

Jens Christian Krause
Dr. med.

Kreuzreaktivität von menschlichen monoklonalen Antikörpern gegen die pandemischen Influenzaviren von 1918 und 2009

Promotionsfach: Infektiologie
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Paul Schnitzler

Der 2D1 Antikörper zeigte, dass das Sa Epitop des pandemischen Virus von 1918 im H1N1 Virus von 2009 im Wesentlichen unverändert war. Dieses Epitop war sicher einer der Hauptgründe, wieso ältere Menschen kreuzreaktive Antikörper gegen das neuartige Virus von 2009 aufwiesen. Die Röntgenkristallstruktur des 2D1 Antikörpers im Komplex mit dem Hämagglutinin der Grippe von 1918 zeigte die Antigen-Antikörperreaktion auf atomarer Ebene. Über das Sa Epitop hinaus haben sicher noch weitere Epitope bei der Kreuzreaktivität eine wahrscheinlich eher untergeordnete Rolle gespielt. Der 5J8 Antikörper erkannte ein Epitop in der Rezeptorbindungstasche, das ebenfalls zwischen dem Virus von 1918 und dem von 2009 unverändert zu sein schien. Die relative Wichtigkeit dieser Epitope ist schwierig einzuschätzen und könnte von Person zu Person variieren. Andere Arbeitsgruppen haben zudem noch Epitope beschrieben, die am konservierten Stamm des Hämagglutinins liegen und dessen pH-induzierte konformationelle Veränderung bei der Fusion verhindern.

Am Beispiel des 2D1 Antikörpers zeigte sich die Bedeutung einer Insertion/Deletion für die Potenz des Antikörpers gegen das pandemische H1N1-Virus; störende Elemente des Antikörpers konnten durch Insertion/Deletion von der Bindungsstelle verdrängt werden, selbst wenn die Insertion/Deletion nicht direkt im Bereich dieser störenden Elemente stattfand. Die V_{H3-7}/J_{H6} Antikörper erkannten ebenfalls das Sa Epitop. Die hier beschriebenen Studien zeigen, wie die Natur mehrfach und unabhängig voneinander zu der gleichen immunologischen Antwort kam.

Schlussfolgernd lässt sich schreiben, dass konservierte klassische Epitope (wie das Sa Epitop), die konservierte Rezeptorbindungstasche, sowie der konservierte Stamm des Hämagglutinins strukturelle Korrelate für kreuzreaktive Antikörper sein können. Die Analyse von spezifischen Eigenheiten der Antikörper mit verschiedenen Technologien vertieft das Verständnis wesentlicher immunologischer Prinzipien unabhängig von Influenza und könnte dabei helfen, solche potenten Antikörper gezielt durch Immunisierung zu induzieren.