

6. Deutschsprachige Zusammenfassung

Mehr als 20 Jahre nach der Entdeckung des Erregers der zu der Immunschwächekrankheit AIDS führt, ist es trotz verstärkter internationaler Bemühungen nicht gelungen einen erfolgreichen Impfstoff gegen das HI-Virus zu entwickeln.

Die Aminosäuresequenz des transmembranen Hüllproteins gp41 von HIV-1 beinhaltet zwei Epitope die von den monoklonalen Antikörpern 2F5 und 4E10 erkannt werden. Diese beiden Antikörper wurden aus HIV-1 infizierten Patienten isoliert und zeigen ein subtypübergreifendes HIV-1 Neutralisationsspektrum. Bis zum heutigen Zeitpunkt ist es nicht gelungen Antikörper mit einer entsprechenden Spezifität durch aktive Immunisierung zu induzieren. Bedingt durch den hohen Konservierungsgrad der Aminosäuresequenz in verschiedenen HIV-1 Subtypen stellt das gp41 Protein ein viel versprechendes Ziel in der HIV-Impfstoffentwicklung dar.

In der vorliegenden Dissertationsarbeit ist die humorale Immunantwort gegen das transmembrane Hüllprotein p15E des γ -Retrovirus FeLV-A (Felines Leukämie Virus Subtyp A) in verschiedenen Spezies charakterisiert worden. Dabei konnten zwei immundominante Epitopregionen beschrieben werden (E1 und E2), die von virusneutralisierenden Antikörpern erkannt werden. Eine dieser Epitopregionen ist, ähnlich dem 2F5 und dem 4E10 Epitop in gp41 Protein, im C-terminalen Bereich des transmembranen Hüllproteins lokalisiert. Für das E2 Epitop von FeLV-A p15E konnte eine partielle Sequenzhomologie mit dem 4E10 Epitop nachgewiesen werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Immunisierung von Katzen mit FeLV-A p15E vor einer produktiven Infektion schützen kann und dass hier die Induktion einer protektiven Immunität nicht von einer sterilisierenden Immunität abhängig ist. Diese Arbeit ist die erste Dokumentation die den Schutz vor einer produktiven retroviralen Infektion durch Immunisierung mit dem entsprechenden transmembranen Hüllprotein zeigt.

Auf der Grundlage des erarbeiteten Modells der humoralen Immunantwort gegen das p15E Protein von FeLV-A wurden zwei Hybridkonstrukte exprimiert, die auf der Aminosäuresequenz des p15E Proteins basieren und eine C-terminale Aminosäuresequenz mit den Epitopen von 2F5 und 4E10 aus HIV-1 gp41 enthalten. Durch die Immunisierung von Ratten mit einem der beiden Konstrukte konnten HIV-1 neutralisierende Antikörper gegen den homologen Virustyp, sowohl als auch gegen Primärisolate induziert werden. Die Titer der HIV-1 neutralisierenden Antikörper entsprachen denen, die mit FeLV-A p15E in Ratten induziert werden konnten. Die Antikörper in den entsprechenden Immunseren erkannten Epitope in der gp41 Aminosäuresequenz, die entweder kurz vor, oder innerhalb der Epitope von 2F5 oder 4E10 lokalisiert waren. Bedingt durch die Tatsache, dass in der Vergangenheit weder durch Immunisierungen mit gp41-abgeleiteten Peptiden, noch mit gp41-Proteinen von HIV-1, neutralisierende Antikörper induziert werden konnten, kann davon ausgegangen werden, dass die Konformation des hier beschriebenen Hybridproteins dafür verantwortlich ist. Das hier beschriebene Hybridprotein könnte die Grundlage für einen effizienten HIV-1 Impfstoff darstellen.