

Antikörper gegen alpha-Synuclein Parkinson-Impfstoff in Phase-1

Seit Jahren ist die medizinische Forschung auf der Suche nach neuen, wirksamen Therapieansätzen gegen Morbus Parkinson. Als neues, vielversprechendes Angriffsziel hat sich in den letzten Jahren das Protein alpha-Synuclein herauskristallisiert, nachdem klar wurde, dass dieses sich in fehlgefalteter und aggregierter Form in den für M. Parkinson typischen Lewy-Körperchen ablagert und so den Untergang Dopamin produzierender Zellen in der Substantia nigra verursacht. Ein neu entwickelter Impfstoff (PD01A) soll nun die Ablagerung aggregierter alpha-Synuclein-Moleküle im Gehirn von Parkinson-Patienten verhindern. Das Konzept könnte funktionieren.

Zur Sicherheit und Verträglichkeit verschiedener Antikörper gegen alpha-Synuclein wurden inzwischen bereits einige Studien durchgeführt. Dabei zeigte sich jeweils, dass die passive Immuntherapie ungebundenes alpha-Synuclein im Serum dosisabhängig verringerte. Ein anderes For-

schungskonzept setzte dagegen auf eine aktive Immunisierung und entwickelte mit PD01A ein aus acht Aminosäuren bestehendes Antigen, das im Gehirn parkinsonkranker Patienten die Bildung spezifischer Antikörper gegen alpha-Synucleinaggregate induzieren sollte.

PD01A fördert die Antikörperbildung

In der im Lancet Neurology aktuell publizierten randomisierten, kontrollierten, monozentrisch durchgeführten Phase-1-Studie ging es zunächst um die Sicherheit und Verträglichkeit des Impfstoffs PD01A, in zweiter Linie aber auch darum, ob eine Immunisierung damit überhaupt zur Ausbildung spezifischer Antikörper gegen alpha-Synucleinaggregate führen würde (1).

In die Studie eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten, die sich erst im Frühstadium der Erkrankung befanden; sie waren im Mittel 55 Jahre alt. Der Impfstoff wurde in zwei verschiedenen Dosierungen (15 µg und 75 µg) an zwei Patientengruppen (n=12) verabreicht. Geimpft wurden alle diese Patienten jeweils 4-mal in monatlichem Abstand, gefolgt von einem Beobachtungszeitraum von 3,5 Jahren. Es zeigte sich, dass der Antikör-

per titer in der mit 15 µg geimpften Patientengruppe von 1:46 zu Studienbeginn auf 1:3580 nach 12 Wochen anstieg; in der mit 75µg behandelten Gruppe erhöhten sie sich von 1:76 auf 1:2462 im gleichen Zeitraum. Innerhalb von zwei Jahren fielen die Titer wieder auf ihren Ausgangswert zurück, konnten jedoch nach einer Auffrischung ab Woche 116 rasch wieder auf Werte von etwa 1:20218 reaktiviert werden. Insgesamt erwies sich die wiederholte Immunisierung für die Patienten als sicher und weitgehend gut verträglich. Darüber hinaus schien es, dass die höhere Impfdosis im Liquor eine deutlich verringerte Konzentration der toxischen alpha-Synuclein-Aggregate bewirken könnte.

Weitere Studien sind in Vorbereitung, um die bisher vielversprechenden Ergebnisse der Impfung zu bestätigen und ihren Einfluss auf den Krankheitsverlauf sowie ihre klinische Wirksamkeit zu untersuchen.

CR

Literatur:

1. Volc D, Poewe W, Kutzelnigg A, Lührs P et al.: Safety and immunogenicity of the α -synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomized, single-blinded, phase 1 trial. Lancet Neurol 2020; 19(7): 591–600. Doi: 10.1016/S1474-4422(20)30136-8.