

Paper of the Quarter – Q IV / 2020 – CONNECT-GENERATE – special Covid-19

A Therapeutic Non-self-reactive SARS-CoV-2 Antibody Protects from Lung Pathology in a COVID-19 Hamster Model

Cell. 2020 Nov 12. [Epub ahead of print] [PubMed-Link](#)

Jakob Kreye, S Momsen Reincke, Hans-Christian Kornau, Elisa Sánchez-Sendin, Victor Max Corman, Hejun Liu, Meng Yuan, Nicholas C Wu, Xueyong Zhu, Chang-Chun D Lee, Jakob Trimpert, Markus Höltje, Kristina Dietert, Laura Stöffler, Niels von Wardenburg, Scott van Hoof, Marie A Homeyer, Julius Hoffmann, Azza Abdelgawad, Achim D Gruber, Luca D Bertzbach, Daria Vladimirova, Lucie Y Li, Paula Charlotte Barthel, Karl Skriner, Andreas C Hocke, Stefan Hippenstiel, Martin Witzzenrath, Norbert Suttorp, Florian Kurth, Christiana Franke, Matthias Endres, Dietmar Schmitz, Lara Maria Jeworowski, Anja Richter, Marie Luisa Schmidt, Tatjana Schwarz, Marcel Alexander Müller, Christian Drostén, Daniel Wendisch, Leif E Sander, Nikolaus Osterrieder, Ian A Wilson, Harald Prüss

Die COVID-19-Pandemie erfordert eine intensive Suche nach therapeutischen Interventionen, dazu gehört auch die passive Immunisierung mit gegen SARS-CoV-2 gerichteten Antikörpern. Die im Rahmen von CONNECT-GENERATE eingesetzte Technik der Klonierung und rekombinanten Herstellung von monoklonalen menschlichen Antikörpern konnte genutzt werden, um aus dem Blut von COVID-19-Patienten fast 600 solcher monoklonalen Antikörper herzustellen. Im Labor wurden davon in einem mehrstufigen Verfahren 18 Antikörper ausgewählt, die besonders stark an das Coronavirus binden und dessen Aufnahme in menschliche Zellen effektiv verhindern.

Untersuchungen an Hamstern, die ähnlich wie Menschen anfällig für eine Infektion mit SARS-CoV-2 sind, belegten die hohe Wirksamkeit der virus-neutralisierenden Antikörper. Ferner konnte mittels kristallographischer Untersuchungen gezeigt werden, wie genau die humanen Antikörper an die Oberflächen der Viren binden und damit das Andocken an den Rezeptor der humanen Wirtszelle verhindern. Derzeit werden die Voraussetzungen geschaffen, um den wirksamsten der identifizierten Antikörper in ausreichender Menge und höchstmöglicher Qualität für eine passive Immunisierung produzieren zu können. Neben der Behandlung von bereits Erkrankten ist auch der vorsorgliche Schutz von gesunden Personen, die Kontakt zu Infizierten hatten, eine mögliche Anwendung.

Die Untersuchungen der Virus-Antikörper führten zu einer weiteren Entdeckung. Einige der hochwirksamen Antikörper zeigten zusätzlich eine Bindung an Proteine im Gehirn und weiteren Organen. Derzeit ist noch offen, ob diese Kreuzreaktivität mit körpereigenen Antigenen klinisch bedeutsam ist, indem beispielsweise die Funktion des Gehirns gestört wird. Dies könnte womöglich die Ursache neurologischer Beschwerden bei COVID-19-Patienten – vielleicht auch erst nach der bereits überstandenen Infektion – erklären. Weitere Forschungen sollen nun prüfen, gegen welche Eiweiße diese kreuzreaktiven Antikörper binden, ob sie Auswirkungen auf die Hirnfunktion von Labortieren haben und ob sie auch nach einer aktiven Impfung entstehen können.

Autor: Harald Prüss

Kontakt: harald.pruess@dzne.de

Paper of the Quarter – Q IV / 2020 – CONNECT-GENERATE – special Covid-19

A Therapeutic Non-self-reactive SARS-CoV-2 Antibody Protects from Lung Pathology in a COVID-19 Hamster Model

Cell. 2020 Nov 12. [Epub ahead of print] [PubMed-Link](#)

Jakob Kreye, S Momsen Reincke, Hans-Christian Kornau, Elisa Sánchez-Sendin, Victor Max Corman, Hejun Liu, Meng Yuan, Nicholas C Wu, Xueyong Zhu, Chang-Chun D Lee, Jakob Trimpert, Markus Höltje, Kristina Dietert, Laura Stöffler, Niels von Wardenburg, Scott van Hoof, Marie A Homeyer, Julius Hoffmann, Azza Abdelgawad, Achim D Gruber, Luca D Bertzbach, Daria Vladimirova, Lucie Y Li, Paula Charlotte Barthel, Karl Skriner, Andreas C Hocke, Stefan Hippenstiel, Martin Witzzenrath, Norbert Suttorp, Florian Kurth, Christiana Franke, Matthias Endres, Dietmar Schmitz, Lara Maria Jeworowski, Anja Richter, Marie Luisa Schmidt, Tatjana Schwarz, Marcel Alexander Müller, Christian Drostén, Daniel Wendisch, Leif E Sander, Nikolaus Osterrieder, Ian A Wilson, Harald Prüss

The COVID-19 pandemic requires the intense search for novel therapeutic interventions including passive immunization with antibodies targeting SARS-CoV-2. In CONNECT-GENERATE we apply a technique to clone and recombinantly produce monoclonal human antibodies from patients with autoimmune diseases. This antibody pipeline was here used to generate almost 600 virus-binding antibodies from the blood of convalescent patients after COVID-19. The 18 top candidates were selected in the laboratory based on strong coronavirus binding and effective prevention of uptake into human cells.

Further experiments using hamsters demonstrated the high effectiveness of the virus-neutralizing antibodies. Similar to humans, hamsters are susceptible to an infection with SARS-CoV-2. Crystallography studies further demonstrated how the human antibodies bind to the viral surfaces and prevent the interaction with its receptor on human host cells. Ongoing work focuses on the preparation of a clinical immunization trial and manufacturing of the most effective antibody in sufficient amounts and highest clinical-grade quality. Administration might prevent severe disease in already affected patients, but could be equally used prophylactically in people after exposure to SARS-CoV-2.

The investigations resulted in another discovery. Some of the particularly effective virus-neutralizing antibodies specifically attached to proteins of the brain and further organs. Whether these cross-reactive antibodies are relevant for humans, e.g. by disrupting the normal brain function and thus causing neurological abnormalities seen in COVID-19 and “long hauler” patients, cannot be predicted at present. Further research will show which proteins are the targets of cross-reactive antibodies, whether the antibodies interfere with brain function of laboratory animals and whether they could also develop after active vaccinations.

Author: Harald Prüss
Contact: harald.pruess@dzne.de