

## **21. Internationaler ALS-Kongress in Orlando (USA)**

Der Internationale ALS-Kongress findet alljährlich an wechselnden Orten der Welt statt und wurde vom 11. – 13.12.2010 in Orlando (Florida, USA) abgehalten. Kongressort war ein Hotel, das weit außerhalb der Stadt lag und konzentriertes Zuhören und Diskutieren verschiedener Themen der ALS-Forschung gestattete. Das Meeting war in 12 Sitzungen über 3 Tage aufgegliedert, die unterschiedliche Perspektiven auf die ALS-Problematik einnahmen. Grundsätzlich wurden zwischen grundlagenwissenschaftlichen und patientenbezogenen Forschungsthemen differenziert, die in getrennten Sitzungen präsentiert wurden. Für die Grundlagen- und Therapieforschung gleichermaßen gilt, dass im Jahr 2010 wichtige Erkenntnisfortschritte gelungen sind. Trotz der Fortschritte ist ein grundsätzlicher Durchbruch nicht absehbar. Auch dieser Kongress bestätigt, dass die ALS-Therapieforschung ein langer Weg der kleinen Schritte ist.

ALS-Teams aus unterschiedlichen Kliniken und Laboratorien haben ihre Erkenntnisse aus den Jahren 2009 und 2010 präsentiert. Dabei waren die folgenden Trends und Entwicklungen erkennbar.

### **1) Die ALS ist eine Eiweiß-Speicherkrankheit („Proteinopathie“)**

Mehr als 20 Vorträge und Posterpräsentationen konnten die schädliche Rolle der Proteineinlagerungen in motorischen Nervenzellen nachweisen. Im Mittelpunkt steht das Eiweiß TDP-43, das sich innerhalb der motorischen Nervenzelle und seiner Ausläufer absetzt und zu einer Schädigung des motorischen Nervensystems führt. Die Rolle von TDP-43 stand im Mittelpunkt der Eröffnungsveranstaltung des 21. Internationalen ALS-Kongresses. Damit wird erkennbar, dass TDP-43 als ein möglicher Schlüssel für das Verständnis des ALS-Krankheitsprozesses betrachtet wird. Wissenschaftler um Dr. Julien in Kanada konnten die Bedeutung von TDP-43 beweisen, in dem durch gen-technische Methoden eine mutierte Form des menschlichen TDP-43-Gens auf eine Maus übertragen wurde. Erwartungsgemäß erkrankte die Maus an ALS und zeigte auch auf zellulärer und molekularer Ebene typische ALS-Veränderungen. Zusätzlich fanden sich Prozesse, die bisher beim Menschen noch nicht im Detail bekannt waren. So bestand eine ausgeprägte Reaktion der Stützzellen im zentralen Nervensystem (Mikrogliose, Astrogliose). Diese Erkenntnisse sind für zukünftige Therapie-strategien von großer Bedeutung, die möglicherweise nicht nur die motorischen Nervenzellen, sondern auch die umgebenden Stützzellen (Glia) einbeziehen werden. Neben TDP-43 wurden die Proteine FUS und Ataxin-2 diskutiert, die im Jahr 2009 und 2010 als beteiligte Eiweiße im ALS-Krankheitsprozess nachgewiesen wurden. Unter den Grundlagenwissenschaftlern herrschte eine weitgehende Einigkeit darüber, dass die Ablagerung von Proteinen in Neuronen und Gliazellen ein wichtiges und übereinstimmendes Merkmal der ALS darstellt.

### **2) Stammzellen sind für Grundlagenforschung nutzbar**

Als technologische Neuerung stellte das amerikanische Unternehmen iPierian aus San Francisco eine innovative Technologieplattform vor, die einen Stammzellansatz zur Erforschung der ALS benutzt. Im Unterschied zu den meist unseriösen Angeboten einer Stammzellimplantation von ALS-Patienten, nutzen die amerikanischen Forscher die funktionierenden Stammzelltechnologien im Labor, um Medikamente an Zellen von ALS-Patienten zu testen und geeignete Medikamente zu identifizieren.

Mit der iPSC-Technologie werden von ALS-Patienten Hautzellen (induzierbare pluripotente Stammzellen, iPSC) entnommen und im „Reagenzglas“ in motorische Neurone und Gliazellen umgewandelt. Damit liegen menschliche Zellen im Reagenzglas vor, die Eigenschaften von „ALS-Zellen“ in sich tragen. In einer derartigen Entwicklungsumgebung lassen sich grundlagenwissenschaftliche Experimente und Medikamententestungen durchführen. Dieser Ansatz hat gegenüber Untersuchungen am „Mausmodell“ Vorteile, da durch die iPSC-Technologie Experimente an menschlichen Zellen realisiert werden können, ohne Patienten zu gefährden. An diese Stelle liegt gleichzeitig die Limitation, da der Weg von der „Reagenzglasforschung“ (iPSC) bis zur Durchführung einer klinischen Studie sehr weit ist. In einer Kooperation zwischen der Johns- Hopkins-Universität und Harvard-Universität (USA) wurden iPSC in Motoneuronen und Gliazellen entwickelt und für Grundlagenexperimente benutzt. Im Mittelpunkt der berichteten Experimente stehen die zellulären Wechselwirkungen von Neuronen und Glia (Stützzellen) sowie die Erstellung von Gewebekulturen zur Medikamentenentdeckung. Damit entsteht ein innovativer Ansatz der Stammzellforschung, der über die (bisher nicht erfolgreiche) Injektion von Stammzellen in den menschlichen Körper hinausgeht.

### **3) Klinische Studien und die Erforschung neuer Medikamente** zur

Verlangsamung der ALS war auch in diesem Jahr ein Schwerpunktthema des ALS-Kongresses. Dabei wurden die Ergebnisse der negativen Studien mit Talampanel (multinationale globale Studie) und Pioglitazone (deutschlandweite multizentrische Studie) vorgestellt. Mit besonderer Aufmerksamkeit wurde eine Nachanalyse einer bereits abgeschlossenen Phase II-Studie von Dexpramipexol verfolgt, die bereits im Jahr 2009 bei 102 ALS-Patienten am Studienzentrum in Boston durchgeführt wurde. Die Studie wurde lediglich für 12 Wochen im Vergleich zu Placebo realisiert und zeigte einen leichten Trend zu einer Verlangsamung der ALS-Aktivität von 16-30 %. Durch die geringe Patientenzahl und ihre starke Gliederung in verschiedene Untergruppen (Placebo, 50 mg, 150 mg und 300 mg Dexpramipexol) sind die Daten statistisch nicht belastbar und momentan nicht als sicherer Hinweis auf eine Wirksamkeit zu werten.

### **4) Mehrere Sitzungen beschäftigten sich mit der Epidemiologie der ALS.**

Herauszuheben ist eine umfassende Studie um Leonard van den Berg (Universität Utrecht), die eine Erfassung aller ALS-Patienten vom Januar 2006 bis Dezember 2009 in den Niederlanden beinhaltet. Dabei wurde eine Population von 16,4 Millionen Menschen hinsichtlich der ALS untersucht. Im Ergebnis der Studie wurde eine Neuerkrankungsrate (Inzidenz) von 2,77 ALS-Patienten pro 100.000 Einwohner nachgewiesen. Die Häufigkeit von ALS in der Bevölkerung (Prävalenz) wurde mit 10,32 pro 100.000 Einwohner beziffert. Insbesondere die Prävalenz ist eine hohe Zahl, die bisherige Annahmen übertrifft. Die Daten sind als solide einzuschätzen, da es sich um das bisher größte ALS-Patientenregister der Welt handelt und durch die weit entwickelte sozialmedizinische Struktur der Niederlande eine hohe Datenqualität garantiert. Aufgrund der populationsgenetischen Gemeinsamkeiten und der geographischen Nähe der Niederlande zu Deutschland ist eine weitgehende Übertragung der epidemiologischen Daten zulässig. In dieser angenommenen Analogie sind in Deutschland 2250 Neuerkrankungen pro Jahr anzunehmen. Die Anzahl der ALS-Patienten in Deutschland ist mit kalkulierten 8250 Betroffenen wahrscheinlich höher als bisher angenommen.

Prof. Dr. Thomas Meyer, Charité Berlin