

## Ein Herpesvirus als Impfhelfer

### **Forschungsteam des HZI entwickelt neuartigen Impfstoff gegen Corona- und Grippeviren auf Basis des Zytomegalievirus**

Viren begegnen uns meist als Krankheitserreger. Aber virusbasierte Impfplattformen können auch zum Schutz vor verschiedenen Krankheiten beitragen. In einem Mausmodell haben Forschende des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig gemeinsam mit nationalen und internationalen Partnern, darunter das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), das Deutsche Primatenzentrum – Leibniz-Institut für Primatenforschung (DPZ), die Technische Universität Braunschweig und die Universität Rijeka in Kroatien, einen neuartigen Impfstoff gegen verschiedene Atemwegsviren auf Basis des Zytomegalievirus entwickelt. Eine einzelne Dosis des Impfstoffs, der aus einem Zytomegalievirus besteht, dem ein Gen des Coronavirus oder Influenza A hinzugefügt wurde, schützte Mäuse effizient vor den Atemwegsinfektionen. Die Ergebnisse zu dem Impfstoffkandidaten, der noch nicht marktreif ist, wurden in der Zeitschrift *Cellular & Molecular Immunity* veröffentlicht.

Vektorbasierte Impfstoffe erlebten ihren öffentlichen Durchbruch mit der Entwicklung mehrerer SARS-CoV-2-Impfstoffe. Bei dieser Technologie transportieren harmlose Helferviren den genetischen Code für ein Antigen in Wirtszellen. Die Wirtszellen produzieren das Antigen und präsentieren es auf ihrer Oberfläche, was eine Immunreaktion auslöst. Während die SARS-CoV-2-Vektorimpfstoffe auf modifizierten Adenoviren beruhen, haben Forscher:innen um Prof. Luka Cicin-Sain, Leiter der HZI-Abteilung „Virale Immunologie“, einen vielversprechenden alternativen Kandidaten für eine vektorbasierte Impfstoffplattform identifiziert: das Zytomegalievirus (CMV). CMV ist ein Mitglied der Familie der Herpesviren, das bei einer Infektion in der Regel nur leichte Symptome hervorruft und lange Zeit im Körper verbleiben kann. In der aktuellen Studie arbeiteten die Forscher:innen mit murinem CMV (MCMV) in einem Tierinfektionsmodell, da das humane CMV keine Mäuse infizieren kann. „Es ist eine Besonderheit von CMV, dass es eine starke und dauerhafte Aktivierung von T-Zellen verursacht, die helfen, das Virus unter Kontrolle zu halten“, sagt Cicin-Sain.

Um MCMV als Vektor zum Schutz vor anderen Atemwegsinfektionen zu nutzen, integrierten die Forscher:innen genetische Sequenzen von Influenza A- oder SARS-CoV-2-Proteinen in das MCMV-Genom. Nach Injektion dieser Trägerviren entwickelten die Mäuse eine Immunantwort, die sie vor einer Infektion mit Influenza bzw. SARS-CoV-2 schützte. Das adaptive Immunsystem besteht aus zwei Teilen: Antikörperproduzierende B-Zellen bilden den humoralen Arm, während T-Zellen den zellulären Arm bilden. Für eine effiziente und langlebige Immunantwort sollten beide Arme angesprochen werden. „Während die Immunantwort auf CMV von einer T-Zell-Antwort dominiert wird, zeigen wir in unserer Studie, dass dieser Vektor auch eine Schutzwirkung gegen Influenza und SARS-CoV-2 durch Antikörper hervorrufen kann“, sagt Cicin-Sain. Für SARS-CoV-2 konnten die Forscher:innen auch zeigen, dass die Antikörper gegen verschiedene Varianten des Virus, wie Alpha (B.1.1.7) und Beta (B.1.351), aktiv waren.

Eine einzelne Dosis des CMV-Impfstoffs bot nicht nur einen langfristigen Schutz, sondern die Qualität der Antikörper verbesserte sich auch im Laufe der Zeit durch einen Prozess, der als Affinitätsreifung bezeichnet wird. „Eine dauerhafte Immunität erfordert in der Regel mehrere Impfstoffinjektionen. Mit unserer Plattform beobachten wir sie mit einer einzigen Dosis“, sagt

Yeonsu Kim, Doktorandin in der Abteilung „Virale Immunologie“ und Erstautorin der Studie. „Das macht CMV zu einem idealen Vektorkandidaten, um mit einfacher Logistik einen guten Schutz zu erzielen.“

„Insgesamt zeigen wir, dass unsere Impfstoffplattform einen starken Antikörper-vermittelten Schutz gegen zwei verschiedene Atemwegsviren erzeugen kann. Daher glauben wir, dass die Wirkung nicht spezifisch für das Zielvirus ist, sondern dass die CMV-Plattform auch auf andere Viren angewendet werden kann“, sagt Cicin-Sain. „Der Ansatz besitzt das Potential, die notwendigen weiteren präklinischen und klinischen Entwicklungsschritte zu durchlaufen.“

Die Studie wurde unter anderem mit Mitteln der Helmholtz-Gemeinschaft, des Niedersächsischen Ministeriums für Wissenschaft und Kultur und des Horizont 2020-Programms der Europäischen Union gefördert.

#### **ORIGINALPUBLIKATION:**

Yeonsu Kim\*, Xiaoyan Zheng\*, Kathrin Eschke\*, M. Zeeshan Chaudhry\*, Federico Bertoglio, Adriana Tomić, Astrid Krmpotić, Markus Hoffmann, Yotam Bar-On, Julia Boehme, Dunja Bruder, Thomas Ebensen, Linda Brunotte, Stephan Ludwig, Martin Messerle, Carlos Guzman, Ofer Mandelboim, Michael Hust, Stefan Pöhlmann, Stipan Jonjić, Luka Čičin-Šain. MCMV based vaccine vectors expressing full-length viral proteins provide long-term humoral immune protection upon a single-shot vaccination. *Cellular & Molecular Immunology*. Januar 2022. DOI: [10.1038/s41423-021-00814-5](https://doi.org/10.1038/s41423-021-00814-5)  
(\* trugen zu gleichen Teilen bei)