

Hochwirksamer HIV-Antikörper unterdrückt Resistenzentwicklung

Forscher der Uniklinik Köln sehen großes Potenzial

Die Forschungsgruppe um Univ.-Prof. Dr. Florian Klein am Institut für Virologie der Uniklinik Köln und der Medizinischen Fakultät sowie am Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) hat einen neuen hochwirksamen Antikörper gegen HIV entdeckt. Während die Wirkung bisheriger Antikörper gegen HIV durch die Entwicklung viraler Resistenzen begrenzt wurde, kann der neue Antikörper namens 1-18 die Virusvermehrung anhaltend unterdrücken. Dadurch hat der Antikörper ein großes Potenzial, erfolgreich zur Prävention und Behandlung der HIV-Infektion eingesetzt zu werden. Die Ergebnisse der Forschungsarbeiten wurden jetzt im renommierten Wissenschaftsmagazin Cell veröffentlicht.

Zurzeit stellen antiretrovirale Medikamente die Grundlage der Behandlung der HIV-Infektion dar. Sie hemmen effektiv die Vermehrung des HI-Virus, erfordern jedoch eine lebenslange und tägliche Einnahme, die mit Nebenwirkungen einhergehen kann. Aufgrund der hohen Wandelbarkeit von HIV ist zudem eine Kombination mehrerer Wirkstoffe notwendig, um die Entwicklung von Medikamenten-Resistenzen und ein Therapieversagen zu verhindern.

Als mögliche neue Option zur Behandlung und Prävention der HIV-Infektion werden breit-neutralisierende Antikörper intensiv erforscht. Diese unterscheiden sich in ihrer Wirkungsweise grundlegend von antiretroviralen Medikamenten, da sie das Virus durch eine gezielte Bindung an dessen Oberfläche direkt angreifen.

In mehreren klinischen Studien, an denen auch die Kölner Forscher beteiligt waren, konnte das Potenzial breit-neutralisierender Antikörper durch eine Reduktion der Viruslast gezeigt werden. Vergleichbar mit antiretroviralen Medikamenten war die Wirkung einzelner Antikörper aufgrund der Entwicklung viraler Resistenzen jedoch zeitlich begrenzt.

In der aktuellen Arbeit gelang es der Forschungsgruppe, einen neuen gegen HIV gerichteten Antikörper namens 1-18 zu identifizieren. Dieser Antikörper zeigte bereits bei geringen Konzentrationen eine große Wirkung und war gegen 97 Prozent der getesteten HIV-Varianten aktiv.

„1-18 zählt somit zu den besten bislang beschriebenen Antikörpern, die HIV neutralisieren können“, erläutert Dr. Philipp Schommers, Assistenzarzt an der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln und einer der Erstautoren der Studie.

In Zusammenarbeit mit Kollegen vom California Institute of Technology (Pasadena, USA) konnten die Forscher zudem den Angriffsmechanismus des Antikörpers 1-18 detailliert darstellen. So bindet und inaktiviert dieser eine besonders relevante Oberflächenstruktur von HIV, auf die das Virus für die Infektion und Vermehrung angewiesen ist.

Die therapeutische Wirkung des neu entdeckten Antikörpers 1-18 untersuchten die Kölner Virologen unter Verwendung eines Mausmodells, das eine dem Menschen vergleichbare HIV-Infektion ermöglicht. Andere breit-neutralisierende Antikörper zeigten in diesem Modell nur kurzfristige

Effekte auf die Viruslast im Blut, da eine rasche Resistenzentwicklung auftrat. Im Gegensatz hierzu führte die Behandlung mit 1-18 zu einer Reduktion der Virusmenge im Blut, die für die gesamte Therapiedauer anhielt. „Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Entwicklung von Resistenzen gegen den neuen Antikörper 1-18 im Vergleich zu anderen Antikörpern deutlich erschwert ist“, so Dr. Henning Grüll, Assistenzarzt am Institut für Virologie und ebenfalls Erstautor der aktuellen Studie.

Aufgrund seiner hohen Wirksamkeit sehen die Wissenschaftler in 1-18 einen vielversprechenden Kandidaten für die Verwendung in der Behandlung der HIV-Infektion. „Die breite Aktivität des neuen Antikörpers 1-18 macht es zudem denkbar, dass dieser in Form einer passiven Impfung zur Prävention der HIV-Infektion eingesetzt werden kann“, ergänzt Studienleiter Prof. Dr. Florian Klein. Die Wissenschaftler planen nun, den neu entdeckten Antikörper 1-18 in klinischen Studien weiter zu untersuchen.

Publikation

Philipp Schommers, Henning Gruell, Morgan Abernathy, My-Kim Tran, Adam Dingens, Harry Gristick, Christopher Barnes, Till Schoofs, Maike Schlotz, Kanika Vanshylla, Christoph Kreer, Daniela Weiland, Udo Holtick, Christof Scheid, Marks Valter, Marit van Gils, Rogier Sanders, Jörg Vehreschild, Oliver Cornely, Clara Lehmann, Gerd Fätkenheuer, Michael Seaman, Jesse Bloom, Pamela Bjorkman, Florian Klein: Restriction of HIV-1 Escape by a Highly Broad and Potent Neutralizing Antibody. **Cell** 30. Januar 2020, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.010>