

Auf dem Weg zu einer Impfung gegen Alzheimer?

R. Dodel¹

¹ Neurologische Klinik, Philipps-Universität Marburg

„We make Alzheimer's history“ war das Leitthema mit dem die Firma ELAN im Jahre 2002 auf der International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders in Stockholm für eine aktive Immunisierung bei Patienten mit Demenz vom Alzheimerstyp auftrat. Kurz zuvor war von der Gruppe um Darryl Schenk gezeigt worden, dass eine aktive Immunisierung gegen A β ₁₋₄₂ zu einer Reduktion der Plaqueablagerung in einem transgenen Mausmodell führte [12]. Basierend auf diesen Untersuchungen war eine aktive Immunisierungsstudie am Menschen mit AN-1792 und QS-21 als Immunstimulans initiiert worden, die aufgrund von schweren Nebenwirkungen bei den Patienten vorzeitig abgebrochen werden musste [11]. Trotz der initialen Rückschläge bei dem innovativen Behandlungsansatz sind inzwischen mehr als 20 passive und aktive Immunisierungsansätze entwickelt worden und werden in klinischen Studien getestet. Unterschiedliche Ansätze werden in den Immunisierungsstudien verfolgt.

1. Passive Immunisierung. Bei der passiven Immunisierung werden entweder humanisierte oder humane monoklonale Antikörper eingesetzt, Teile von A β -erkennenden Antikörpern oder Nanokörperchen. Kürzlich ist auch die Gabe von Immunglobulinen untersucht worden [2].

Der wohl gängigste Ansatz bei einer passiven Immunisierung ist die Generierung von „humanisierten“ Antikörpern, die ursprünglich auf Maus-Antikörpern beruhen. Mittels molekularbiologischer Verfahren werden die im konstanten Teil der Antikörper befindlichen murinen Sequenzen entfernt und durch humane Sequenzen ersetzt. Der so generierte monoklonale Antikörper wird als „humanisierter monoklonaler Antikörper“ bezeichnet. Diese Ansätze sind z.B. für Solenazumab (Lilly); Ponemazumab (Pfizer); Bapineuzumab (Wyeth) verwendet worden. Vollständig humane Antikörper können neuerdings auch mittels Bacteriophage Display oder transgenen Kaninchen generiert werden [6]. Diese Ansätze sind von AstraZeneca (AZD3102) und Roche/Morphosys (UuCal) verfolgt worden. Inwiefern hier die Zuckerseitenketten auch menschlichen Antikörpern entsprechen, ist nicht ausreichend untersucht. Fragmente von Antikörpern (z.B. single chain variable fragment) sind in verschiedenen präklinischen Studien untersucht worden [10, 13]. Eine neue Entwicklung stellen die Nanokörperchen dar [7, 9]. Hierbei handelt es sich um Antikörper, die von der Familie der Kameliden (z.B. Lama) oder Knorpelfischen generiert werden und sich in ihrem Aufbau von menschlichen Antikörpern unterscheiden; es sind Einzeldomänenantikörper, die aus einer einzelnen, monomeren variablen Domäne eines Antikörpers bestehen. Sie sind mit einer Molekülmasse von etwa 12–15 kDa die kleinsten Antikörperfragmente, die zur Antigenerkennung befähigt sind und können im Gegensatz zu herkömmlichen Antikörpern ihr Antigen nur mit einer Kette binden. Vorteile sind eine bessere Löslichkeit, eine hohe Hitzebeständigkeit

und eine größere Stabilität. Zudem können spezifische Nanokörper die Bluthirnschranke leichter überwinden. Fortgeschrittene klinische Studien stehen hier noch nicht zur Verfügung. Bei den Immunglobulinen handelt es sich um kommerziell erhältliche IgG-Fraktionen, die aus einem Pool von > 5000 Spendern gewonnen werden. In einer kürzlich publizierten Phase-II-Studie und in einer abgeschlossenen Phase-III-Studie ist die Gabe von Immunglobulinen bei Patienten mit leichter bis moderater Krankheit untersucht worden [1, 5].

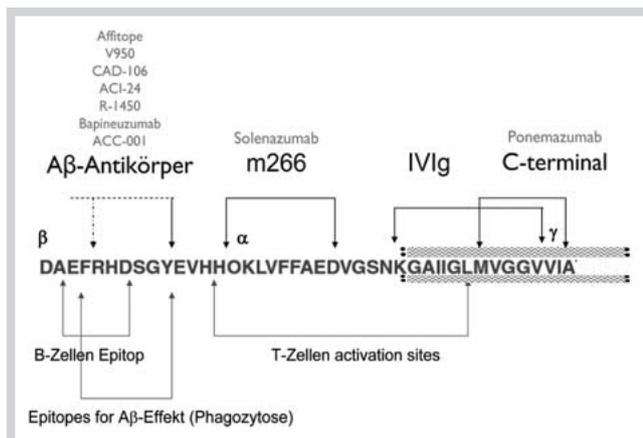
2. Aktive Immunisierung. Bei der aktiven Immunisierung werden unterschiedliche Ansätze betreffend das Antigen, das Adjuvans und die Applikationsweise untersucht. Insbesondere das Adjuvans scheint besonders kritisch zu sein, da man annimmt, dass die autoimmune Reaktion in der aktiven Immunisierungsstudie AN-1792 durch das Immunstimulans (QS-21) und β -Amyloid und deren Interaktion für die TH1-Reaktion bedingt wurde. Dies konnte in Tierversuchen bestätigt werden [3]. Derzeit werden andere Adjuvantien in Studien getestet, wie z.B. CRM19 (ACC001), Qb viruslike particle (CAD-106) und Iscomatrix (V-950). Welches Antigen bzw. welche Epitopsequenz gewählt werden soll, ist weiterhin in der Diskussion. Bei den gegen den N-terminus des A β gerichteten Immunisierungsansätzen, die bisher getestet wurden, konnte in den Gehirnen von Alzheimer-Patienten im Vergleich zu Kontrollen eine deutlich reduzierte Amyloid-Last nachgewiesen werden, allerdings hatte diese Abnahme keinen Einfluss auf die Kognition [8]. Die modifizierte Amyloid-Hypothese sieht als primäres toxisches Agens die oligomeren Vorstufen des A β . Hierauf zielen verschiedene Ansätze ab, jedoch konnte noch nicht der Beweis erbracht werden, dass durch das „Abfangen“ der Oligomeren des A β eine Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit beim Menschen erreicht werden kann. Verschiedene Ansätze verfolgen diesen Ansatz (z.B. Affitope).

Schließlich ergeben sich noch eine Reihe von Fragen, die bisher noch nicht gelöst sind.

- ▶ Welches Target ist das beste Ziel für eine Immunisierung, unabhängig davon, ob eine passive oder aktive Immunisierungsstrategie gewählt wird.
- ▶ Bei Ansätzen, die auf der Amyloid-Hypothese aufbauen, stellt sich weiter die Frage, ob Oligomere, Fibrillen oder in Plaques abgelagerte A β die zentrale Rolle spielen. Entsprechend den Ergebnissen aus den histopathologischen Studien der AN-1792-Studie scheint eine Plaque-Reduktion keinen wesentlichen Effekt auf den Parameter Kognition zu haben.
- ▶ Welches Ziel-Epitop auf dem β -Amyloid wäre am sinnvollsten (N-terminal, midterminal, C-terminal; s. Abb. 1)?
- ▶ Weiter bleibt die Frage bestehen: Muss der Antikörper die Blut-Hirnschranke überwinden, um seine Aufgaben zu erfüllen oder würde auch ein peripher verabreichter Antikörper („peripheral sink hypothesis“) seine Aufgaben erfüllen können [2]. Es konnte gezeigt werden, dass ein in der transgenen PDAPP-Maus verabreichter Antikörper zu einem Shift des A β von einem zentralen Pool (Gehirn) in die Peripherie (Blut) führen kann [4].

Tab. 1 Aktive und passive Immunisierungsansätze basierend auf der Amyloid-Hypothese.

Substanz	Therapieansatz	Sequenz/Epitop	Stand der Entwicklung	Firma
ACC-001	aktive Immunisierung	AA1 – 6	Phase II	Elan Pharmaceuticals
CAD-106	aktive Immunisierung	AA1 – 6	Phase II	Novartis
ACI-24	aktive Immunisierung	AA1 – 15	Phase I/II	AC Immune/Bayer Schering
UB-311	aktive Immunisierung	AA1 – 14	Phase I	United Biomedical
V950	aktive Immunisierung	–	Phase I	Merck
Affitope AD-01/ AD-02	aktive Immunisierung	Peptide mit 6 Aminosäuren (N-Terminal)	Phase I/II	Affiris
Bapineuzumab	passive Immunisierung	AA1 – 5	Entwicklung beendet	Wyeth & Elan Pharmaceuticals
GSK933776A	passive Immunisierung	N-Terminus	Entwicklung beendet	GlaxoSmithKline
Solenazumab LY2062430	passive Immunisierung	AA16 – 24	Phase III beendet	Eli Lilly
Ponemazumab PF-04360365/RN-1219	passive Immunisierung	AA33 – 40	Entwicklung beendet	Pfizer & Rinat Neuroscience
Gantenerumab (R1450)	passive Immunisierung	N-terminal (AA3-12) und midterminal (AA18 – 27)	Phase III	Hoffmann-LaRoche & MorphoSys
MABT-5102A	passive Immunisierung	AA12 – 23	Phase II	Genentech/AC Immune
BAN-2401	passive Immunisierung	A β Protofibrillen	Phase II	Eisai
Immunglobuline	passive Immunisierung	Mid/endterminal	Phase III beendet	Weill Medical College, Cornell University & Baxter BioScience & NIH

**Abb. 1** Epitope des β -Amyloid durch passive und aktive Immunisierungsansätze.

- Ist eine hohe Menge des A β im Gehirn bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit abzubauen oder würden wenige mg ausreichen? Nach heutigen Erkenntnissen befinden sich zwischen 30 mg und 175 mg A β im Gehirn von Patienten mit AD. Somit wäre zu klären, wieviel A β denn im Gehirn entfernt werden müsste, um eine sinnvolle Wirkung für die Kognition zu bedingen.
- Muss dieser Abbau kontinuierlich stattfinden oder würde auch eine Behandlung für mehrere Wochen ausreichend sein?

Trotz der vielen noch ungelösten Fragen und Probleme einer Immunisierung gegen körpereigene Proteinstrukturen sind bereits eine Vielzahl von Immunisierungsansätzen initiiert worden, die in **Tab. 1** zusammengestellt sind. Wie Brody und Holtzman [2] ausführen, sind in der klinischen Tumorforschung von der präklinischen Entwicklung bis zur ersten

Anwendung eines Antikörpers in der Klinik annähernd 20 Jahre vergangen. Wahrscheinlich müssen wir uns für die Alzheimer-Krankheit auf einen ähnlich langen Entwicklungsweg für einen Immunisierungsansatz einstellen.

Interessenkonflikt: Der Autor hat entsprechend den ICMJE-Kriterien alle potentiellen Interessenkonflikte offengelegt.

Literatur

- 1 Baxter. Baxter, Press Release May 2013. 2013. http://www.baxter.com/press_room/press_releases/2013/05_07_13_gap_study.html
- 2 Brody DL, Holtzman DM. Active and passive immunotherapy for neurodegenerative disorders. *Annu Rev Neurosci* 2008; 31: 175 – 193
- 3 Cribbs DH, Ghochikyan A, Vasilevko V, Tran M, Petrushina I, Sadzikava N, Babikyan D, Kessler P, Kieber-Emmons T, Cotman CW, Agadjanyan MG. Adjuvant-dependent modulation of Th1 and Th2 responses to immunization with beta-amyloid. *Int Immunol* 2003; 15: 505 – 514
- 4 DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Dodart JC, Paul SM, Holtzman DM. Peripheral anti-A beta antibody alters CNS and plasma A beta clearance and decreases brain A beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 8850 – 8855
- 5 Dodel R, Rominger A, Bartenstein P, Barkhof F, Blennow K, Forster S, Winter Y, Bach JP, Popp J, Alferink J, Wiltfang J, Buerger K, Otto M, Antuono P, Jacoby M, Richter R, Stevens J, Melamed I, Goldstein J, Haag S, Wietek S, Farlow M, Jessen F. Intravenous immunoglobulin for treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 233 – 243
- 6 Frenzel A, Hust M, Schirrmann T. Expression of recombinant antibodies. *Front Immunol* 2013; 4: 217
- 7 Hassanzadeh-Ghassabeh G, Devoogdt N, De Pauw P, Vincke C, Muyldermans S. Nanobodies and their potential applications. *Nanomedicine (Lond)* 2013; 8: 1013 – 1026
- 8 Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JA. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372: 216 – 223
- 9 Lafaye P, Achour I, England P, Duyckaerts C, Rougeon F. Single-domain antibodies recognize selectively small oligomeric forms of amyloid beta, prevent Abeta-induced neurotoxicity and inhibit fibril formation. *Mol Immunol* 2009; 46: 695 – 704

- 10 Levites Y, Smithson LA, Price RW, Dakin RS, Yuan B, Sierks MR, Kim J, McGowan E, Reed DK, Rosenberry TL, Das P, Golde TE. Insights into the mechanisms of action of anti-Abeta antibodies in Alzheimer's disease mouse models. *FASEB J* 2006; 20: 2576–2578
- 11 Schenk D. Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 824–828
- 12 Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Liao Z, Lieberburg I, Motter R, Mutter L, Soriano F, Shopp G, Vasquez N, Vandever C, Walker S, Wogulis M, Yednock T, Games D, Seubert P. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173–177
- 13 Tamura Y, Hamajima K, Matsui K, Yanoma S, Narita M, Tajima N, Xin KQ, Klinman D, Okuda K. The F(ab)'₂ fragment of an Abeta-specific monoclonal antibody reduces Abeta deposits in the brain. *Neurobiol Dis* 2005; 20: 541–549

Bibliografie**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1346715>

Drug Res 2013; 63, Suppl. 1: S18–S20

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·

ISSN 2194-9379