

Presseinformation

15. Mai 2014

Haifisch-Antikörper inspirieren Optimierung menschlicher Antikörper

Lernen vom Haifisch

Gentechnisch hergestellte Antikörper werden heutzutage erfolgreich in Krebsdiagnostik und -therapie eingesetzt. Auch gegen Alzheimer oder Multiple Sklerose werden bereits therapeutische Antikörper entwickelt. Ein wichtiges Kriterium bei der Konstruktion geeigneter Antikörperfragmente ist ihre Stabilität. Beim Vergleich der Antikörper des evolutionsbiologisch sehr alten Haifischs mit denen des Menschen fand ein Wissenschaftlerteam der Technischen Universität München (TUM) und des Helmholtz Zentrums München Stabilisierungsmechanismen, die sich auch für maßgeschneiderte Antikörper zum Einsatz beim Menschen nutzen lassen.

Maßgeschneiderte Antikörper gelten als aussichtsreiche Mittel gegen eine Vielzahl schwerer Krankheiten. Da sie präzise bestimmte Strukturen auf der Oberfläche von Viren, Bakterien oder Krebszellen erkennen können, werden sie bereits erfolgreich in Krebsdiagnostik und -therapie sowie gegen eine Vielzahl anderer Krankheiten eingesetzt. Bei allen Schritten, von der Produktion über die Lagerung bis hin zum therapeutischen Einsatz, ist die Stabilität der empfindlichen Antikörper ein entscheidender Faktor.

Neue Ansätze zur Stabilisierung von Antikörpern erhoffte sich ein Team um Dr. Matthias J. Feige sowie die Professoren Linda Hendershot vom St. Jude Children's Research Hospital in Memphis (Tennessee, USA), Michael Sattler (Inhaber des Lehrstuhls für biomolekulare NMR Spektroskopie an der TU München und Institut für Strukturbioogie des Helmholtz Zentrums München), Michael Groll (Inhaber des Lehrstuhls für Biochemie an der TU München) und Johannes Buchner (Inhaber des Lehrstuhls für Biotechnologie an der TU München) vom Vergleich von Säugetier-Antikörpern mit denen von Haifischen.

Haifische gibt es bereits seit 500 Millionen Jahren. Sie gehören entwicklungsbiologisch zu den ältesten Tieren, die über ein „modernes“ Immunsystem ähnlich dem des Menschen verfügen. Damit der Hai im Salzwasser überleben kann, enthält sein Blut große Mengen an Harnstoff. Dieser schützt den Hai zwar vor Wasserverlust, kann aber gleichzeitig auch empfindliche Proteinmoleküle wie die Antikörper destabilisieren.

„Menschliche Antikörper würden unter diesen Bedingungen zusammenbrechen. Hai-Antikörper müssen also strukturelle Eigenschaften besitzen, die sie besonders

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München www.tum.de/presse

Name	Position	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22778	marsch@zv.tum.de
Dr. Andreas Battenberg	Pressereferent	+49 89 289 10510	battenberg@zv.tum.de

widerstandsfähig machen“, sagt Matthias J. Feige, Erstautor der Publikation. „Dieses Geheimnis wollten wir lüften.“

Detektivische Puzzlearbeit

Für ihre Untersuchungen wählten sie den Haifisch-Antikörper IgNAR (Immunoglobulin New Antigen Receptor). Da es bisher kaum strukturelle Informationen über das Molekül gab und es sich nicht in Gänze kristallisieren ließ, entwickelten sie in detektivischer Puzzlearbeit ein Modell des Antikörpers.

Sie kristallisierten Teilstücke und ermittelten deren atomaren Aufbau mittels Röntgenstrukturanalyse, verglichen Teilabschnitte mit bereits bekannten Strukturen anderer Immunglobuline. Die Strukturen anderer Teile des Antikörpers wurden mittels Kernmagnetresonanz-Spektroskopie gelöst. Wieder und wieder verglichen sie die ermittelten Strukturen und räumlichen Abstände mit den Ergebnissen von Röntgenstreuungsmessungen an natürlichen Hai-Antikörpern und konnten so schließlich ein vollständiges Modell des Antikörpers aufbauen.

Die genauere Betrachtung der Struktur dieses Proteins zeigte, dass sich die für Antikörper typische Ig-Faltung offenbar schon vor mehr als 500 Millionen Jahren entwickelt hat, da sie auch beim Haifisch schon zu finden ist. Auch den Grund für die hohe Stabilität der Haifisch-Antikörper konnten die Forscher aufklären: Sie resultiert aus einer zusätzlichen Salzbrücke zwischen strukturell wichtigen Aminosäureketten sowie einem besonders großen unpolaren Kern der Ig-Faltung im Hai-Antikörper.

Stabilere Antikörper für den medizinischen Einsatz

Den Forschern gelang es, beide Stabilisierungsprinzipien in menschliche Antikörper einzubauen. Tatsächlich führte die Kombination beider Prinzipien zu deutlich stabileren menschlichen Antikörperfragmenten. Ihr Schmelzpunkt lag zehn Grad höher als der des ursprünglichen Moleküls.

Auch in Säugetierzellen, in denen therapeutische Antikörper normalerweise produziert werden, zeigte die höhere Stabilität positive Effekte: Die veränderten Antikörper wurden in deutlich größerer Menge produziert. In naher Zukunft, so hoffen die Forscher, werden diese Erkenntnisse dazu beitragen, verbesserte therapeutische und diagnostische Antikörper aufbauen zu können. Sie sollten sich einfacher herstellen und besser lagern lassen sowie im menschlichen Organismus länger aktiv bleiben um ihr ganzes therapeutisches Potential entfalten zu können.

Die Arbeiten wurden unterstützt mit Mitteln des National Institutes of Health (NIH), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), des Exzellenzclusters Center for Integrated

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München www.tum.de/presse

Name	Position	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22778	marsch@zv.tum.de
Dr. Andreas Battenberg	Pressereferent	+49 89 289 10510	battenberg@zv.tum.de

Protein Science Munich (CIPSM), der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina, des St. Jude Children's Research Hospital, der Peter und Traudl Engelhorn Stiftung, der Studienstiftung des Deutschen Volkes, der European Molecular Biology Organization (EMBO), des Swedish Research Council sowie des Boehringer Ingelheim Fonds. NMR-Messungen wurden am Bayerischen NMR Zentrum (BNMRZ) durchgeführt. Röntgenstrukturdaten wurden an der Synchrotron-Strahlungsquelle des Paul Scherrer Instituts (Villigen, Schweiz) ermittelt.

Publikation:

The structural analysis of shark IgNAR antibodies reveals evolutionary principles of immunoglobulins

Matthias J. Feige, Melissa A. Graewert, Moritz Marcinowski, Janosch Hennig, Julia Behnke, David Ausländerb, Eva M. Herold, Jirka Peschek, Caitlin D. Castro, Martin Flajnik, Linda M. Hendershot, Michael Sattler, Michael Groll, and Johannes Buchner

PNAS, Early Edition, Datum, <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1321502111>

(Stand 15.05.2014, 18.00 Uhr: noch nicht online!)

Bild:

Strukturelles Modell des IgNAR Hai-Antikörpers – Bild: Janosch Hennig, TUM/Helmholtz Zentrum

Kontakt:

Prof. Dr. Johannes Buchner

Technische Universität München

Fakultät für Chemie, Lehrstuhl für Biotechnologie

Lichtenbergstraße 4, 85748 Garching, Germany

Tel.: +49 89 289 13341 – E-Mail: Johannes.Buchner@tum.de

Internet: <http://www.chemie.tu-muenchen.de/biotech/index.html>

Die **Technische Universität München (TUM)** ist mit rund 500 Professorinnen und Professoren, 10.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern und 36.000 Studierenden eine der forschungsstärksten Technischen Universitäten Europas. Ihre Schwerpunkte sind die Ingenieurwissenschaften, Naturwissenschaften, Lebenswissenschaften und Medizin, ergänzt um Wirtschafts- und Bildungswissenschaft. Die TUM handelt als unternehmerische Universität, die Talente fördert und Mehrwert für die Gesellschaft schafft. Dabei profitiert sie von starken Partnern in Wissenschaft und Wirtschaft. Weltweit ist sie mit einem Campus in Singapur sowie Niederlassungen in Brüssel, Kairo, Mumbai, Peking und São Paulo vertreten. An der TUM haben Nobelpreisträger und Erfinder wie Rudolf Diesel und Carl von Linde geforscht. 2006 und 2012 wurde sie als Exzellenzuniversität ausgezeichnet. In internationalen Rankings gehört sie regelmäßig zu den besten Universitäten Deutschlands. www.tum.de

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München www.tum.de/presse

Name	Position	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22778	marsch@zv.tum.de
Dr. Andreas Battenberg	Pressereferent	+49 89 289 10510	battenberg@zv.tum.de