

Coronavirus SARS-CoV-2

COR-101, ein menschlicher Antikörper gegen COVID-19

STEFAN DÜBEL¹, ANDREAS HERRMANN², THOMAS SCHIRRMANN^{2,3},
ANDRÉ FRENZEL^{2,3}, MICHAEL HUST¹

¹ ABTEILUNG BIOTECHNOLOGIE, INSTITUT FÜR BIOCHEMIE, BIOTECHNOLOGIE UND BIOINFORMATIK, TECHNISCHE UNIVERSITÄT BRAUNSCHWEIG

² CORAT THERAPEUTICS GMBH, BRAUNSCHWEIG

³ YUMAB GMBH, BRAUNSCHWEIG

COR-101 is a fully human, Fc silenced IgG that was discovered by antibody phage display. It reduced the SARS-CoV-2 virus load in the lung by more than 99 percent in Hamster models and led to much faster recovery. Its mode of action has been elucidated by solving the atomic structure of its interaction with SARS-CoV-2. The antibody competes with ACE2 binding by blocking a large area of the SARS-CoV-2 spike protein.

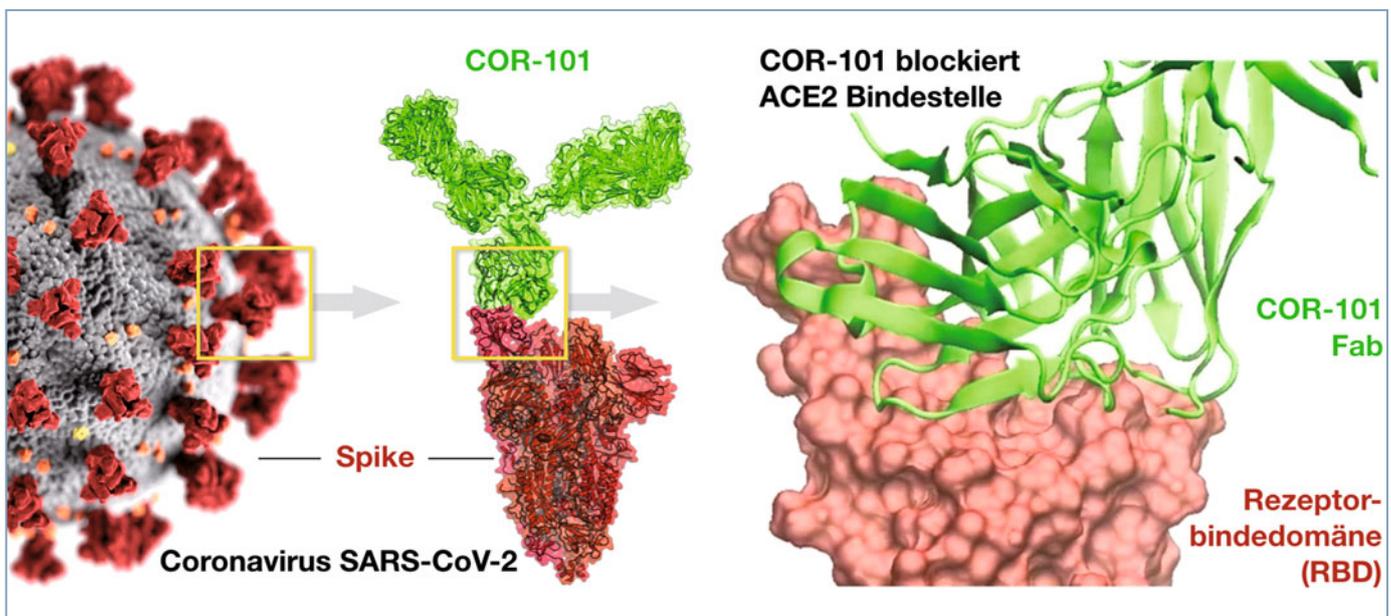
DOI: 10.1007/s12268-021-1512-x

© Die Autoren 2021

■ Bereits vor fünf Jahren wurden wir gewarnt. „Unsere Arbeiten zeigen ein mögliches Risiko, dass SARS-CoV aus zirkulierenden Viren in Fledermaus-Populationen wieder hervorbrechen kann“, stellten Menachery *et al.* [1] fest. Vier Jahre später

wurde eine neuartige schwere Lungenerkrankung (SARS-CoV-2) beschrieben, die von einem neuen Corona Virus (SARS-CoV-2) hervorgerufen wird [2]. SARS-Cov-2 ist ein RNA-Virus und bindet mittels seines Spike-Hüllproteins (S) an menschliche Zellen mit dem Angiotensin-Converting-Enzy-

me-2-Rezeptor (ACE2), dringt in sie ein und kann sich dort vermehren. Die Rezeptorbindungsdomäne (RBD) innerhalb des Spike-Proteins ist für die direkte Bindung an ACE2 verantwortlich [3]. Eine direkte Blockade der ACE2-RBD-Bindung kann die Infektion und somit die Vermehrung von SARS-CoV-2 verhindern. Für diese Art der Immuntherapie eignen sich besonders menschliche rekombinante Antikörper (*fully human antibodies*), da diese Molekülklasse zum einen identisch zu einem der natürlichen Abwehrmechanismen unseres Körpers gegen neue unbekannte Viren ist und zum anderen ihre pharmazeutischen Eigenschaften, insbesondere gute Verträglichkeit, gut bekannt sind. Auch ihre biotechnologische Herstellung und Logistik sind robust und seit Jahrzehnten bestens etabliert. Aktuell sind mehr als 90 Antikörper von der EMA und FDA zugelassen, die meisten für die Krebstherapie und Autoimmunkrankheiten. Antikörper gegen beliebige, auch vorher unbekannte Antigene können heute sehr schnell identifiziert werden,



▲ **Abb. 1:** Die Kristallstrukturanalyse der Bindung von COR-101 (grün) an SARS-CoV-2 (rot) zeigt, wie der Antikörper die Bindungsstelle des Virus-Spike-Proteins an menschliche Zellen sterisch komplett überdeckt und so blockiert. PDB-Datei mit den Strukturdaten: 7B30 (www.rcsb.org).

insbesondere aus einzelnen B-Zellen oder durch *in vitro*-Technologien, wie dem Antikörper-Phagendisplay [4].

Impfstoffe können COVID-19 nicht heilen

Ein Heilmittel zur Behandlung von COVID-19 wird auch nach dem Start der SARS-CoV-2-Impfungen weiterhin dringend benötigt. Die Impfungen können weder Erkrankte heilen noch in absehbarer Zeit alle Menschen davor schützen, weil dies eine mehrfache Immunisierung von wahrscheinlich mehr als der Hälfte der Menschen voraussetzt. Die Dauer der Wirksamkeit der Impfstoffe ist zudem noch unbekannt. Ebenso ist noch keinesfalls klar, wie gut der Impfstoff bei Älteren wirkt und bei Menschen, die aus medizinischen Gründen immunsupprimiert sind. Auch ist noch nicht vollständig gesichert, dass die Impfung die Transmission, also die Übertragung von Mensch zu Mensch, ausreichend effizient unterbindet, um die Pandemie zu stoppen. Unabhängig davon hängt viel davon ab, wieviel Personen überhaupt bereit sind, sich impfen zu lassen. Es wird deshalb in jedem Fall Jahre dauern, bis ein ausreichender Impfschutz in der gesamten Bevölkerung erreicht wird. In dieser Zeit ermöglichen Antikörperwirkstoffe nicht nur die Behandlung der Erkrankten, sondern auch den sofortigen prophylaktischen Schutz von Risikogruppen, oder eine vorbeugende Behandlung nachdem durch Kontaktverfolgung eine mögliche Ansteckung bekannt wurde.

Mittels Antikörper-Phagendisplay [4] konnten wir in der Vergangenheit bereits auch neutralisierende Antikörper gegen das Sudan-Ebola-Virus [5], das Westliche Pferde-Enzephalitis-Virus (WEEV, [6]) oder das Marburg-Virus [7] entwickeln. In der aktuellen Pandemie haben wir menschliche Antikörper gegen SARS-CoV-2 aus dem gesamten Antikörpergenrepertoire von B-Zellen von gesunden Spendern, aber auch genesenden COVID-19-Patienten mittels Antikörper-Phagendisplay gewonnen. Aus beiden Quellen wurden zahlreiche Antikörper erhalten, die die Bindung von Virus-RBD an ACE2 auf den Wirtszellen effizient blockieren und die Infektion der SARS-CoV-2-Viren verhindern [8, 9]. Einen Überblick über die Strategie gibt [10].

COR-101 schützt vor SARS-CoV-2 durch Blockierung der Infektion

Der Antikörper COR-101 (STE90-C11, [9]) wurde nach umfangreichen Tests aufgrund seiner optimalen Aktivität und Produkteigenschaften für die klinische Entwicklung ausgewählt. Er blockiert nicht nur die Bindung des Spike-Proteins an ACE2, sondern erkennt auch zahlreiche SARS-CoV-2 Mutanten. Die Struktur dieses besonderen Antikörpers und die Bindung an die RBD wurden mittels Röntgenkristallographie aufgeklärt. COR-101 blockiert großflächig genau die Stelle in der SARS-CoV-2-RBD, wo diese an ACE2 binden würde ([9], **Abb. 1**). Diese Eigenschaft könnte sich als vorteilhaft gegenüber Antikörpern erweisen, die Ende 2020 die Notfallzulassung in den USA bekommen haben. Ein weiterer Unterschied ist, dass der konstante Fc-Teil von COR-101 derart optimiert wurde, dass er nicht mehr das Immunsystem durch Bindung an Fc-Gamma Rezeptoren oder Komplement aktivieren kann. Damit wird die Gefahr einer möglichen zusätzlichen Entzündungsreaktion, die die Lunge schädigt, stark verringert. Im Hamstermodell reduzierte die Behandlung mit COR-101 den Virustiter in der Lunge nach drei Tagen im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe um mehr als 99 Prozent. Die Tiere verloren weit weniger Gewicht und wurden deutlich schneller gesund als die der Kontrollgruppe. COR-101 kann also das Virus im lebenden Organismus effizient neutralisieren und das Fortschreiten der Krankheit verhindern. Das verbesserte Design des Fc-Teils soll auch die Gefahr einer möglichen Antikörpervermittelten Verstärkung (*antibody dependent enhancement*, ADE) des Virus reduzieren. Aus diesem Grund wird COR-101 nicht nur zur Behandlung milder Erkrankungsverläufe, sondern auch zur Behandlung schwerer erkrankter Patienten erprobt. Hocheffiziente und schnelle Verfahren zur Herstellung von COR-101 wurden entwickelt und die Chargen nach Medikamentenstandards (GMP, *good manufacturing practice*) für die ersten klinischen Studien (NCT04674566 auf www.clinicaltrials.org) bereits im November fertiggestellt.

Danksagung

Besonders bedanken wir uns beim Land Niedersachsen und der Deutschen Herz-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

stiftung für die finanzielle Förderung. Diese Arbeit wäre ohne den außergewöhnlichen Einsatz der wissenschaftlichen und technischen Mitarbeiter der beteiligten Arbeitsgruppen und die fantastische Unterstützung zahlreicher Forscher, Ärzte und Patienten aus ganz Deutschland nicht möglich gewesen. Ihnen allen ist dieser Artikel gewidmet.

Literatur

- [1] Menachery VD, Yount BL, Debbink K et al. (2015) A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* 21:1508–1513
- [2] Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579:270–273
- [3] Wang Q, Zhang Y, Wu L et al. (2020) Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell* 181:894–904
- [4] Frenzel A, Kügler J, Helmsing S et al. (2017) Designing human antibodies by phage display. *Transfus Med Hemother* 44:312–318
- [5] Froude JW, Herbert AS, Pelat T. et al. (2018) Post-exposure protection in mice against sudan virus by a two antibody cocktail. *Viruses* 10:286
- [6] Burke CW, Froude JW, Miethe S et al. (2018) Human-like neutralizing antibodies protect mice from aerosol exposure with western equine encephalitis virus. *Viruses* 10:147
- [7] Froude JW, Pelat T, Miethe S. et al. (2017) Generation and characterization of protective antibodies to Marburg virus. *mAbs* 9:696–703
- [8] Bertoglio F, Meier D, Langreder N et al. (2020) SARS-CoV-2 neutralizing human recombinant antibodies selected from pre-pandemic healthy donors binding at RBD-ACE2 interface. *Nat Commun*, im Druck
- [9] Bertoglio F, Fühner V, Ruschig M et al. (2020) A SARS-CoV-2 neutralizing antibody selected from COVID-19 patients by phage display is binding to the ACE2-RBD interface and is tolerant to known RBD mutations. *Nat Commun*, im Druck, https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3754550
- [10] Dübel S, Hust M, Frenzel A et al. (2020) Rekombinante, vollständig humane Antikörper zur Behandlung akuter COVID-19. *BIOspektrum* 4:44–446

Funding note: Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.
Open Access: Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Stefan Dübel
 Technische Universität Braunschweig
 Abteilung Biotechnologie, Institut für Biochemie
 Biotechnologie und Bioinformatik
 Spielmannstraße 7
 D-38106 Braunschweig
biotech@tu-bs.de
www.tu-braunschweig.de/bbt/biotech/corat-corona-antibody-team

ARBEITSGRUPPE



CORAT (*Corona Antibody Team*) wurde von Stefan Dübel (TU Braunschweig) und seinem Kollegen Michael Hust zusammen mit Gundram Jung (Univ. Tübingen) und der YUMAB GmbH initiiert. Das Konsortium von mehr als 50 Wissenschaftlern und Ärzten aus akademischen Institutionen und der Industrie hat gemeinsam das COVID-19-Medikament COR-101 entwickelt, welches die CORAT Therapeutics GmbH nun klinisch testet. Das Bild zeigt, stellvertretend für das ganze Corona Antibody Team und die CORAT Therapeutics GmbH, die TAs, Doktoranden und Postdocs der TU Braunschweig, welche die extrem schnelle Entwicklung von COR-101 mit ermöglicht haben.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer