

Pfriegeer's Digest Niemann-Pick Typ A-C

Zusammenfassungen neuester Forschungsergebnisse zu den Niemann-Pick Krankheiten, saure Sphingomyelinase-Mangel (ASMD) und Niemann-Pick Typ C (NPC), basierend auf einer Auswahl begutachteter Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften.

Von Dr. rer. nat. Frank W. Pfriegeer

Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Strasbourg, Straßburg, Frankreich

Liebe Leserin, lieber Leser,

willkommen zur **zwölften** Ausgabe von Pfriegeer's Digest. Sie umfasst den Zeitraum vom 1. August 2024 bis zum 31. Dezember 2024. Die entsprechenden "Links" für die Literatur-Recherchen in PubMed lauten:

- für NPC:

[\(\(niemann-pick c OR niemann-pick type C OR niemann-pick type C1 OR niemann-pick type c2 OR npc1 OR npc2\) AND \(\("2024/08/01"\[Date - Publication\] : "2024/12/31"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2024/07/31"\[Date - Publication\]\)\)](#)

- für ASMD:

[\(\(niemann-pick AND \("type a" OR "type B" OR "type A/B"\) OR smpd1 OR asmase OR acid sphingomyelinase\) AND \(\("2024/08/01"\[Date - Publication\] : "2024/12/31"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2024/7/31"\[Date - Publication\]\)\)](#)

In diesem Zeitraum erschienen **82 (NPC)** und **37 (ASMD)** Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, darunter **3 (NPC)** und **2 (ASMD)** Übersichtsartikel, respektive. **Vier** Artikel tauchen in beiden Recherchen auf.

Ein wichtiger Punkt, der künftig in's Kleingedruckte wandert: Viele wenn nicht die meisten Arbeiten, die hier erwähnt werden, gibt es nur Dank der finanziellen Unterstützung durch verschiedene Organisationen (Stiftungen, Selbsthilfegruppen etc.). Im Digest wird nicht erwähnt, woher das Geld für jede Studie kam. Jeder kann das aber nachlesen in einem gesonderten Abschnitt der jeweiligen Veröffentlichung. Ausserdem:

*******Neu*******

Englische Versionen des Digest gibt's jetzt auch im *open science* Archiv [HAL!](#)

Es gilt: 1) Meine Auswahl ist subjektiv. 2) Ich kommentiere nur Artikel, die begutachtet wurden, und keine sogenannten *preprints*, Übersichtsartikel oder Beschreibungen einzelner Patienten. 3) Ich



beschreibe nur Artikel, die ich komplett lesen kann. 4) Ich bemühe mich um Richtigkeit der Angaben, kann sie aber keineswegs garantieren. 5) Irrtümer jedweder Art sind nicht ausgeschlossen. 6) Bewertungen und Interpretationen reflektieren allein meine persönliche Meinung, sie sind subjektiv und erheben keinerlei Anspruch auf Gültigkeit. 7) Eventuelle Tipp-, Interpunktions- und Rechtschreibfehler bitte ich zu entschuldigen. 8) Der Text wurde von mir Dank meiner eigenen natürlichen Intelligenz verfasst ohne Zuhilfenahme irgendeiner künstlichen. 9) Die Verbreitung des Digest ist willkommen, solange keine Änderungen am Text oder Layout vorgenommen werden. 10) Übersetzungen in andere Sprachen sind willkommen, solange die ursprüngliche Version sowie meine Autorenschaft erwähnt werden. 11) Ein grosser Dank geht an die [Niemann-Pick Selbsthilfegruppe e.V.](#) sowie an [NPSuisse](#). 12) Rückmeldungen gerne an fw-pfriege@gmx.de

Patienten (ASMD)

[PMID:39103853](#)

[Mauhin et al. Acid sphingomyelinase deficiency in France: a retrospective survival study](#)

Beginnen wir gleich mit einem traurigen Kapitel, dem Tod von ASMD Patienten. Man glaubt es kaum, aber wir wissen immer noch wenig darüber, wieviele ASMD Patienten wann, wo und woran sterben. Die neue Studie reiht sich ein in eine Folge von Veröffentlichungen, die diese Lücke schliessen (s. Digest #10, 11). Hier wurden nun staubige Schubladen in 27 französischen Krankenhäusern durchwühlt und insgesamt 118 Krankenakten aus den Jahren 1990 bis 2020 ausgewertet. In diesem Zeitraum starben 30 ASMD Patienten, darunter alle 15 Patienten mit der infantil-neurologischen – man kann auch einfach sagen "katastrophal-tragischen" – Form bereits im Kleinkindalter (Typ A), sechs von neun mit der chronisch-neuroviszeralen Form im Kindes- oder Erwachsenenalter (Typ A/B) sowie 10 von 94 mit der chronisch-viszeralen Form, die grosse Mehrheit im Erwachsenenalter (Typ B). Die Todesursachen sind nur zum Teil bekannt, die Hälfte der erwachsenen Typ B Patienten starb an Krebs. Die Sterblichkeitsrate von Typ B Patienten ist um das 3,5-fache erhöht im Vergleich zur französischen Gesamtbevölkerung gleichen Alters. Wie so oft haben diese retrospektiven, also rückblickenden, Studien einige "Schwächen", nicht alle Kliniken haben ihre Schubladen geöffnet, bisweilen fehlen Angaben, vor allem zur Todesursache und zu den Mutationen. Weitere Studien mit Zahlen aus anderen Ländern werden folgen.

[PMID:39441731](#)

[Lipinski et al. Chronic acid sphingomyelinase deficiency diagnosed in infancy/childhood in Polish patients: 2024 update](#)

Schnell erzählt aber wichtig: Lipinski und Kollegen berichten retrospektiv die detaillierten klinischen Befunde von sieben (3 Männer, 4 Frauen) polnischen ASMD Patienten mit der chronisch-viszeralen (n = 5; Typ B) und chronisch-neuroviszeralen



Form (n = 2; Typ A/B). Sie wurden allesamt vor dem 18 Lebensjahr diagnostiziert und sind gegenwärtig zwischen 2 bis 45 Jahre alt.

[Chew et al. Exome sequencing in Asian populations identifies low-frequency and rare coding variation influencing Parkinson's disease risk](#)
[PMID:39572736](#)

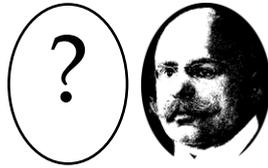
Eine Hammer-mässige Studie aus mehreren asiatischen Ländern prominent publiziert in der relativ neuen Zeitschrift "Nature Aging". Es geht primär um Parkinson, aber es gibt auch was für die ASMD Gemeinde. Die Kollegen haben mit Hilfe relativ vieler Parkinson-Patienten nach genetischen Risikofaktoren gesucht. Sie fanden neben GBA1, also dem Gen, welches für die Gaucherschen Krankheit zuständig ist, auch SMPD1, was ja die ASM kodiert. Hier sei angemerkt, dass diese grossen genetischen Studien bisweilen widersprüchliche Ergebnisse liefern. Auch was den Zusammenhang von SMPD1 und Parkinson angeht, gab's Studien, manche sagen ja, andere sagen nein. Das liegt an allerlei, von der Ausgangsdatenlage bis hin zu den Methoden der Bioinformatik, die für die Analyse notwendig sind. Die neue Studie ist unter anderem deshalb interessant, weil hier herculesmässig die Enzym-Aktivität von sage und schreibe 126 (!) verschiedenen Varianten der ASM in Zellkultur gemessen und dann mit deren geschätzter Wirkung in Patienten (gut- oder bösartig) verglichen wurde. Es zeigt sich – nicht ganz überraschend – dass je weniger Restaktivität das Enzym hat, desto höher das Risiko für Parkinson. Eventuell sind also ASMD, Gaucher und Parkinson Teil eines komplexen kontinuierlichen Krankheits-Spektrums.

[Villarrubia et al. Ecological study to estimate the prevalence of patients with acid sphingomyelinase deficiency in Spain. PREVASMD study](#)
[PMID:39613101](#)

Eine weitere klinische retrospektive Studie (PREVASMD), es geht um die chronisch neuroviszerale und chronisch viszerale Form von ASMD in Spanien, wo die Olipudase Behandlung noch nicht verfügbar ist. Die Studie fasst die Daten von 34 Patienten zusammen und gibt eine grobe Schätzung für die Häufigkeit von ASMD: 0,7 pro Million Gesamtbevölkerung. Dieser Wert ist sicher zu niedrig nicht zuletzt aufgrund fehlender oder falscher Diagnosen. Mehr dazu im nächsten Abschnitt!

[Graganiello et al. Newborn Screening for Acid Sphingomyelinase Deficiency: Prevalence and Genotypic Findings in Italy](#)
[PMID:39728399](#)

Zuverlässigere Angaben was die Zahl potentieller ASMD Patienten anbelangt, liefert das bereits mehrfach erwähnte Neugeborenen-Screening. Hier kommen neue



Ergebnisse aus Italien passend publiziert im *International Journal of Newborn Screening*. Unter 275.000 Babies, die zwischen 2015 und 2024 in Italien auf die Welt kamen, fanden sich zwei Fälle mit klar erniedrigter ASM Aktivität in den *dried blood spots*, also in den getrockneten Blutstropfen, erhöhtes Lysosphingomyelin im Blut sowie teils bekannte teils unbekannte Mutationen. Damit liegt die sogenannte Inzidenz bei eins zu 137.506. Dieser Wert passt zu einer bereits früher veröffentlichten Zahl aus Illinois in den USA. Kurioserweise schwanken die Grenzwerte der ASM Enzymaktivität mit dem Geburtsmonat, im Sommer sind sie am niedrigsten.

[PMID:39177062](#) [Eskes et al. Natural disease course of chronic visceral acid sphingomyelinase deficiency in adults: A first step toward treatment criteria](#)

Eine Studie aus den Niederlanden beschreibt detailliert den Krankheitsverlauf von 23 erwachsenen unbehandelten Patienten mit chronisch-viszeralem ASMD basierend auf allerlei Messungen. Alle zeigten vergrösserte Milz, die Hälfte vergrösserte Leber, viele niedrige HDL Werte. Die Autoren fanden keinen Zusammenhang zwischen Blutwerten und dem klinischen Verlauf, bei den meisten Patienten blieben die Symptome relativ stabil, allerdings wurden unterschiedlich lange Zeiträume erfasst (von 1 bis 20 Jahren, je nach Patient). Basierend auf den Daten werden einige Kriterien formuliert, ob und wenn dann wann mit Olipudase behandelt werden soll. Also beispielsweise niedrige Blutplättchenwerte, grenzwertige Vergrösserung der Milz oder Leberverhärtung oder stark verminderte Lungenfunktion.

Patienten (NPC)

[PMID:39225743](#) [Park et al. Assessment of the reliability, responsiveness, and meaningfulness of the scale for the assessment and rating of ataxia \(SARA\) for lysosomal storage disorders](#)

Hier geht es um den hinlänglich bekannten, aber aufwändigen SARA. SARA steht für "*scale for the assessment and rating of ataxia*", also um ein standardisiertes Beurteilungsverfahren (Assessment, auf neudeutsch), welches das Ausmass der Ataxie, also Störungen der Haltungskontrolle, Bewegung, und Sprache zahlenmässig erfasst. Dazu werden die Ergebnisse von acht verschiedenen Tests (Gang, Stand, Sitzen etc.) verwurstet. Der SARA wurde 2006 eingeführt und wird seither oft benutzt auch mit länderspezifischen Abwandlungen (s. den deutschen Artikel von [Silberbauer et al., 2023](#)). Das Ziel der vorliegenden Arbeit war eine weitere Überprüfung des SARA, dazu haben Park und Kollegen die Ergebnisse von drei klinischen Studien der Firma Intrabio mit NPC und GM2 Gangliosidose



Patienten zweitverwertet. Es ging unter anderem um die Frage, inwieweit der SARA mit der sogenannten *Clinical Global Impressions of Improvement (CGI-I) Scale* übereinstimmt. Letzteres ist ein in den 1970er Jahren ursprünglich für die Psychiatrie entwickeltes standardisiertes Beurteilungsverfahren. Das Ergebnis ist relativ schnell zusammengefasst: die SARA Ergebnisse sind vergleichbar zwischen unterschiedlichen Patientengruppen und zwischen verschiedenen Test-Zeitpunkten und stimmen mit der *CGI-I scale* überein. Veränderungen um plus minus einen Punkt im SARA, der bekanntlich von 0 (keine Ataxie) bis 40 (schwerst ataxisch) reicht, sind "alltags-relevant".

[PMID:39689839](#) [Van Gool et al. \(2024\) Implications of the choroid plexus in Niemann-Pick disease Type C neuropathogenesis](#)

Diese Studie bringt uns eine Hirnregion namens *Plexus choroideus* oder Adergeflecht, wo die Zerebrospinalflüssigkeit (Hirnwasser!) erneuert wird (s. Digest# 8). Die Kollegen untersuchten amerikanische und australische Patienten mit der Kernspinresonanztomografie, einem bildgebenden Verfahren zur Diagnose von Hirnschäden (weitere Erklärungen seien dem Autor und der geneigten Leserschaft erspart). Sie verglichen Kernspin Bilder von NPC Patienten, gesunden Probanden sowie Patienten mit Schizophrenie und bipolarer affektiver Störung. Sie zeigen, dass der Plexus choroideus und der Thalamus von NPC Patienten stark vergrößert und verkleinert sind, respektive im Vergleich zu denen anderer Gruppen. Eine Kombination der Volumina dieser beiden Hirnregionen gibt einen klaren Hinweis auf NPC. Ausserdem waren die strukturellen Veränderungen mit Proteinen im Blut verbandelt, die entzündliche Vorgänge anzeigen. Was lernen wir? der *Plexus choroideus* ist irgendwie am Krankheitsverlauf im Hirn beteiligt, und Kernspin Aufnahmen können als Biomarker dienen.

[PMID:39688135](#) [Padilla et al. \(2024\) Cerebrospinal Fluid and Serum Neuron-Specific Enolase in Niemann-Pick Disease Type C1](#)

Wir bleiben bei Biomarkern und Hirnwasser. Die neue Arbeit aus dem Porter Labor setzt eine 2023 publizierte Studie fort (s. Digest #8). Es geht um ein Protein namens *neuron-specific enolase*, ein Enzym, das aus kranken Nervenzellen sickert. Die Autoren zeigen, dass die Messung der Enolase Menge im Blut von NPC Patienten nix bringt, während die Konzentration im Hirnwasser eventuell mit dem Krankheitsverlauf korreliert und die Wirksamkeit einer Behandlung anzeigen könnte. Allerdings braucht's mehr Patienten, um das zu erhärten.



Patienten (ASMD und NPC)

[Schoenmakers et al. Framework for Multistakeholder Patient Registries in the Field of Rare Diseases: Focus on Neurogenetic Diseases](#)
[PMID:39103853](#)

Diese Arbeit wurden von Kollegen aus den Niederlanden begonnen und dann in einer internationalen Zusammenarbeit durchgeführt. Worum geht's? Nun, ganz allgemein um Patientenregister für seltene Krankheiten mit neurologischen Symptomen – ein Dauerbrenner für die Niemann-Pick Gemeinde. Die Kollegen haben quasi die Literatur durchforstet nach Veröffentlichungen zum Thema, sie haben Interviews durchgeführt mit Leuten, die Register betreiben (darunter auch das International Niemann-Pick Disease Registry, INPDR) und sie haben Interessierte, Betroffene sowie Akteure aus Wirtschaft, Gesundheitswesen, und Politik diskutieren lassen. Die umfangreiche Studie gibt Empfehlungen für die Ausgestaltung, den Unterhalt sowie die Finanzierung von Patientenregistern. Deren Beschreibung würde hier zu weit führen. Die Studie ist frei zugänglich und – Englischkenntnisse vorausgesetzt – relativ gut lesbar.

[Girard et al. How to diagnose acid sphingomyelinase deficiency \(ASMD\) and Niemann-Pick disease type C from bone marrow and peripheral blood smears](#)
[PMID:39507854](#)

In dieser Arbeit aus Frankreich geht's um die Diagnose von ASMD und NPC, genauer gesagt um die Frage inwieweit die Untersuchung von Blut- und Knochenmarks-Ausstrichen dabei helfen kann. Dazu beschreiben die Autoren retrospektiv die Proben von 30 Patienten (5 Typ A; 3 Typ A/B, 16 Typ B und 6 NPC). Sie zeigen Veränderungen auf, welche eventuell Hinweise auf die ein oder andere Krankheitsform liefern könnten.

[Ducatez et al. Lysosphingolipid Quantitation in Plasma and Dried-Blood Spots Using Targeted High-Resolution Mass Spectrometry](#)
[PMID:39727194](#)

Wieder eine Arbeit aus Frankreich wieder Diagnose von ASMD und NPC. Hier wurden verschiedene Lysosphingolipide bestimmt im Blut entweder im Plasma oder in auf Filterpapier getrockneten Tropfen (*dried blood spots* oder DBS). Die Proben waren von Patienten mit verschiedenen Krankheiten, darunter ASMD (7 x DBS) und NPCD (2 x DBS und 15 x Plasma), behandelt und unbehandelt, wobei nicht so ganz klar ist, womit. Das bereits früher erwähnte LysoSM-509 (auch PPCS genannt) schneidet am besten ab, es war bei ASMD und NPC erhöht sowohl im Plasma wie auch im DBS. Das Lysosphingomyelin ist eher Wackelkandidat. Wie immer gilt: es braucht mehr Patienten.



Tiermodelle (NPC)

[PMID:39102515](#) [Kuroshima et al. Efficient breeding system of infertile Niemann-Pick disease type C model mice by in vitro fertilization and embryo transfer](#)

Japanische Kollegen haben ein Problem mit den NPC1-defizienten BALB/c Mäusen gelöst. Männchen und Weibchen dieser Mauslinie sind aus verschiedenen Gründen unfruchtbar. Das erschwert die Zucht der Mäuse. Die Kollegen wendeten einige Tricks an, um die Fruchtbarkeit der weiblichen Ei- und der männlichen Spermazellen von homozygoten Mäusen zu erhöhen. Und Bingo, die homozygoten Mäuse bekamen Nachwuchs.

[PMID:39207850](#) [Azaria et al. Mutant induced neurons and humanized mice enable identification of Niemann-Pick type C1 proteostatic therapies](#)

Experimentelle Modelle sind das A und O der präklinischen Forschung und Entwicklung. Daher ist die Einführung eines neuen Modells immer wieder ein Meilenstein. Womit wir bei der Arbeit von Azaria und Kollegen wären. Sie knüpft an eine bereits 2022 veröffentlichte Studie an (s. Digest #8). Damals zeigte die Gruppe bestimmte Schwächen eines Mausmodells, das bereits 1999 eingeführt und vielfach benutzt wurde. Das Problem war grob gesagt, dass sich die Mausversion von NPC1 nicht so verhält wie die menschliche, und dass die berühmte I1061T Variante die Mäuse nicht so krank macht, wie die Patienten. Die neue Arbeit führt nun ein verbessertes Mausmodell ein, bei dem dieses Problem gelöst wurde, indem tatsächlich das Mausgen durch das menschliche Gen ersetzt wurde. Tja, klingt einfach, bedeutet aber mehrere Jahre Maloche. Nun verfügt die Gemeinde über ein verbessertes Modell, welches typische Symptome entwickelt, also fortschreitende Bewegungsstörungen, Gewichtsverlust sowie verkürzte Lebensdauer. Damit können neue Medikamente erprobt werden, welche beispielsweise wacklige Varianten des NPC1 Proteins stabilisieren (das Stichwort heisst hier "Proteostasis"). Sozusagen als Schmankerl machen die Kollegen dann auch noch Versuche mit einem neuen Nervenzell-Modell sowie den Hautfibroblasten aus der neuen Maus. Diese bestätigen, dass ein ursprünglich von japanischen Kollegen "erfundener" Stoff namens mo56-hydroxycholesterol tatsächlich die I1061T Variante des NPC1 Proteins stabilisiert und die Anhäufung von Cholesterin verringert.



[PMID:39366931](#)

[Zareba et al. NPC1 links cholesterol trafficking to microglial morphology via the gastrosome](#)

Um ehrlich zu sein, der Autor des Digest kannte den Begriff "*gastrosome*" bislang nicht. Allerdings ist das Gefühl, einem "Bauchkörper" zu ähneln, sehr vertraut vor allem nach den Feiertagen. Nun, hier geht's um die sogenannten Mikrogliazellen, die im Hirn patrouillieren und Müllabfuhr spielen, wenn was schief geht (s. Digest #4). Hinweise auf eine Beteiligung von Mikrogliazellen an den krankhaften Veränderungen im Gehirn von NPC Patienten oder Tiermodellen gibt es seit langem, aber wie wo was ist noch nicht klar. Wenn die Mikrogliazellen Zellschrott wegräumen, kommt wohl das Gastrosom ins Spiel quasi ein grosser Verdauungssack in den Zellen. Der Begriff wurde erst 2019 eingeführt von derselben Gruppe, die jetzt auch die vorliegende Arbeit veröffentlicht hat. Die Kollegen haben allerlei experimentelle Modelle benutzt, darunter vor allem den Zebrafisch, dem man in's Hirn schauen kann. Sie zeigen, dass die Mikroglia ihre Form ändern wie bereits früher gezeigt in Mäusen (s. Digest #8) – und dass sie ein vergrössertes Gastrosom aufweisen, wenn NPC1 kaputt ist. Was soll's? Nun, eventuell bekommt die Mikroglia bei NPC Blähungen, und sie kann kaputte Nervenzellen nicht mehr so einfach wegräumen. Das bleibt spannend!

[PMID:39173891](#)

[Qiao et al. Npc1 deficiency impairs microglia function via TREM2-mTOR signaling in Niemann-Pick disease type C](#)

Und weiter geht's mit Mikrogliazellen. Chinesische Kollegen untersuchten Veränderungen an diesen Zellen in NPC1-defizienten Mäusen. Ihre Befunde bestätigen frühere Beobachtungen, die Zellen verändern ihre Form wie grad eben beschrieben, und sie werden irgendwie aktiviert was man am Auftauchen von bestimmten Proteinen erkennen kann. Ausserdem wird ein Signalübertragungsweg gestört, der über zwei Proteine namens Trem2 und das öfter erwähnte mTOR unter anderem das Fressverhalten der Mikroglia, also deren Müllmannabfuhrfunktion, reguliert. In einem zweiten Teil wechseln die Autoren zu einer Mikroglia-ähnlichen Zell-Linie, und zeigen in Zellkultur, dass man das Fressverhalten der NPC1-defizienten Zellen wieder normalisieren kann, wenn man den mTOR Weg hemmt. Tja, wie fast immer lautet die grundlegende Frage, ob Ergebnisse aus Modell 1 (Zellkultur) auch in Modell 2 (Tiere) gelten.

[PMID:39443481](#)

[Toledano-Zaragoza et al. Enhanced mGluR5 intracellular activity causes psychiatric alterations in Niemann Pick type C disease](#)

Hier geht's um indirekte Schäden durch unglückliche Verkettungen von Ereignissen. Das kennt ja jeder, der mal am Strand einer Südseeinsel Fussball gespielt und erlebt



hat, wie der Ball eine Palme trifft. Dadurch fällt eine Kokosnuss herunter, sie wirbelt Sand auf, der gelangt in die Augen des Eisverkäufers just in dem Moment, da er die Kugel in den Becher schmieren will, die Kugel fällt auf den Boden, das Eis ist dahin, Tränen und Verzweiflung! Derlei kann passieren. Sehr viel Schlimmeres geschieht im Gehirn von Mäusen mit lädiertem NPC1, wie die neue Studie der Ledesma Truppe zeigt. Der Hauptakteur neben NPC1 ist ein bestimmter Typ von Transmitter-Rezeptoren. Zur Erinnerung, derlei Proteine sind Teil der Maschine, welche Signale von Lebenspartner-Nervenzelle 1 zu Lebenspartner-Nervenzelle 2 überträgt (= chemische Synapse). Es gibt sehr viele dieser Rezeptoren, nicht zuletzt weil es viele verschiedene Neurotransmitter gibt – Glutamat, GABA, Dopamine, Azetyolcholin etc. – und weil es für jeden Transmitter nochmal verschiedene Rezeptortypen gibt. Die neue Studie beschreibt das folgende Schadensszenario: 1. Kaputtes NPC1 in Mäusen führt dazu, dass zu wenig Cholesterin in die Zellmembran von Nervenzellen kommt. 2. Dadurch hinwiederum wird zu wenig von einem bestimmen Glutamatrezeptor namens mGluR5 in die synaptische Membran eingebaut. 3. Die Rezeptoren hungern stattdessen im endosomalen-lysosomalen System der Zelle herum, binden Glutamat und signalisieren da quasi sinnlos vor sich her. 4. Diese Dudelei stört die synaptische Übertragung und löst bestimmte psychiatrische Symptome aus. 5. Derlei kann man abschwächen, indem man den Mäusen ein Medikament verabreicht, was speziell den mGluR5 Rezeptor in der Zelle hemmt nicht aber den in der Zellmembran. Klingt genauso seltsam wie die Fussball-Kokosnuss-Sand-Eis Story? Vielleicht. Aber es hat doch Hand und Fuss: kaputte mGluR5 Signalübertragung wird tatsächlich mit allerlei psychiatrischen Symptomen in Verbindung gebracht, darunter Depressionen, Angstzustände und Psychosen. Die Idee, dass Störungen in der Cholesterinverteilung die Signalübertragung an Synapsen durcheinander bringen, ist auch nicht neu, aber nix genaues wusste man. Die neue Arbeit zeigt erstmals, was wo wie schief gehen kann. Da kommt noch mehr!

[Gaddini et al. Dipyridamole Ameliorates Memory Impairment and Increases Hippocampal Calbindin Expression in Niemann Pick C1 Mice](#)
[PMID:39716810](#)

Die Studie folgt auf eine frühere Veröffentlichung derselben Gruppe (s. Digest #6), die zeigte, dass Behandlung von Patienten-Fibroblasten mit einem Medikament namens Dipyridamol die Cholesterin-Anhäufung verringert. Zur Erinnerung, Dipyridamol hemmt die Aufnahme von Adenosin in Zellen, es hat aber wahrscheinlich noch andere Wirkungen. Die Frage war, wie das Medikament im Mausmodell wirkt. Die Antwort ist eher unbefriedigend "teils teils". Die Kollegen fanden positive Wirkungen auf einige aber nicht alle pathologischen Veränderungen



in NPC1-defizienten Tieren. Es kommen die typischen Fragen auf. Funktioniert das eventuell in Kombination mit anderen Wirkstoffen? Vergisst man nun das Ganze oder macht man weiter, und wenn dann wie?

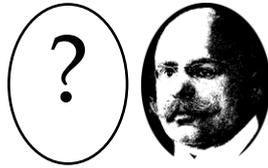
[PMID:39630885](#) [Dinkel et al. Myeloid cell-specific loss of NPC1 in mice recapitulates microgliosis and neurodegeneration in patients with Niemann-Pick type C disease](#)

Kommen wir zu einer interessanten Studie der Brendel/Tahirovic Gruppe, prominent veröffentlicht in einer prestigeträchtigen Zeitschrift. Es geht wieder um Mikrogliazellen, speziell um ein Protein mit Frühstücksdirektor Status. Aber der Reihe nach. Die neue Arbeit knüpft an eine frühere Veröffentlichung der Gruppe (s. Digest #4) und schlägt den Bogen zu NPC Patienten. Es geht zunächst um Mäuse, in denen NPC1 nur in Mikrogliazellen fehlt (genetische Ingenieurskunst). Diese wurden bereits früher etabliert und jetzt genauer untersucht. Sie entwickeln Krankheitssymptome wenn auch sehr viel langsamer als jene, denen NPC1 ganz fehlt. Durchaus aufwändige Untersuchungen mit PET (Positronen-Emissions-Tomographie) zeigen, dass allein das Fehlen von NPC1 in Mikrogliazellen deren Aktivierung auslöst, und die Funktion von Nervenzellen in bestimmten Hirnregionen stört. PET Studien an NPC Patienten bestätigen die Mikroglia-Aktivierung und erhärten frühere Beobachtungen aus Australien (s. Digest #1). Jetzt aber zu *translocator protein 18 kDa* oder kurz TSPO, dem Frühstücksdirektor. Warum Frühstücksdirektor? Nun, man kennt diese Typen, in der Familie, in der Firma, im Labor. Sie sind da, aber keiner weiss warum. So geht's vielen Biologen mit TSPO. Trotz jahrzehntelanger Forschung ist unklar, was dieses Protein eigentlich macht. Die neuen Ergebnisse belegen, dass die TSPO Menge in Macrophagen oder Mikrogliazellen als Biomarker taugt um den Krankheitsverlauf zu verfolgen und die Wirkung von Arzneimitteln zu messen.

Tiermodelle (ASMD)

[PMID:39661357](#) [Rahman et al. Sphingolipid Levels and Processing of the Retinyl Chromophore in the Retina of a Mouse Model of Niemann-Pick Disease](#)

Diese Studie beschäftigt sich mit der Netzhaut von SMPD1-defizienten Mäusen, einem gut etablierten Tiermodell für ASMD. Die Gruppe zeigte bereits in einer früheren Arbeit krankhafte Veränderungen in diesem Teil des Zentralnervensystems, darunter beispielsweise die Anhäufung von Lipofuszin im sogenannten Pigmentepithel. Diese Schicht sorgt für die tägliche Erneuerung der lichtempfindlichen Strukturen. Die neue Arbeit zeigt mit biochemischen Methoden wie Massenspektrometrie eine Anhäufung von Sphingomyelin und des bereits in



früheren Ausgaben erwähnten Bis(monoacylglycero)phosphate (BMP) auch Lyso-bisphosphatidic acid (LBPA) genannt. Das ist jetzt erstmal nix Neues, denn wenn das Enzym fehlt, was Sphingomyelin abbaut, dann häuft sich's eben an. Allerdings finden die Kollegen, dass in jeder Schicht der Netzhaut, wo unterschiedliche Zellen werkeln, unterschiedliche Versionen von Sphingomyelin und BMPs sich anhäufen. Das zeigt, dass Sphingomyelin nicht gleich Sphingomyelin ist und BMP nicht BMP – warum auch immer.

[PMID:39402882](#) [Hull et al. Ceramide lowering rescues respiratory defects in a Drosophila model of acid sphingomyelinase deficiency](#)

Hier eine Episode aus der nicht endenwollenden Drama-Serie "Den letzten beißen die Hunde". Dabei kommt alles vor beim Laborpersonal von Schocksstarre über Weinkrämpfe bis hin zu wochenlager Trostsuche in Besäufnissen. Die britische Gruppe hat ein neues Fruchtfliegen Modell für ASMD etabliert, aber, und jetzt kommt's: sie wurden von einem anderen Team überholt, das seine Ergebnisse bereits 2023 veröffentlichte (s. Digest #10). Das Gute in der Katastrophe ist, dass die Ergebnisse beider Gruppen übereinstimmen. Zur Erinnerung, Fliegen ohne ASM sterben bereits im Larvenstadium, weil keine Luft in die Tracheen kommt. Das bestätigt die neue Arbeit und zeigt ausserdem, dass der Schaden verhindert werden kann, wenn künstlich die Konzentration von Ceramid gesenkt wird. Aus Ceramid wird ja bekanntlich Sphingomyelin hergestellt. Die Autoren betonen, dass man mit dem Licht-Mikroskop den Tracheen-Defekt in den Fliegenlarven gut sehen kann, und dass man daher die Fliege eventuell dazu nutzen kann, nach neuen Wirkstoffen zu suchen, die den Defekt verhindern. Warum nicht!

Zell-basierte Modelle (NPC)

[PMID:39518914](#) [Wanes et al. Rosa canina L. Methanol Extract and Its Component Rutin Reduce Cholesterol More Efficiently than Miglustat in Niemann-Pick C Fibroblasts](#)

Hier etwas für Naturgarten Freunde (Motto "Betreutes Verwildern"!). Die Gruppe untersuchte, wie ein alkoholischer Extrakt der Hundsrose sowie zwei der bekannten Inhaltsstoffe namens Rutin und Quercitrin auf Fibroblasten von NPC Patienten wirken. Der Extrakt wie auch die beiden Stoffe erhöhten die Menge an NPC1 Protein und verringerten die Cholesterinhäufung, mehr oder weniger, je nach Patient. Allerdings wurden sehr hohe Konzentrationen verwendet, und Kontrollansätze wurden gar nicht behandelt anstatt mit den entsprechenden Lösungsmitteln.



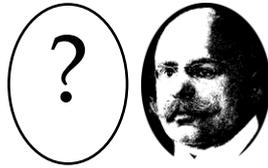
[PMID:39395801](#) [Deng et al. Molecular determinants of phospholipid treatment to reduce intracellular cholesterol accumulation in NPC1 deficiency](#)

Eine neue Veröffentlichung der Storch Gruppe beschäftigt sich mit deren Lieblingsmolekül, dem bereits erwähnten Bis(monoacylglycero)phosphate (BMP) oder Lyso-bisphosphatidic acid (LBPA), und beantwortet Fragen, die frühere Arbeiten aufgeworfen haben (s. Digest #5 und #8). BMP sitzt im späten Endosom und hilft, das NPC2 Protein, das Partnerlein von NPC1, mit Cholesterin zu beladen. Frühere Arbeiten hatten gezeigt, dass eine Erhöhung der BMP Menge in Zellen mit defektem NPC1 (aber nicht NPC2) die Anhäufung von Cholesterin verringert. Eine Möglichkeit war, die Zellen mit Phosphatidylglycerol (kurz PG) zu beladen, weil PG der Herstellung von BMP dient. Die neue Arbeit zeigt, dass nur echtes PG die Cholesterinanhäufung verringern kann, nicht aber irgendwelche Varianten, die von der Zelle nicht zur BMP Synthese verwendet werden können. Ausserdem zeigt die Arbeit, dass nur Varianten des BMP mit relativ langkettigen Fettsäuren aktiv sind. Das mag jetzt etwas nach exotischer Nische riechen, aber weit gefehlt! Tatsächlich wurde neulich (2023) entdeckt, dass eine Variante der neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (CNL5), einer weiteren lysosomalen Speicherkrankheit, durch einen Gendefekt in der BMP Synthese hervorgerufen wird.

[PMID:39340823](#) [Lu et al. Graphene Microelectrode Arrays, 4D Structured Illumination Microscopy, and a Machine Learning Spike Sorting Algorithm Permit the Analysis of Ultrastructural Neuronal Changes During Neuronal Signaling in a Model of Niemann-Pick Disease Type C](#)

[PMID:39557950](#) [Baria et al. Evaluating pathological levels of intracellular cholesterol through Raman and surface-enhanced Raman spectroscopies](#)

Fortschritte in der Forschung, egal ob Grundlagen, präklinisch oder klinisch, sind abhängig von neuen oder verbesserten Methoden und Geräten. Diesbezüglich seien zwei Arbeiten kurz erwähnt. Lu et al. aus Cambridge (UK) stellen eine Werkzeug vor, mit der man die Aktivität von Nervenzellen besser messen kann. Bekanntlich basiert diese auf elektrischen Signalen und auf Änderungen in der Kalziumkonzentration in den verschiedenen Ecken von Nervenzellen – beispielsweise in Synapsen. Die Kollegen entwickelten eine neue Art von Mikro-Elektroden, die durchsichtig sind. Dadurch erlauben sie sowohl elektrische wie auch lichtmikroskopische (Kalzium!) Messungen an Nervenzellen, die in Zell-Kulturschalen wachsen. Damit kann man nun Defekte in Nervenzellen mit kaputtem



NPC1 besser erfassen und eventuell neue Medikamente finden, die diese Defekte abmildern.

Baria und Kollegen aus Italien zeigen in Fibroblasten von Patienten, dass man die Anhäufung von Cholesterin auch (fast) ohne Färbung nachweisen kann und zwar durch Raman Spektroskopie. Die Erklärung dieser Methods würde den Rahmen des Digest sprengen (und die Kompetenz des Verfassers arg strapazieren). Jedenfalls geht's doch nicht so ganz ohne "Hilfsmittel". Die Ramansignale von normalen und Patientenzellen unterscheiden sich erst, wenn man den Zellen Nanometer grosse Partikel aus Gold gibt (nein, die sind weder besonders teuer noch Schmucktauglich). Diese lagern sich dann in den aufgeblähten Lysosomen von kranken Zellen ein. Also ein Teilerfolg.

[PMID:39596250](#)

[David et al. Investigating p.Ala1035Val in NPC1: New Cellular Models for Niemann-Pick Type C Disease](#)

Eine kurze dennoch interessante Arbeit aus Portugal. Es geht um die wichtige Frage, ob verschiedene Veränderungen im NPC1 Protein sich aufschaukeln und die Sache verschlimmern. Die Kollegen fanden in portugiesischen Patienten, die homozygot sind für die NPC1 Variante namens Ala1035Val (statt Alanin wird Valin auf Position 1035 eingebaut) noch einen sogenannten *single nucleotide polymorphism* oder SNP. Diese Mutation im NPC1 Gen bewirkt einen Aminosäureaustausch an Position 858 von Isoleuzin zu Valin (Ile858Val). Dabei handelt es sich wohl um eine harmlose Variante, die bei vielen Menschen vorkommt. Die Frage war nun, ob diese zusätzliche Änderung die Wirkung der Ala1035Val noch verschlimmert. Das untersuchten die Kollegen mit einer Zell-Linie, in der das normale NPC1 Protein durch die verschiedenen Varianten ersetzt wurde. Sie fanden, dass das NPC1 mit beiden Mutationen noch schlechter aus der Produktion im endoplasmatischen Reticulum rauskommt als die Ala1035Val Variante. Ob und was das nun mit dem Krankheitsverlauf der Patienten zu tun hat, bleibt erstmal unklar. Vielleicht haben auch Mutationen in anderen Genen einen Einfluss. Es gibt zu viele Unbekannte und deren Kombinationen: Oh Quantencomputer, komm und hilf!

[PMID:39706535](#)

[Moiz et al. Instationary metabolic flux analysis reveals that NPC1 inhibition increases glycolysis and decreases mitochondrial metabolism in brain microvascular endothelial cells](#)

Hier mal was Neues, es geht um einen sträflich vernachlässigten Zelltyp im Gehirn. Das Organ funktioniert ja dank einer ganzen Armee von hochspezialisierten Zellen beispielsweise Nervenzellen, verschiedene Gliazellen und eben auch die sogenannten Endothelzellen. Diese bilden zusammen mit anderen die ach so



wichtigen Blutgefäße. Letztere bringen ja Zucker, Sauerstoff und vieles mehr noch in die hintersten Hirn-Winkel. Wenn diese Versorgung abrupt gestört ist, geht im Hirn in kürzester Zeit das Licht aus – Schlaganfall. Die detailreiche Arbeit zeigt an Endothelzellen in Zellkultur, dass die Hemmung von NPC1 massiv den Zuckerstoffwechsel dieser Zellen antreibt und gleichzeitig die Arbeit der Energiekraftwerke (= Mitochondrien) beeinträchtigt. Nun sind das Ergebnisse aus Zellkultur-Experimenten, und deren Bedeutung für das, was im Gehirn passiert, ist noch unklar. Aber ein Anfang ist gemacht, und die Hinweise darauf, wie Endothelzellen auf NPC1 Fehlfunktion reagieren können, sind wichtig. Da kommt noch mehr!

Moleküle (NPC)

- [PMID:39693420](#) [Zhang et al. The Plasmodium falciparum NCR1 transporter is an antimalarial target that exports cholesterol from the parasite's plasma membrane](#)
- [PMID:39455279](#) [Nel et al. Structural and biochemical analysis of ligand binding in yeast Niemann-Pick type C1-related protein](#)

Neues in dieser neuen Kategorie (s. Digest #11). Funktion braucht Form, und Formverlust bringt Fehlfunktion. Diese Einsicht bekommt man beim morgendlichen Blick in den Ganzkörper Spiegel. Es gibt zwei neue Studien zur Form oder besser zur Struktur von NPC1 Proteinen, die mehr oder weniger der Säugetierversion ähneln. Die eine Studie von Zhang und Kollegen prominent publiziert in *Science Advances* enthüllt die Struktur des NPC1-ähnlichen Proteins im Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum*, ein bizarrer einzelliger Parasit mit einem komplett verrückten Aufbau. Warum NPC1? Weil das Protein eventuell als Angriffsziel für neue Malaria-Medikamente taugt. Plasmodium wird sehr schnell resistent gegen alles, was man draufschmeisst. Die Proteinstruktur zeigt, dass das Plasmodium NPC1 Cholesterin transportiert, und zwar von der Plasmamembran des Parasiten zu einer speziellen Membran, die den Parasit wie ein Raumanzug vor dem Abbau durch die Wirtszelle schützt. Biologie halt!

In der zweiten Arbeit geht's – mal wieder – um die sehr viel sympathischeren da nützlichen Hefezellen. Deren NPC1 und NPC2 Varianten ähneln ebenfalls ein wenig der Säugerversion. Da zeigen biochemische Experimente, dass die Hefevertionen von NPC1 sowie NPC2 eventuell auch andere Stoffe binden ausser Cholesterin. Wichtig wäre nun, die Struktur von NPC1 zu sehen nach Bindung an diese Moleküle. *En chantier* – Baustelle!



Vermischtes

[PMID:39197036](#)

[Sapaly et al. Dysregulation of muscle cholesterol transport in amyotrophic lateral sclerosis](#)

Also hier geht's weder um NPCD noch ASMD Patienten, es geht um Patienten mit einer anderen schrecklichen Krankheit mit dem schrecklichen Namen amyotrophe Lateralsklerose (auch genannt Lou-Gehrig Syndrom oder Charcot Krankheit). Die Krankheit führt zum Absterben der Motoneurone, also der Nervenzellen, welche die Muskeln steuern. Patienten erleiden fortschreitende Muskelschwäche und Lähmung, die meisten sterben innerhalb von einigen Jahren nach Ausbruch der Krankheit. Die neuen Ergebnisse sind quasi Beifang einer klinischen ALS Studie in Frankreich. Die Kollegen finden in Muskelzellen von 13 ALS Patienten eine Überexpression von NPC1 und NPC2 und von anderen am Cholesterinstoffwechsel beteiligten Komponenten, eine Anhäufung von Cholesterin innerhalb der Zellen, sowie eine Schwächung des Energiestoffwechsels. Die Auslöser für diese NPC-ähnlichen Veränderungen, die bereits präsymptomatisch, also noch vor den eigentlichen ALS Symptomen, auftreten, sind noch unklar. Man wird wohl zunächst einmal untersuchen müssen, ob derlei Veränderungen auch in Proben von anderen ALS Patienten auftreten. Hier sei noch angemerkt: Veränderungen in der zellulären Herstellung von NPC1 or NPC2 werden bei allen möglichen Krankheiten beobachtet, zuletzt beispielsweise in einem experimentellen Modell für multiple Sklerose ([Todorovic et al., 2024](#)).

[PMID:39336615](#)

[Song et al. Sublethal Effects of Pyridaben on the Predatory Function of *Neoseiulus womersleyi*](#)

Jetzt geraten wir in eine grosse Ecke im Reich der Gliederfüssler, wo die zu den Spinnentieren gehörenden Milben (Acari) wohnen, genauer gesagt die Raubmilbe *Neoseiulus womersleyi*. Chinesische Kollegen berichten, dass Pyridaben, ein Milbenvertilgungsmittel anscheinend die Expression von NPC2 Protein runterreguliert, und dadurch das Räubern vermindert.

[PMID:39694081](#)

[Jin et al. Single-cell RNA sequencing unveils dynamic transcriptional profiles during the process of donkey spermatogenesis and maturation](#)

Eselzüchter aufgepasst! Der Bedarf wächst, vor allem in China. Daher verwundert es nicht, dass chinesische Kollegen die Fruchtbarkeit von männlichen Eseln untersuchen. Aufmerksame Anhänger des Digest ahnen schon, dass hier NPC2 eine Rolle spielen könnte. In der Tat!