

# Tau-frisch aus der Schweiz

Das Alzheimer-Gebiet ist nur von BigPharma besetzt? Nein, seit 2003 kämpft eine kleine Schweizer Biotech-Firma gegen eine der größten Herausforderungen einer alternden Gesellschaft. Ein aktuelles, positives Studienergebnis mit einem Tau-Antikörper und der Einstieg der Gebrüder Strüngmann sowie des MIG-Fonds zum Alt-Investor Dietmar Hopp lassen die Szene aufhorchen.



**Prof. Dr. Andrea Pfeifer**  
CEO AC immune SA

**BTJB\_ Frau Prof. Pfeifer, steigen wir mit der aktuellen Studie ein, was ist das Bemerkenswerte daran?**

**Pfeifer\_**Die Top-Line-Ergebnisse der klinischen Phase II-Studie mit Semorinemab sind insofern bemerkenswert, als wir zum ersten Mal eine therapeutische Wirkung einer monoklonalen Anti-Tau-Antikörpertherapie sehen. Wir freuen uns auch über die Tatsache, dass dies das erste Mal ist, dass ein monoklonaler Antikörper einen therapeutischen Einfluss auf die Kognition bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit hat.

**BTJB\_ Welche Targets sind für Sie die relevanten bei der Therapeutikaentwicklung gegen Alzheimer?**

**Pfeifer\_**In jeder Alzheimer-Erkrankung spielt das Amyloid- $\beta$  eine entscheidende Rolle. Mit Tau haben wir aber eine Möglichkeit gefunden, den Schutz der Nervenzellen vor der Selbstzerstörung zu verbessern, mit einer Vakzinierung könnten wir diesen Selbstschutz dauerhaft installieren.

**BTJB\_ Warum hat bisher kein Ansatz wirklich Fortschritte gebracht?**

**Pfeifer\_** Viele Studien sind gescheitert, weil die sogenannte sporadische Patientenpopulation so heterogen ist. Zudem ist es nicht trivial, einen Antikörper ins Gehirn zu bekommen, und dabei auch noch in der heterogenen Patientengruppe die richtige und wirksame Dosierung zu treffen. Hier haben wir vor Jahren eine sehr homogene genetisch bedingt Alzheimer-gefährdete Population in Kolumbien aufgespürt, die wir nun über acht Jahre in einer klinischen Studie verfolgen. Diese Resultate, die wir nächstes Jahr bekommen werden, zeigen vielleicht erstmals überhaupt eine Prävention der Alzheimer-Erkrankung mit einem Anti-Amyloid-Antikörper – und hoffentlich können wir auch positive Effekte sehen.

### **BTJB\_ Was lässt Sie bei Amyloid- $\beta$ so sicher sein?**

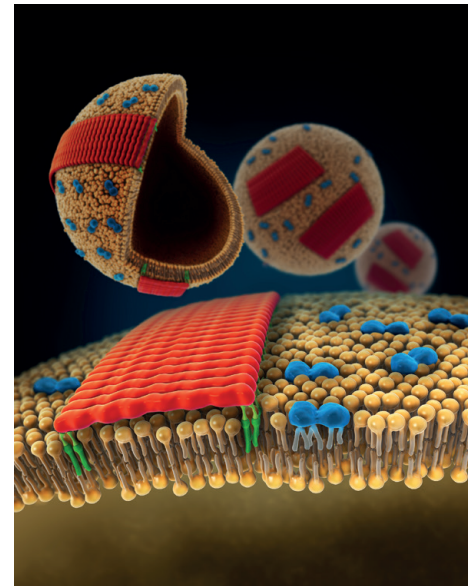
**Pfeifer\_** Einige Genmuster-Untersuchungen haben uns in den letzten Jahren zum Nachdenken gebracht, und man meinte, dass viele andere Faktoren bei Alzheimer entscheidend seien. Davon rückte man nun wieder ab, und auch die Untersuchung der vom Down-Syndrom geplagten Mitbürger zeigten, dass durch die chromosomale Erhöhung der Konzentration des Amyloid-Precursor-Proteins (APP), Down-Syndrom-Träger ab einem Alter über 40 Jahren alle auch Alzheimer entwickeln. Nur die wenigen (eine Handvoll) Träger einer Mutation in APP bleiben von diesem Schicksal verschont.

### **Tk: Sind nicht die Funktionsweisen von A- $\beta$ , Tau und vielen anderen ins Spiel gebrachten pathologischen Proteinen immer noch zu wenig verstanden, um schon mit einer Therapie ansetzen zu wollen?**

**Pfeifer\_** Ich wäre vorsichtig, ob man schon alle Funktionen kennt, gerade bei Amyloid- $\beta$ . Bei Tau denke ich, ist das Wissen gefestigt, dort ist besser charakterisiert, dass dieses Protein im axonalen Transport involviert und damit für die „Versorgung“ des Axons lebensnotwendig ist. Wenn Tau phosphoryliert und damit pathologisch wird, funktioniert dieser Transport nicht mehr und die Zellen sterben. Bei Alpha-Synuklein weiß man relativ gut Bescheid, bei TDP-43 ist man eher noch am Anfang des Verständnis. Warum aber ein Amyloid- $\beta$  oder Tau von der gesunden Form in ihre pathologische Form wechseln, was hier der Auslöser ist, weiß man nicht und trifft auf viele Spekulationen und Hypothesen.

### **BTJB\_ Wie sehen Sie den aktuellen Stand der Therapeutika-Entwicklungen in den Hauptfeldern Amyloid- $\beta$ und Tau?**

**Pfeifer\_** Seit etwa zwei Jahren haben wir hier echte Durchbrüche erreicht, die man nun in einigen klinischen Studien erkennen kann. So ist die Phase II-Studie von Eli Lilly mit Donanemab, einem Antikörper, der auf eine modifizierte Form des  $\beta$ -Amyloids (pyroglutamate-A  $\beta$ ) zielt, im Frühsommer auch deswegen zu positiven Ergebnissen gekommen, weil die Auswahl der Studienteilnehmer anhand von kognitiven Tests und Bildgebungsdaten zur Amyloid- und Tau-Darstellung erfolgte. Und in aller Bescheidenheit auch unsere



AC Immune entwickelt Impfstoffe und Antikörper mithilfe der SupraAntigen-Plattform®. Hierbei dienen Liposome als Träger, um Adjuvans (in blau) und Antigene (in rot) kontrolliert zu verabreichen. Diese Peptide werden an der Lipidoberfläche verankert und ahmen die angestrebte pathologische Form des Proteins nach.

aktuellen Semorinemab-Studienergebnisse zeigen nun überhaupt einmal auch eine Wirksamkeit.

**BTJB\_ Ist die Charakterisierung der Patientenpopulation besser geworden, sind schon valide Biomarker für ein Patientenscreening oder gar eine Stratifizierung vorhanden?**

**Pfeifer\_** Sie treffen da einen Punkt; die Problematik ist noch immer die Heterogenität der „sporadischen Alzheimererkrankungen“, die Biomarker sind da weiterhin ganz wichtig, sonst kommen wir gar nicht zu einer personalisierten Medizin in diesem Bereich. Aber in einigen Jahren haben wir das, da bin ich mir sicher. Und es wird auch eine valide Frühdiagnostik geben – und dann hoffentlich eben auch eine wirksame Therapie, die früh ansetzt, wie unsere Vakzinierungsstrategie.

**BTJB\_ Während die meisten mit diversen Antikörpern ins Feld gegen Alzheimer ziehen, verfolgt AC immune die Strategie einer Impfung, warum?**

**Pfeifer\_** Die Nervenzellen sind nicht ersetzbar, und darum ist der „Schutz der Zellen“ so wichtig – wenn man da zu spät kommt, kann der Schaden nicht mehr rückgängig gemacht werden. Wir haben nun mit einer Studie in Kolumbien eine Population im Blick seit 2013, die eine genetische Prädisposition für Alzheimer hat. Das war seinerzeit die erste Präventionsstudie weltweit. Fünf Jahre erhalten die Patienten eine Amyloid- $\beta$ -Monotherapie. Mit der Durchführung und dem Monitoring sind wir nun bald neun Jahre beschäftigt und erwarten 2022 die Ergebnisse.

**BTJB\_ Welche Mutation ist das und wie wirkt sich diese aus?**

**Pfeifer\_** Das ist eine Presenilin-1-Mutation\*. Der Vorläufer des Amyloidproteins (APP) wird dadurch erhöht und man hat den gleichen Phänotyp wie man ihn bei Down-Syndrom sieht. Dort ist durch das zusätzliche Chromosom 21 das APP selbst erhöht – und alle entwickeln frühzeitig mit ungefähr 40 Jahren Alzheimer. Das hat man früher gar nicht gesehen, weil die Down-Syndrom-Betroffenen damals schon in jüngeren Jahren verstorben sind. Hier kommt also auch eine Welle auf uns zu. Wenn wir hier aber mit der Vakzine ansetzen können und das Erfolg hat, bekommen wir auf einen Schlag für viele Personen eine ganz neue Perspektive.

**BTJB\_ Ist es so einfach: Wenn Amyloid- $\beta$  hoch ist, bekommt man Alzheimer?**

**Pfeifer\_** Ja, es setzt sich jetzt immer mehr durch, dass eine hohe Konzentration von Amyloid- $\beta$  eben ganz charakteristisch für Alzheimer ist. Dies kann biologisch auf verschiedenen Wegen passieren. Ganz spannend sind in diesem Zusammenhang drei Down-Syndrom-Betroffene (weltweit), die kein Alzheimer

Morphomere® (blau) sind konformations-spezifische kleine Moleküle, die speziell für die Erkennung pathologischer, fehlgefalteter Proteinformen (grün ein Amyloid Beta-Sheet) entwickelt wurden. Sie besitzen eine gute Gehirnpenetration und können ebenfalls in Zellen eindringen, um intrazelluläre Ablagerungen von aggregierten Proteinen zu erreichen. Somit sind Morphomere® optimal für eine Anwendung im zentralen Nervensystem.

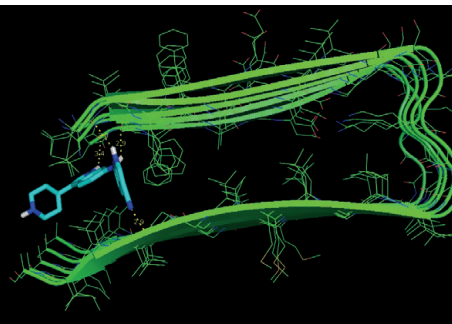


Abb.: AC immune SA

haben und bekommen. Sie tragen eine Mutation im Vorläuferprotein APP, es kann nicht zu Amyloid- $\beta$  umgewandelt werden – damit entsteht auch nicht die pathologische Form und die Krankheit findet nicht statt. Warum die vielen klinischen Studien und Ansätze gegen Amyloid- $\beta$  gescheitert sind, liegt also nicht daran, dass das Target falsch wäre, sondern an vielen anderen Gründen: die heterogene Population, die richtige Dosis am Wirkort, das Erreichen des Wirkorts überhaupt. Heute schaut man auch auf die Gene für Inflammation, die ebenfalls eine Auswirkung auf das Krankheitsgeschehen haben. Aber ohne Amyloid- $\beta$  gibt es keine Alzheimer-Erkrankung. Auch Tau sehe ich als einen Hauptfaktor auf dem Erkrankungspfad, ebenso Alpha-Synuklein – beide haben dramatische Auswirkungen auf die Schwere der Krankheit.

### **BTJB\_Warum dann neben Amyloid- $\beta$ überhaupt noch auf Tau setzen?**

**Pfeifer\_**2003 haben wir AC immune gegründet und zuerst auf Amyloid- $\beta$  fokussiert. 2007 sind wir als eine der ersten Firmen parallel auf Tau eingeschwenkt. Das hat uns lange beschäftigt, um dann 2012 einen Deal mit Genentech/Roche abschließen zu können. Nach unseren Erkenntnissen führt A- $\beta$  wohl relativ früh zu einer Phosphorylierung von Tau. Das passiert dann aber zu 100% in den Patienten und weitere Proteine folgen dann in einer Art sich selbst verschlimmernden Kaskade. Viele andere sahen die Tau-Pathologie eher als einen späten Vorgang, davon ist man heute abgekommen. Es gibt eher wohl nur ein kurzes Zeitfenster, in dem A- $\beta$  alleine wirkt, sehr schnell trägt sich das dann auf Tau weiter und durch die Nervenverzweigungen auch von einer Region sehr schnell auf weiter entfernt liegende Gehirnregionen. Eli Lilly's Phase II-Studie mit Donanemab fokussiert auf dieses frühe Stadium, wo noch recht wenig pathologisches Tau vorhanden ist. Später dominiert eher Tau, darum kann eine Monotherapie nach unseren aktuellen Daten hier Wirkung zeigen.

### **BTJB\_Warum traut sich ein kleines Unternehmen an diesen Riesenbereich Alzheimer?**

**Pfeifer\_**Das habe ich mich auch immer mal wieder gefragt, warum das passiert ist. Mir geht es vor allem darum, in einem wirklich relevanten Bereich einen Beitrag zu leisten. Und ich will da auch keinesfalls aufgeben.

### **BTJB\_Nun hat AC immune die durch COVID-19 berühmt gewordenen Investoren – Strümgmann und MIG - in Deutschland gewonnen. Mit Ihrem „Altinvestor“ Dietmar Hopp eine beeindruckende Liste. Hilft das schon sofort?**

**Pfeifer\_**Die neuen Investoren haben auch diesen Antrieb, für die Menschheit einen Beitrag leisten zu wollen, wir kennen uns schon lange. Gerade die Verbindung einer Vakzinierungsstrategie und das Menschheitsthema Alzheimer in unserem Unternehmen, das hat die Brüder Strümgmann, Dietmar Hopp, die MIG und uns zusammengebracht.



Im Labor bei AC immune in Zürich

\* Eine – mittlerweile an Krebs verstorbene – Trägerin der Presenilin1-Mutation aus Kolumbien sorgt für neue Erkenntnisse. Sie war nämlich nicht bzw. nur mit milden Symptomen an Alzheimer erkrankt und starb im Alter von 72 Jahren an Hautkrebs. Nun fand man heraus, dass zwei Mutationen im APOE-Gen, die sogenannte Christchurch-Mutation, sie offenbar vor Alzheimer bewahrt hatte. <https://www.nytimes.com/2020/12/11/science/alzheimers-genetics-brain-autopsy.html>