert. Mit dieser Methode des maschinellen Lernens konnten die Forschenden einen synthetischen, breit wirksamen HCV-neutralisierenden Antikörper künstlich zusammensetzen. „Dieser künstlich gebaute Antikörper gegen Hepatitis C kann eine wichtige Grundlage für die Impfstoffentwicklung darstellen“, berichtet Studienleiter Prof. Florian Klein, DZIF-Wissenschaftler an der Uniklinik Köln.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler planen nun als nächstes, die potentesten Antikörper im Tiermodell zu testen. Koordiniert von Thomas Pietschmann und Thomas Krey wird am DZIF zudem bereits an neuen Impfstrategien gegen HCV geforscht; hier fließen schon jetzt die neuen Erkenntnisse mit ein.

Originalpublikation:

Weber, T; Potthoff J; Bizu S; Labuhn M; Dold L; Schoofs T; Horning M; Ercanoglu MS; Kreer C; Gieselmann L; Vanshylla K; Langhans B; Janicki H; Ströh LJ; Knops E; Nierhoff D; Spengler U; Kaiser R; Bjorkmann P; Krey T; Bankwitz D; Pfeifer N; Pie-tschmann T; Flyak AI; Klein F: Analysis of antibodies from HCV elite neutralizers identifies genetic determinants of broad neutralization.

Immunity 55, 1-14, January 5, 2022 (online first). <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.003>