

Entwicklung eines Impfstoffs gegen α -Synuclein

Immunisierung gegen Parkinson möglich?

Fragestellung: Ist es möglich, einen Impfstoff gegen α -Synuclein zu entwickeln?

Hintergrund: Die Parkinson-Krankheit (PD) ist histopathologisch durch eine zytoplasmatische Proteinakkumulation in der Substantia nigra gekennzeichnet, insbesondere durch neurofibrilläre α -Synuclein-Aggregate. Unter noch nicht vollständig bekannten Bedingungen erfährt das physiologisch 14 Kilodalton „nativ entfaltete“ intraneuronale Protein Konformationsänderungen zu einer hoch organisierten β -Faltblattstruktur, die sich in unlöslichen zytotoxischen Spezies, den Lewy-Körpern, anreichert. Nach Immunisierung mit humanem α -Synuclein konnten positive Effekte auf den Aggregatabbau durch C-terminal-gerichtete Antikörper nachgewiesen werden.

Patienten und Methodik: In dieser Studie werden die Ergebnisse mit einem neuen Ansatz zur aktiven Immunisierung gegen α -Synuclein vorgestellt. Als antigene Verbindungen werden „Affitope“ verwendet, kurze Peptide, die α -Synuclein-Epitope nachahmen (Mimotope). Diese Strukturen unterscheiden sich von der nativen α -Synuclein-Aminosäuresequenz und sind dem

menschlichen Immunsystem fremd. Aufgrund ihrer Länge von etwa acht Aminosäuren sind die Mimotope kurz genug, um keine T-Zellen zu aktivieren, aber lang genug, um auf dem Haupthistokompatibilitätskomplex der antigenpräsentierenden Zellen prä-

Volc D, Poewe W, Kutzelnigg A et al. Safety and immunogenicity of the α -synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase 1 trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 591–600

sentiert zu werden. Das Affitop PD01A imitiert ein natives C-terminales Epitop, das T-Helferzellen aktivieren kann, ein entscheidender Schritt zur Induktion einer IgG-Antwort.

Ergebnisse: Für die Phase-I-Studien wurden 24 Patienten rekrutiert und über einen Zeitraum von 52 Wochen (mit einem weiteren Follow-up von 39 Wochen) beobachtet. Die Studienteilnehmer erhielten zu Beginn vier subkutane Injektionen mit einer Dosis von entweder 15 μ g oder 75 μ g. Nach einem Zeitraum von 24 Wochen erfolgte eine Boosterimpfung mit 15 μ g oder 75 μ g und nach einem Zeitraum von 52 Wochen erhielten alle in der Studie verbliebenen Patienten eine Boosterimpfung mit 75 μ g. Die aktive Immunisierung mit PD01A führte zu einer positiven Antikörpertiterantwort im Mittel in der Gruppe der 15- μ g-Dosierung von 1:46 zu Beginn der Studie auf 1:3580, in der Gruppe der 75- μ g-Dosierung von 1:76 auf 1:2462 in Woche 12. Die Titer fielen nach zwei Jahren wieder auf ihren Basiswert ab, konnten jedoch nach einer Auffrischimpfung signifikant reaktiviert werden. Die aktive Immunisierung mit der höheren PD01A-Dosis resultierte zudem in einer Verringerung der Konzentration von α -Synuclein-Oligomeren im Liquor. Dies kann als Zeichen einer In-vivo-Zielmolekülbindung interpretiert werden. Die Impfung mit PDA01 wurde als gut verträglich und sicher beschrieben.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Phase-I-Studie legen nahe, dass die Immunisierung mit PD01A eine vielversprechende Strategie für die langfristige Behandlung der Parkinson-Krankheit sein könnte und rechtfertigen den Beginn der klinischen Phase II.

– Kommentar von Richard Dodel, Essen

Ein spannender und vielversprechender Ansatz

Eine ähnliche Studie an Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom mit PD01A und PD03A ist gerade in *Movement Disorders* veröffentlicht worden [1]. In der mit PD01A behandelten Gruppe wurden anhaltende IgG-Antikörpertiter beobachtet, die eine Reaktivität für das α -Synuclein-Zielepitop zeigten. Die Titer und die Antikörperrespondderate (58 %) waren in der mit PD03A behandelten Gruppe etwas niedriger. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sowohl PD01A als auch PD03A sicher und gut verträglich waren. Grundsätzlich ist die Frage zu stellen, ob das „Abräumen“ von mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziierten Proteinen einen krankheitsmodifizierenden Ansatz darstellt. Bei der Alzheimer-Demenz konnten mittels der Immunisierung die Amyloidplaques zwar deutlich entfernt werden, jedoch konnte bisher nicht zwingend ein Effekt auf die kognitive Entwicklung nachgewiesen werden.

Die Studie steht in einer Reihe von weiteren aktiven und passiven Immunisierungsstudien gegen unterschiedliche Epitope des α -Synucleins, unterschiedlichen Antikörpertypen, die von

verschiedenen Firmen entwickelt werden und sich gegenwärtig alle in den Phasen I und II befinden. Es ist ein spannender Ansatz, der weiterverfolgt werden sollte und sicherlich eine Phase-II-Studie rechtfertigt.

Referenz

1. Meissner WG et al. *Mov Disord* 2020; 35: 1957–65



Prof. Dr. med. Richard Dodel, Essen

Lehrstuhl für Geriatrie, Universität Duisburg-Essen, Geriatrie-Zentrum Haus Berge, Katholische Kliniken Essen
E-Mail: richard.dodel@uk-essen.de