



Philipp Schommers

Deutscher Studienpreis

1. Preis Natur- und Technikwissenschaften

Breit neutralisierender HIV-Antikörper – neue Hoffnung im Kampf gegen HIV

Die HIV/AIDS-Pandemie hat seit ihrem Bekanntwerden mehr als 35 Millionen Opfer gefordert. Weltweit sterben von aktuell 38 Millionen Infizierten 700.000 Menschen jährlich. Trotz wirksamer Therapien gelingt es nicht, die Pandemie einzudämmen. Daher ruhen große Hoffnungen auf neuen Antikörpern gegen HIV, die intensiv erforscht werden. Jedoch ist in Patienten die Wirkung bisheriger Antikörper durch die Entwicklung viraler Fluchtmutationen begrenzt. Der durch uns entdeckte Antikörper namens »1-18« umgeht dieses Problem. 1-18 ist hochwirksam und schafft es als erster Antikörper virale Fluchtmutationen zu verhindern. Somit kommt es nicht zu Resistenzen, und 1-18 kann das HI-Virus lang anhaltend unterdrücken. Durch die Verhinderung von viralen Resistenzen setzt 1-18 an der wesentlichen Hürde für die klinische Anwendung von HIV-Antikörpern an. **Diese einzigartigen Eigenschaften von 1-18 machen nicht nur eine Revolution der Therapie denkbar, sondern lassen auf einen Fortschritt in der HIV-Prävention hoffen.**

Philipp Schommers promovierte an der Universität zu Köln im Fachgebiet Molekulare Medizin.

Der vorliegende Beitrag wurde beim Deutschen Studienpreis 2021 mit dem 1. Preis in der Sektion Natur- und Technikwissenschaften ausgezeichnet. Er beruht auf der 2020 an der Universität zu Köln eingereichten Dissertation »Restriction of HIV-1 Escape by a Novel Highly Broad and Potent Neutralizing Antibody« von Dr. Philipp Schommers.

Breit neutralisierender HIV-Antikörper – neue Hoffnung im Kampf gegen HIV

HIV-Pandemie: Weiterhin ein globales, ungelöstes Problem

Nach fast 40 Jahren intensiver Forschung gibt es weiterhin keine Heilung von HIV-Infektionen. Auch nachhaltige Impfstrategien, die vor einer Ansteckung mit HIV schützen, sind noch nicht in Sicht. Die Immunschwächekrankheit hat seit ihrem Bekanntwerden im Jahr 1981 weit mehr als 35 Millionen Opfer gefordert. Sie ist damit eine der schlimmsten Pandemien in der Geschichte der Menschheit. Weltweit sind aktuell mehr als 38 Millionen Menschen mit HIV infiziert. Jährlich sterben etwa 700.000 Menschen an den Folgen des durch HIV ausgelösten »Acquired Immune Deficiency Syndrome« (AIDS). Am stärksten betroffen ist der südliche afrikanische Kontinent. Hier leben ungefähr die Hälfte aller Infizierten. Aber auch in Osteuropa und Zentralasien ist die Zahl der Infektionen in den letzten Jahren stark angestiegen. Somit ist die HIV/AIDS-Pandemie heutzutage vor allem ein Problem der ärmsten Länder der Welt.

HIV-Infektionen tragen nicht nur maßgeblich zu der Sterblichkeit in diesen Ländern bei, sondern verschärfen nicht zuletzt die soziale Kluft zwischen Entwicklungsländern und Industrienationen, wo Patient*innen einen deutlich besseren Zugang zu wirkungsvollen Therapieoptionen haben. Weltweit werden etwa nur zwei Drittel der HIV-infizierten Patient*innen mit antiretroviralen Medikamenten behandelt, die heutzutage die Grundlage der Therapie der HIV-Infektion darstellen. Diese Medikamente hemmen die Vermehrung des Virus, erfordern allerdings eine lebenslange und tägliche Einnahme, die teils mit schweren Nebenwirkungen einhergehen kann. Aufgrund der hohen Mutationseigenschaften des HI-Virus ist darüber hinaus immer eine Kombination mehrerer Wirkstoffe notwendig, um die Entwicklung von Medikamenten-Resistenzen und damit ein Therapieversagen zu verhindern.

Neutralisierende Antikörper – Als Therapie oder durch Impfung hervorgerufen

Trotz dieser verfügbaren antiretroviralen Medikamente ist es weiterhin schwer, die Zahl an HIV-Neuinfektionen zu kontrollieren. Forschungsgruppen weltweit bemühen sich um die Entwicklungen neuer Therapieoptionen sowie um die Erforschung wirkungsvoller Impfungen, mit denen die HIV-Pandemie beendet werden könnte. Große Hoffnungen werden hierbei auf die HIV-neutralisierenden, monoklonalen Antikörper gesetzt. Diese unterscheiden sich in ihrer Wirkungsweise grundlegend von konventionellen antiretroviralen Medikamenten, da sie das Virus durch eine gezielte Bindung an dessen Oberfläche direkt angreifen und somit eliminieren können.

Der therapeutische Einsatz monoklonaler Antikörper spielt heute insbesondere bei der Behandlung onkologischer und rheumatologischer Erkrankungen eine entscheidende Rolle. Antikörper erlauben durch ihre gezielte Bindung an Tumorzellen eine zielgerichtete Therapie mit deutlich weniger Nebenwirkungen als herkömmliche Chemotherapeutika. Darüber hinaus aktivieren sie Teile des Immunsystems zur Bekämpfung von Tumoren, Viren oder Bakterien.

Bis ins Jahr 2020 gab es dennoch nur wenige zugelassene Antikörper für die Bekämpfung von Infektionserkrankungen. Jedoch hat sich letztes Jahr am Beispiel des neuen Coronavirus SARS-CoV-2 eindrucklich gezeigt, welches Potenzial in neutralisierenden Antikörpern steckt. Neben der Gabe von monoklonalen Antikörpern als Therapie (berühmtester Patient war hier wahrscheinlich Ex-Präsident Donald J. Trump, der eine Kombination aus zwei monoklonalen Antikörpern der US-Firma Regeneron Pharmaceuticals erhalten hat) ist es, wie wir wissen, auch möglich, neutralisierende Antikörper durch eine Impfung hervorzurufen. Die Gabe monoklonaler Antikörper kann Krankheitsverläufe von COVID-19 deutlich verbessern. Die Impfungen beeindrucken durch ihre hohe Effektivität und die Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe. Dass diese Antikörper und Impfungen bereits nach nur fast einem Jahr nach der ersten Beschreibung von SARS-CoV-2 zugelassen werden konnten, gilt zu Recht als eine der größten Errungenschaften der modernen medizinischen Forschung. Das Tempo dieser Entdeckungen ist atemberaubend, vor allem, wenn man es mit den vielen erfolglosen Bemühungen der letzten 40 Jahre vergleicht, ähnliche Antikörper und Impfungen gegen das HI-Virus zu finden.

Durch die große Diskrepanz in der Dauer der Entwicklungen kommt immer wieder die Frage auf, warum sich im Gegensatz zu SARS-CoV-2 eine Erforschung einer effektiven Antikörpertherapie oder einer Impfung bei HIV so diffizil gestaltet.

Entscheidend sind hier nicht, wie oftmals öffentlich spekuliert, ein Mangel an Geldern in der HIV-Forschung oder das geringere Interesse der Pharmaindustrie an einer

Heilung oder Impfung. Der Schlüssel zur Beantwortung dieser Frage liegt vielmehr im Aufbau des Oberflächenprotein der Viren, welches dafür sorgt, dass das Virus an der Zielzelle binden kann. Dieses Protein ist fast der einzige Baustein des Virus, den die Immunzellen des Körpers erkennen und auf das die körpereigene Abwehrreaktion aufbaut.

Eine Impfung gegen SARS-CoV-2 besteht aus einer Injektion des SARS-CoV-2-Oberflächenproteins (bzw. aus Messenger Ribonukleinsäure [mRNA], die dazu führt, dass der Körper das sogenannte »Spike«-Protein eigenständig produziert). Das Immunsystem bildet daraufhin Antikörper gegen dieses Oberflächenprotein. Diese Antikörper bleiben Monate bis Jahre in geimpften Personen und binden und neutralisieren schließlich das »richtige« Virus, sollte die geimpfte Person damit in Kontakt kommen. In nahezu allen von COVID-19 geheilten Patient*innen bleiben solche neutralisierenden Antikörper zurück, und es scheint glücklicherweise unkompliziert zu gelingen, diese neutralisierenden Antikörper auch durch die neu verfügbaren SARS-CoV-2-Impfstoffe hervorzurufen.

Virusmutationen – große Hürde für Therapie- und Präventionsstrategien

Wie die zuletzt durch intensive Virussequenzierung beim SARS-CoV-2 entdeckten Virusmutationen sind auch beim HI-Virus Mutationen schon lange bekannt. Im Gegensatz zu den Mutationen im Oberflächenprotein des Coronavirus mutiert das im HI-Virus jedoch deutlich schneller und häufiger, was die Therapie erschwert und Resistenzentwicklungen fördert.

Man geht davon aus, dass während einer andauernden HIV-Infektion bis zu einer Milliarde verschiedene HI-Virus-Varianten entstehen. In einem einzelnen Patienten. Zudem hat das HI-Virus noch weitere Methoden entwickelt, um sein Oberflächenprotein so gut es geht vor dem menschlichen Immunsystem zu verstecken. So befinden sich auf diesem Protein viele Zuckermoleküle, die für die Immunzellen des Körpers zunächst unbedenklich aussehen. Zudem sind insgesamt nur wenige Oberflächenproteine, die das Immunsystem erkennen kann, auf einem einzelnen Virus vorhanden. Zusammen stellen die hohe Mutationsrate sowie die Tarnfähigkeiten des Virus eine immense Hürde für menschliche Antikörper dar, das HI-Virus zu erkennen und zu bekämpfen. Daher findet man Antikörper, die HI-Viren neutralisieren können, sehr selten, und diese durch Impfungen hervorzurufen, scheitert seit vielen Jahren.

Interessanterweise findet man jedoch in etwa 1% der HIV-infizierten Patient*innen Antikörper, die in bereits geringen Mengen die Mehrzahl der HIV-Stämmen neutralisieren können. Aus diesen sogenannten »Elite Neutralizer«-Patient*innen konnten in

den letzten Jahren mittels neu entwickelter Klonierungsmethoden verschiedene potente und breit neutralisierende Antikörper (bNAbs) isoliert werden. Diese bNAbs wurden bereits in klinischen Studien im Menschen getestet und haben gezeigt, dass durch diese Antikörper die Virusreplikation im Menschen zeitweise unterdrückt werden kann. Im Rahmen von tierexperimentellen Versuchen konnte sogar in Affen, die den physiologischen Eigenschaften des Menschen sehr ähnlich sind, gezeigt werden, dass durch solche Antikörper eine Ansteckung mit HIV verhindert werden kann.

Eine mittlerweile große Anzahl von Studien untermauert das Potenzial der bNAbs in der Behandlung, aber vor allem der Prävention von HIV. Studien mit bisher verfügbaren bNAbs zeigten im Menschen zwar einen raschen Abfall der Viruslast im Blut, jedoch leider auch eine nach wenigen Wochen einsetzende Resistenzentwicklung mit konsekutivem Anstieg der Viruslast. Die Resistenzentwicklung, die durch die Entwicklung von Fluchtmutationen im Virus entstehen, sind das bisher wichtigste Argument gegen einen routinemäßigen Einsatz von bNAbs in der HIV-Therapie und -Prävention. Neue bNAbs, die es schaffen, solche Fluchtmutationen zu verhindern, wären ein entscheidender Schritt für eine zukünftige breite Anwendbarkeit solcher Antikörper.

Das Ziel meiner Forschungsarbeit war es daher, hochaktive neutralisierende Antikörper aus Patient*innen zu isolieren, die erstmalig die Eigenschaft zeigten, HIV-Fluchtmutationen zu verhindern.

1-18 als neuer, vielversprechender Antikörper mit einmaligen Eigenschaften

Im Rahmen meines Dissertationsprojektes gelang es mir, einen neuen, gegen HIV gerichteten Antikörper namens »1-18« zu identifizieren, der genau diese Eigenschaften besitzt. Mit dem Ziel vor Augen eben einen solchen, sehr potenten und seltenen Antikörper zu entdecken, untersuchten wir zunächst 2274 HIV-infizierte Patient*innen aus Deutschland, Tansania, Nepal und Kamerun auf ihre Fähigkeit, verschiedene HI-Viren zu neutralisieren. Nur durch die Untersuchung einer solch großen Anzahl an Patient*innen war es möglich, »Elite Neutralizer« zu identifizieren, die hochwirksame Antikörper in sich tragen. Hierdurch konnten wir den Patienten »IDC561« identifizieren, welcher hinsichtlich seiner Neutralisationsaktivität zu den besten 1 % dieser Kohorte gehörte.

Im nächsten Schritt identifizierten wir den Antikörper, der für die hohe Neutralisationsaktivität in diesem Patienten verantwortlich ist. Wir analysierten dafür einzelne B-Zellen des Patienten. Mithilfe des Verfahrens der Durchflussszytometrie konnten wir uns hierbei auf B-Zellen konzentrieren, die auf ihrer Oberfläche Antikörper gegen das

HI-Virus bildeten. Aus diesen B-Zellen konnten wir anschließend die DNA dieser Antikörper isolieren, um diese dann im Labor als monoklonale Antikörper herzustellen. Im Vergleich zu polyklonal bedeutet monoklonal, dass hier als Produkt immer exakt der gleiche Antikörper entsteht.

Aus den über 800 identifizierten Antikörper-DNA-Sequenzen produzierten wir etwa 60 monoklonale Antikörper, die wir daraufhin auf ihre neutralisierenden Eigenschaften hin intensiv testeten. Hier entwickelte sich der Antikörper 1-18 rasch als aussichtsreichster Kandidat. Dieser Antikörper zeigte bereits bei geringen Konzentrationen eine große Wirkung und war gegen 97 % der getesteten HIV-Varianten aktiv. 1-18 zählt somit zu den effektivsten bislang beschriebenen Antikörpern, die HIV neutralisieren können. In Zusammenarbeit mit den Kolleg*innen vom California Institute of Technology (Pasadena, USA) konnten wir 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 essentiell angewiesen ist, um replizieren zu können.

Bereits in den ersten *In-vitro*-Versuchen, für die wir bestimmte Zellkulturen verwendeten, die sich unter Laborbedingungen mit HIV infizieren lassen, zeigte 1-18 bisher noch nie beschriebene Eigenschaften. So konnte 1-18 bekannte Fluchtmutationen des HI-Virus umgehen. Darüber hinaus zeigten sich keine neuen Fluchtmutationen, nachdem man verschiedene HI-Viren dem Antikörper 1-18 ausgesetzt hatte. Solche *In-vitro*-Versuche in Zellkulturen können einen ersten Hinweis auf eine besondere Eigenschaft eines neuen Antikörpers geben. Um jedoch die Effektivität im Menschen genauer vorhersagen zu können, untersuchten wir die therapeutische Wirkung des neu entdeckten Antikörpers 1-18 auch in sogenannten »humanisierten« Mäusen. Diese Mäuse besitzen ein funktionierendes, dem Menschen sehr ähnliches Immunsystem. Daher ist es möglich, diese Mäuse mit HIV zu infizieren und anschließend mit Antikörpern zu behandeln. Die bisher bekannten breit neutralisierenden Antikörper zeigten in diesen Mäusen nur kurzfristige Effekte auf die Viruslast im Blut, da eine rasche Resistenzentwicklung mit Fluchtmutationen auftrat. Dieser Effekt hat sich später auch im Menschen bestätigt, die konventionelle bNAbs erhalten haben. Dies unterstreicht noch einmal deutlich den Vorhersagecharakter dieses Modells. Nach der Gabe von 1-18 in humanisierten Mäusen kam es nicht nur zu einer Reduktion der Viruslast im Blut, sie hielt im Gegensatz zu den konventionellen bNAbs auch für die gesamte Therapiedauer an. Somit konnten wir eindrucksvoll und schlüssig zeigen, dass 1-18 zu keiner Resistenzentwicklung im Mausmodell, also *in vivo*, führt. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Entwicklung von Resistenzen durch Fluchtmutationen gegen unseren neuen Antikörper 1-18 im Vergleich zu anderen bNAbs deutlich erschwert ist.

Aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und einzigartigen Therapieeigenschaften ist 1-18 daher der bisher vielversprechendste Kandidat für die Etablierung von bNAbs in der Behandlung von HIV-Infektionen. Die breite Aktivität und hohe Potenz des neuen Antikörpers 1-18 machen es zudem denkbar, dass dieser in Form einer passiven Impfung zur Prävention von HIV-Infektionen eingesetzt werden kann.

Fazit und Ausblick

Zusammengefasst konnten wir mit 1-18 einen sehr breit wirksamen und hochpotenten neutralisierenden Antikörper isolieren, der bisher nicht entdeckte Eigenschaften besitzt und die große Hoffnung, endlich auch therapeutisch schwereren Fluchtmutationen des HI-Virus entgegenwirken zu können, erfüllt. Die einzigartigen neuen Eigenschaften des Antikörpers 1-18 eröffnen der HIV-Therapie und -Prävention völlig neue Perspektiven im globalen Kampf gegen die Ausbreitung von HIV/AIDS. Aufgrund der großen wissenschaftlichen Bedeutung dieser Entdeckung wurden die Ergebnisse dieser Arbeiten im Jahr 2020 im renommierten Fachjournal »Cell« veröffentlicht ([https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30057-X](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30057-X)).

In Kooperation mit industriellen Partnern planen wir, die Eigenschaften von 1-18 auch rasch in klinischen Studien in Patient*innen zu testen, und hoffen, unsere vielversprechenden bisher erhobenen Ergebnisse zu bestätigen. Neben der weiteren Erforschung der therapeutischen Eigenschaften von 1-18 arbeiten wir daran, solche Antikörper durch eine Impfung hervorzurufen. Die Forschung an neutralisierenden Antikörpern hatte von Beginn an nicht nur das Ziel, zu verstehen, welche Antikörper HIV neutralisieren können, sondern auch, wie diese Antikörper durch Impfungen induziert werden können. Auch wenn hierfür noch Hürden bestehen, hat die internationale Forschungsgemeinschaft schon entscheidende Schritte getan, um zukünftig HIV-neutralisierende Antikörper durch Impfungen hervorrufen zu können. Eine solche Impfung, die einen Antikörper wie 1-18 hervorrufft, könnte eine herausragende Effektivität besitzen und entscheidend helfen, die seit nun über 40 Jahren grassierende HIV/AIDS-Pandemie für zukünftige Generationen zu beenden.