

## Summary

Broadly HIV-1 neutralizing antibodies (bNAbs) have been demonstrated to safely suppress viremia in humans and represent a novel approach for effective HIV-1 immunotherapy. Since infusions of single bNAbs drive the emergence of resistant viral strains, antibody combinations and/or novel bNAbs are critically required to effectively restrict pathways of HIV-1 escape. Here we report the isolation of antibody 1-18, a novel immunoglobulin G heavy chain variable gene ( $V_H$ ) 1-46 derived CD4 binding site (CD4bs) antibody that exceeds the potency and breadth of classical  $V_H$ 1-46 and  $V_H$ 1-2 derived CD4bs bNAbs. 1-18 was identified in an elite neutralizer who ranked among the top 1% of 2274 HIV-1 infected patients. Tested on a 119-virus panel, bNAb 1-18 showed to be exceptionally broad and potent with a coverage of 97% of all tested strains and a geometric mean 50% inhibitory concentration ( $IC_{50}$ ) of 0.048  $\mu$ g/ml. Interestingly, 1-18 monotherapy results in full suppression of viremia in HIV-1<sub>YU2</sub>-infected humanized mice. Moreover, 1-18 neutralized typical VRC01-class HIV-1 escape mutants *in vitro* and suppressed viremia in HIV-1<sub>YU2</sub>-infected mice harboring viral variants with VRC01-class escape due to a pretreatment with the CD4bs bNAbs VRC01 and/or 3BNC117.

In conclusion, the ability of 1-18 to restrict pathways of HIV-1 escape and to overcome VRC01-class escape mutations provides a new option to effectively prevent and treat HIV-1 infection.

## Zusammenfassung

Breit neutralisierende anti-HIV-1 Antikörper (bNAbs) haben sich in klinischen Studien als sicher erwiesen und es hat sich gezeigt, dass sie die Viruslast in HIV-1-infizierten Patienten temporär senken können. Daher sind sie ein neuer, vielversprechender Ansatz zur Immuntherapie von HIV-1. Die Gabe von einzelnen bNAbs führte jedoch *in vivo* sowie in den ersten klinischen Studien zu einer raschen Entwicklung von Resistenzen. Um die Entwicklung von HIV-1 Fluchtmutationen zu vermeiden, werden daher Kombinationen von Antikörpern oder neue bNAbs benötigt. Wir beschreiben hier die Entdeckung von 1-18, einem neuen CD4-bindungsstellen (CD4bs) bNAbs. Der Antikörper 1-18 stammt vom V-Gensegment ( $V_H$ )1-46 ab und ist breiter und potenter neutralisierend als bisher bekannte  $V_H$ 1-46 und  $V_H$ 1-2 bNAbs. 1-18 wurde aus einem "Elite Neutralizer" identifiziert, dessen Serumneutralisation zu den besten 1% aus 2274 getesteten HIV-1 infizierten Patienten gehört. Gegen ein Panel aus 119-pseudoviren konnte 1-18 97% der getesteten Viren neutralisieren mit einer 50%igen inhibitorischen Konzentration ( $IC_{50}$ ) im geometrischen Mittel von 0,048  $\mu\text{g/ml}$ . Eine 1-18 Monotherapie von HIV-1<sub>YU2</sub>-infizierten Mäusen zeigte eine Verminderung der Viruslast ohne der Entwicklung von Resistenzen. Zudem konnte 1-18 *in vitro* HIV-1 Stämme neutralisieren welche Fluchtmutationen besaßen, die typisch für die Antikörper der VRC01-Klasse sind. Eine 1-18 Therapie von HIV-1<sub>YU2</sub>-infizierten Mäusen, welche bereits mit VRC01 und/oder 3BNC117 vorbehandelt waren, führte erneut zu einer Reduktion der Viruslast in diesen Mäusen. Zusammenfassend ist 1-18 durch seine Fähigkeit virale Fluchtmutationen zu verhindern sowie Viren mit VRC01-Klassen Fluchtmutationen neutralisieren zu können, eine vielversprechende Option für zukünftige Präventions- und Behandlungsstrategien gegen HIV-1 Infektionen.