

Paper of the Quarter – Q1/2022 – [CONNECT-GENERATE](#) – special COVID-19

SARS-CoV-2 Beta variant infection elicits potent lineage-specific and cross-reactive antibodies

Science. 2022 Feb 18;375 (6582):782-787. [>>PubMed-Link<<](#)

S Momsen Reincke, Meng Yuan, Hans-Christian Kornau, Victor M Corman, Scott van Hoof, Elisa Sánchez-Sendin, Melanie Ramberger, Wenli Yu, Yuanzi Hua, Henry Tien, Marie Luisa Schmidt, Tatjana Schwarz, Lara Maria Jeworowski, Sarah E Brandl, Helle Foverskov Rasmussen, Marie A Homeyer, Laura Stöffler, Martin Barner, Désirée Kunkel, Shufan Huo, Johannes Horler, Niels von Wardenburg, Inge Kroidl, Tabea M Eser, Andreas Wieser, Christof Geldmacher, Michael Hoelscher, Hannes Gänzer, Günter Weiss, Dietmar Schmitz, Christian Drost, Harald Prüss, Ian A Wilson, Jakob Kreye

Der Schutz gegen SARS-CoV-2 durch neutralisierende Antikörper nach Infektion oder Impfung kann durch das Aufkommen neuer Virusvarianten immer wieder abfallen. Sogenannte Variants of Concern sind dabei zum einen durch erhöhte Übertragbarkeit oder Virulenz gekennzeichnet, zum anderen können sie resistent gegenüber schützenden Antikörpern im Blut von Geimpften und Genesenen werden. Ähnlich wie die aktuell dominierende Omikron-Variante zeigt die Beta-Variante mit ihren drei Schlüsselmutationen in der Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD) eine ausgeprägte Neutralisationsresistenz, was auf deutliche Unterschiede in der Antigenität hindeutet. Um den zugrundeliegenden Mechanismus auf der Ebene einzelner monoklonaler Antikörper zu entschlüsseln, untersuchte eine Gruppe von Wissenschaftler*innen das Blut von 40 mit dem Beta-Virus Infizierten aus Deutschland und Österreich.

Etwa die Hälfte der RBD-Antikörper dieser Patienten binden die Beta-Variante, aber nicht das Wildtypvirus. Überraschenderweise konnten genetisch und strukturell eng verwandte Beta-spezifische Antikörper aus unterschiedlichen Patienten isoliert werden. Solche Antikörper bilden somit eine eigene Antikörperklasse, die selektiv nur bestimmte Varianten-Mutationen erkennen. Andere Beta-spezifische Antikörper entstehen aus geringfügigen Anpassungen der Antikörperstruktur bereits bekannter Wildtyp-Hauptantikörperklassen. Zusätzlich zeigten wir, dass nach Beta-Infektion kreuzreaktive RBD-Antikörper entstehen, die sowohl das Wildtypvirus, als auch die Varianten Alpha, Gamma und Delta binden. Einige dieser kreuzreaktiven Antikörper ähneln genetisch bereits bekannten Wildtyp-Antikörpern und binden das Virus auf die gleiche Art, wie wir durch strukturbiologischen Untersuchungen zeigen konnten. Bemerkenswert war zudem, dass sowohl einige der Beta-spezifischen als auch der kreuzreaktiven Antikörper die neue Omikron-Variante erkennen.

Das bisherige Verständnis der Antikörperantwort auf SARS-CoV-2 basierte vor allem auf Daten von Wildtyp-Immunsierungen. Unsere Ergebnisse erweitern diese nun und liefern Erkenntnisse, die für das Design der nächsten Generation von Impfstoffen und Antikörper-basierten Therapeutika hilfreich sein können.

Autoren: Dr. med. S. Momsen Reincke, Prof. Dr. med. Harald Prüss und Dr. med. Jakob Kreye, Klinik für Neurologie und Experimentelle Neurologie der Charité, Forschungsgruppe „Autoimmune Enzephalopathien“ am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)

Kontakt: Momsen Reincke (momsen.reincke@charite.de)

Paper of the Quarter – Q1/2022 – [CONNECT-GENERATE](#)– special COVID-19

SARS-CoV-2 Beta variant infection elicits potent lineage-specific and cross-reactive antibodies

Science. 2022 Feb 18;375 (6582):782-787. >>[PubMed-Link](#)<<

S Momsen Reincke, Meng Yuan, Hans-Christian Kornau, Victor M Corman, Scott van Hoof, Elisa Sánchez-Sendin, Melanie Ramberger, Wenli Yu, Yuanzi Hua, Henry Tien, Marie Luisa Schmidt, Tatjana Schwarz, Lara Maria Jeworowski, Sarah E Brandl, Helle Foverskov Rasmussen, Marie A Homeyer, Laura Stöffler, Martin Barner, Désirée Kunkel, Shufan Huo, Johannes Horler, Niels von Wardenburg, Inge Kroidl, Tabea M Eser, Andreas Wieser, Christof Geldmacher, Michael Hoelscher, Hannes Gänzer, Günter Weiss, Dietmar Schmitz, Christian Drosten, Harald Prüss, Ian A Wilson, Jakob Kreye

Protection against SARS-CoV-2 by neutralizing antibodies after infection or vaccination is challenged by the emergence of new virus variants. So-called variants of concern are characterized on the one hand by increased transmissibility or virulence, and on the other hand they can become resistant to protective antibodies in the blood of vaccinated and recovered persons. Similar to the currently dominant Omicron variant, the Beta variant with its three key mutations in the receptor-binding domain (RBD) shows marked resistance to neutralization, suggesting significant differences in antigenicity. To decipher the underlying mechanism at the level of monoclonal antibodies, a group of scientists examined the blood of 40 beta virus-infected individuals from Germany and Austria.

About half of the RBD antibodies from these patients bind the Beta variant, but not the wild-type virus. Surprisingly, genetically and structurally closely related Beta-specific antibodies could be isolated from different patients. Such antibodies thus form a distinct class of antibodies that selectively recognize only specific variant mutations. Other Beta-specific antibodies arise from minor adaptations of the antibody structure of already known wild-type major antibody classes. In addition, we showed that cross-reactive RBD antibodies that bind both wild-type virus and Alpha, Gamma, and Delta variants arise after Beta infection. Some of these cross-reactive antibodies are genetically similar to already known wild-type antibodies and bind the virus in the same way. We also showed that some of the Beta-specific as well as the cross-reactive antibodies recognize the new Omicron variant.

Previous understanding of the antibody response to SARS-CoV-2 was based primarily on data from wild-type immunizations. Our results now extend this and provide insights that may be useful for designing the next generation of vaccines and antibody-based therapeutics.

Authors: Dr. med. S. Momsen Reincke, Prof. Dr. med. Harald Prüss and Dr. med. Jakob Kreye, are affiliated with the Department of Neurology and Experimental Neurology at Charité - Universitätsmedizin, Berlin; and are members of the group „Autoimmune Encephalopathies“ at German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE).

Contact: Momsen Reincke (momsen.reincke@charite.de)