

## Pressemitteilung

Paul-Ehrlich-Institut - Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Dr. Susanne Stöcker

10.06.2016

<http://idw-online.de/de/news654129>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen  
Biologie, Medizin  
überregional

## Hohe Ausbeute bei großer Selektivität – lentivirale Vektoren mit Nipah-Hüllproteinen entwickelt

Gene ausschließlich in die therapierelevanten Zellen des Patienten zu überführen steht im Fokus derzeitiger Forschungsansätze der Gentherapie. Forschern des Paul-Ehrlich-Instituts ist es gelungen, Hüllproteine des Nipahvirus (NiV) so zu modifizieren und mit Lentiviren zu kombinieren, dass mit ihnen jetzt ein hochselektiver und effizienter Gentransfer in ausgewählte Zellen möglich ist. Weiterer Vorteil dieser neuen Vektoren: Erstmals können bessere Ausbeuten in der Produktion erzielt werden, wie sie für die klinische Anwendung erforderlich sind. Über die Forschungsergebnisse berichtet PLOS Pathogens in seiner Online-Ausgabe vom 09.06.2016.

Auf spezifische Oberflächenrezeptoren ausgerichtete veränderte Viruspartikel werden als Werkzeuge für den selektiven Gentransfer entwickelt. Um klinisch nutzbar und in der Anwendung wirksam und sicher zu sein, müssen diese sogenannten „Vektoren“ zum einen in ausreichender Menge produziert werden können und dürfen nicht sofort von der Körperabwehr des Patienten ausgeschaltet werden. Zudem muss für einige therapeutische Ansätze sichergestellt sein, dass die zu übertragenden Gene nur in die Zellen übertragen werden, in denen sie benötigt werden.

Für die therapeutische Anwendung wird intensiv an Lentiviren gearbeitet. Diese Viren gehören zu den Retroviren und können eine dauerhafte Expression und Integration der gewünschten Gene in die Zellen vermitteln, in die sie eindringen. Lentivirale Vektoren können Gene auch in nicht teilungsaktive Zellen überführen und haben damit ein potenziell breites Anwendungsspektrum in der Gentherapie. Die bisher klinisch genutzten lentiviralen Vektoren sind zumeist mit dem Hüllprotein des vesikulären Stomatitisvirus (VSV) pseudotypisiert (kombiniert). Dieses garantiert zwar eine hohe Stabilität und Ausbeute in der Produktion der Vektorpartikel, vermittelt aber einen völlig unselektiven Gentransfer in fast alle menschlichen Körperzellen. In der Vergangenheit konnten die Hüllproteine des Masernvirus biotechnologisch so verändert werden, dass sie den Gentransfer nur noch in solche Zellen vermitteln, die ganz bestimmte Oberflächenproteine tragen, auf die sie ausgerichtet worden sind. Diese Vektoren sind zwar grundsätzlich funktionsfähig, haben aber jeweils relevante Nachteile. Dazu gehören unzureichende Ausbeuten in der Produktion oder eine nur sehr kurzfristige Wirksamkeit aufgrund der Immunantwort des Patienten bedingt durch den Impfschutz gegenüber Masernviren.

Um diese Nachteile zu umgehen bzw. auszuräumen, gleichzeitig aber die hohe Selektivität zu nutzen, wie sie für die Masernvirus-Hüllproteine erzeugt werden konnte, modifizierte Prof. Christian J. Buchholz, Leiter der Arbeitsgruppe "Molekulare Biotechnologie und Gentherapie" des Präsidenten des Paul-Ehrlich-Instituts, mit seiner Arbeitsgruppe erstmalig Hüllproteine, die vom Nipahvirus stammen. Das Virus wurde 1999 charakterisiert, nachdem es in Malaysia und Singapur zu einem Ausbruch einer infektiösen Enzephalitis gekommen war. Da es keine Impfprogramme gegen das Virus gibt, ist nicht mit neutralisierenden Antikörpern der Patienten zu rechnen. Gleichzeitig geht keine Gefahr von dem Virus aus, da nur seine Hüllproteine in modifizierter Form genutzt werden.

Mit Hilfe des „Rezeptor-Targeting“ entwickelten Buchholz und Mitarbeiter 27 verschiedene Varianten der Hüllproteine des Nipahvirus und adressierten dabei acht verschiedene Zelloberflächenproteine. Anhand von

Gentransferuntersuchungen wurde geprüft, ob und wie effizient die lentiviralen Vektoren mit ihren jeweiligen Hüllproteinen in Zellen eindringen können.

Die Forscher stellten fest, dass der Zelleintritt am besten funktioniert, wenn der Abstand der Partikel zur Zellmembran nicht mehr als 100 Angström beträgt. Bei einem größeren Abstand wird der Zelleintritt sehr ineffizient oder funktioniert gar nicht mehr. Die Wissenschaftler deuten diese Ergebnisse so, dass der Kontakt zwischen Hüllproteinen und Rezeptor zu einem definierten Abstand zwischen Virus- und Zellmembran führt, wodurch der erfolgreiche Zelleintritt ermöglicht wird.

Mit den neu entwickelten lentiviralen Vektoren mit Nipah-Hüllproteinen lassen sich bessere Ausbeuten in der Produktion erzielen, als mit den bisherigen Vektoren. Dies ist im Hinblick auf eine klinische Anwendung von zentraler Bedeutung.

Vermehrungsunfähige Lentiviruspartikel, die diese künstlich erzeugten Nipahvirus-Glykoproteine trugen, waren 10- bis 600-fach effizienter im Übertragen der Gene als die bisher eingesetzten Masernvirus-Vektoren. Gleichzeitig zeigten sie eine hohe Selektivität für die Zellen, die den spezifischen Rezeptor auf ihrer Oberfläche besaßen, auf den sie ausgerichtet sind. „Wir können mit den von uns modifizierten Nipahvirus-Hüllproteinen den Gentransfer mit lentiviralen Vektoren sehr effizient in gewünschte Zielzellen dirigieren. Mit ihnen wird erstmals eine effiziente Produktion solcher Gentransfervehikel möglich, die für den Einsatz in der Klinik ausreichen könnte“, erläutert Buchholz.

Originalpublikation:

Bender RR, Muth A, Schneider IC, Friedel T, Hartmann J, Plückthun A, Maisner A, Buchholz CJ (2016): Receptor-targeted Nipah virus glycoproteins improve cell-type selective gene delivery and reveal a preference for membrane proximal cell attachment. PLOS Pathog, 09. Juni 2016

DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1005641>

---

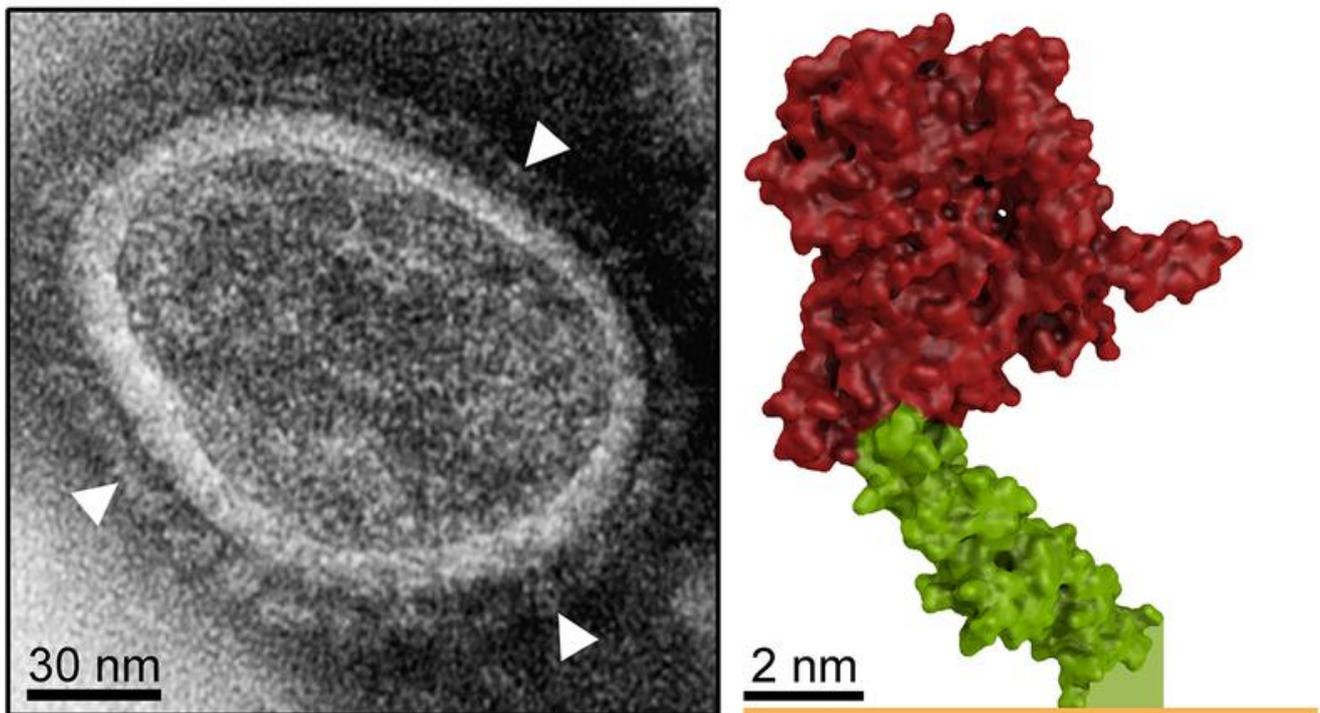
Das Paul-Ehrlich-Institut in Langen bei Frankfurt am Main ist als Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel eine Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG). Es erforscht, bewertet und lässt bio-medizinische Human-Arzneimittel und immunologische Tierarzneimittel zu und ist für die Genehmigung klinischer Prüfungen sowie die Pharmakovigilanz – Erfassung und Bewertung möglicher Nebenwirkungen – zuständig.

Die staatliche Chargenprüfung, wissenschaftliche Beratung/Scientific Advice und Inspektionen gehören zu den weiteren Aufgaben des Instituts. Unverzichtbare Basis für die vielseitigen Aufgaben ist die eigene experimentelle Forschung auf dem Gebiet der Biomedizin und der Lebenswissenschaften.

Das Paul-Ehrlich-Institut mit seinen rund 800 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern nimmt zudem Beratungsfunktionen im nationalen (Bundesregierung, Länder) und inter-nationalen Umfeld (Weltgesundheitsorganisation, Europäische Arzneimittel-behörde, Europäische Kommission, Europarat und andere) wahr.

URL zur Pressemitteilung: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1005641> - Link zum Artikel

URL zur Pressemitteilung: <http://www.pei.de/DE/infos/presse/pressemitteilungen/2016/12-hohe-ausbeute-lentivirale-vektoren-mit-nipah-huellproteinen-entwickelt.html> - diese PM auf den Seiten des PEI



Links: EM-Aufnahme der Genföhre mit Hüllproteinen (Pfeile). Rechts: Struktur eines Oberflächenrezeptors (Herz/neu). Bindung der Genföhre im grünen Bereich ermöglicht Membranfusion und Gentransfer.  
Quelle: Bender RR et al.: PLOS Pathog. 09. Juni 2016 und PEI