



Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle,
Prof. Dr. E. Puchhammer, Doz. Dr. M. Redlberger-Fritz,
Prof. Dr. L. Weseslindtner
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Ein monoklonaler Antikörper als mögliche antivirale Therapie gegen Masern

Irene Görzer

In den letzten Jahren ist die Zahl der Masernfälle in der europäischen WHO-Region und weltweit stark angestiegen, was zu einem großen Teil auf sinkende Impfraten zurückgeführt wird (siehe VEI 08/24-9). Obwohl die wirksamste Präventionsmaßnahme zum Schutz vor einer Masernerkrankung die aktive Schutzimpfung ist, zeigen die steigenden Erkrankungszahlen, dass zusätzliche Therapieoptionen erforderlich sind.

Das Masernvirus ist ein humanpathogenes behülltes RNA-Virus aus der Familie der Paramyxoviren. Gegen die beiden viralen Oberflächenglykoproteine, das Hämagglutinin und das Fusionsprotein, werden nach Impfung oder Infektion virusneutralisierende Antikörper gebildet, die den Eintritt des Virus in die Wirtszelle verhindern können.

Die Fusion von Virus und Zellmembran ist ein entscheidender Prozess, damit umhüllte Viren in Wirtszellen eindringen können. Beim Masernvirus erfolgt die Fusion durch eine konzertierte Aktion der beiden Oberflächenglykoproteine. Zuerst bindet das Hämagglutinin an den Rezeptor der Wirtszelle. Dadurch wird das Fusionsprotein aktiviert, das die Verschmelzung von Virus- und Zellmembran vermittelt. Die Aktivierung führt zu einer strukturellen Umwandlung des Fusionsproteins von der ursprünglich energiereichen Präfusionskonformation in die energiearme Postfusionskonformation. Es wird angenommen, dass sich das Fusionsprotein während der Umwandlung in

Längsrichtung streckt und die beiden Membranen verbindet, bevor es sich wieder in eine stabile Postfusionsstruktur zurückfaltet. Durch diese modellierten Konformationsänderungen nähern sich die virale und die zelluläre Membran einander an, bis sie schließlich verschmelzen und die virale RNA in die Zelle eindringt. Dementsprechend können Fusionsprotein-spezifische Antikörper, die an die Präfusionsstruktur und/oder mögliche Zwischenkonformationen binden, den Fusionsprozess stoppen (neutralisieren). Neutralisierende Antikörper, die an die Präfusionsstruktur von Fusionsproteinen binden, sind für einige Viren bekannt und werden z.B. für das Respiratorische Synzytial Virus bereits klinisch eingesetzt (siehe VEI 02/24-8). Antikörper, die an Zwischenformen eines Fusionsproteins binden, wurden bisher nur für das HIV-1 Protein gp41 beschrieben.

Es gibt keine spezifische antivirale Therapie gegen Masern, nur wenige Informationen über die Bindungsstellen neutralisierender Antikörper und bisher keine Strukturinformationen über möglichen Zwischenformen des Fusionsproteins. In einer kürzlich in der Fachzeitschrift „Science“ (28. Juni 2024; DOI: 10.1126/science.adm8693) veröffentlichten Arbeit wurde der Wirkmechanismus eines neutralisierenden monoklonalen Antikörpers gegen Masernviren, mAb 77, aufgeklärt und detailliert beschrieben. Die Autor:innen zeigten die virushemmenden Eigenschaften sowohl in vitro als auch im Tiermodell und untersuchten mit Hilfe der hochauflösenden Kryo-Elektronenmikroskopie in Kombination mit zellbasierten und biochemischen Analysen die genaue Angriffsstelle und die neutralisierende Wirkung dieses Antikörpers. Sie identifizierten erstmals die Strukturen mehrerer Konformationszustände des Fusionsproteins und zeigten, dass dieser Antikörper eine Zwischenstufe im Rückfaltungsprozess fixieren und damit die Fusion stoppen kann.

Die durchgeführten Strukturanalysen zeigen nicht nur ein wichtiges Antikörper-Epitop, sondern liefern zudem ein neues mechanistisches Verständnis der Membranfusionskaskade sowie des viralen Eintrittsprozesses für Masernviren. Diese Erkenntnisse sind wahrscheinlich auch auf andere Paramyxoviren wie das

Mumpsvirus, das Parainfluenzavirus 3 und das Nipah-Virus anwendbar. Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern somit nicht nur wichtige Erkenntnisse für die Entwicklung eines monoklonalen Antikörpertherapeutikums gegen Masernviren, sondern auch mögliche Angriffspunkte für antivirale Medikamente gegen andere Paramyxoviren.