

Von Dr. rer. nat. Frank W. Pfriegeer

Institut des Neurosciences Cellulaires et Integratives, Centre National de la Recherche Scientifique, Strasbourg, Frankreich

Liebe Leserin, lieber Leser,

es geht weiter! Herzlich willkommen zur dritten Ausgabe von Pfriegeer's Digest, die den Zeitraum vom 1. August bis 31. Oktober 2020 umfasst. Entsprechend lautet der Link für die PubMed Suche:

[\(\(niemann pick type c OR niemann pick type C1 OR niemann pick type c2 OR npc1 OR npc2\) AND \(\("2020/08/01"\[Date - Publication\] : "2020/10/31"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2020/07/31"\[Date - Publication\]\)\)](#).

In diesem Zeitraum erschienen **48** Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften. Wie bereits erwähnt gilt: 1) Übersichts-Artikel oder Fallstudien werden nicht kommentiert. 2) ich beschreibe nur Artikel, die ich auch komplett lesen kann, 3) die Auswahl ist subjektiv, 4) ich bemühe mich um Richtigkeit der Angaben, kann sie aber nicht garantieren, 5) Bewertungen und Interpretationen sind meine persönliche Meinung und erheben keinerlei Anspruch auf Gültigkeit. Feedback gerne an fw-pfriegeer@gmx.de.

Patienten

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073546/>

Solomon et al. (2020) untersuchten den Einfluss von Miglustat/Zavesca auf Schluckstörungen sowie auf das sogenannte Aspirationsrisiko, also das Risiko sich zu Verschlucken. Man glaubt es kaum, aber Schlucken ist tatsächlich ein sehr komplexer Vorgang der zum Teil willentlich und auch über Reflexe gesteuert wird, neuronal also sowieso. Frühere Studien an NPC Patienten zeigten, dass Miglustat die Verschlimmerung der Schluckstörungen verlangsamt. Die neue Studie an 50 Patienten bestätigt dies im Grossen und Ganzen mit weiteren quantitativen Daten (also Zahlen!) aus standardisierten Tests.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32931663/>

Stille Nacht, heilige Nacht - nein, fast! In einer Studie aus Portugal (Encarnaco et al., 2020) geht's um sogenannte *silent gene variants* also "stille" Varianten des NPC1 Gens, von denen man dachte, sie seien harmlos. Denkste! In der Studie wurden Patienten untersucht, die zwar NPC Symptome zeigten, bei denen die molekulare Analyse aber kein klares Bild ergab. Die Studie ergab, dass einige der Patienten eine dieser stillen Varianten, genannt p.V562V, aufweisen, und dass diese Variante gar nicht so harmlos ist. Sie führt dazu, dass ein geschrumpftes NPC1 entsteht, und dass die Blaupause dazu, also die Boten RNA, im zellulären Abfalleimer landet. Gleichzeitig können manche Zellen aber wohl diesen Fehler ausbügeln und ganz normales NPC1

produzieren. Welche Zelle nun was macht, liegt noch im Dunkeln. Die Ergebnisse erklären jedenfalls, dass der Filipintest mit Fibroblasten der besagten Patienten weder die klassisch starke noch die "Variante" Cholesterin-Anhäufung zeigte, sondern irgendwas dazwischen. Nicht jede stille Variante ist still, so wie nicht jede stille Nacht heilig ist.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32993765/>

A propos Nacht: in einer Studie aus Japan (Imanishi et al., 2020) geht's um Schlaf, Kataplexie bei NPC Patienten und Hypocretin, auch genannt Orexin. Was hat das alles miteinander zu tun? Nun, Hypocretin ist ein Peptid-Hormon, welches im Hypothalamus gebildet wird. Es reguliert allerlei darunter auch den Schlaf. Die Studie bestätigt frühere Beobachtungen, dass NPC Patienten mit kataplektischen Anfällen niedrige Hypocretin Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit haben. Massive Defekte in diesem Hormonsystem führen übrigens zu Narkolepsie, einer bizarren Schlafstörung, die oft mit kataplektischen Anfällen einhergeht. Das kann genetische Ursachen haben: Die Untersuchung von narkoleptischen Hunden - ein Tiermodell! - führte zur Entdeckung eines genetischen Defekts im Hypocretin-Rezeptor, eine sehr interessante Geschichte. Alternative Ursache sind eventuell Autoimmun-Attacken gegen die Hypocretin-produzierenden Nervenzellen im Hypothalamus. Langer Rede kurzer Sinn, Kataplexie bei NPC Patienten könnte durch Hypocretin Mangel verursacht werden, der wiederum genetisch bedingt ist oder durch das Absterben der entsprechenden Nervenzellen verursacht wird.

Tiermodelle

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770132/>

Neues von der Gentherapie-Front? Die Mitarbeiter einer Firma probierten eine Alternative zur Virus-basierten Gentherapie (Jiang et al., 2020). Dabei wurde die cDNA, die den Bauplan für das NPC1 enthält, in eine Art künstliche Fettröpfchen, sogenannte Liposomen, verpackt. Diese wurden dann zusätzlich noch aussen mit einem Antikörper dekoriert, der an den sogenannten Transferrin-Rezeptor bindet. Letzterer dient dazu, die Aufnahme der Tröpfchen und damit der DNA in die Zellen zu erleichtern. Ausserdem hilft er bei der Überwindung der Blut-Hirn Schranke. Warum dieses Vehikel nun *Trojan horse liposomes* heisst weiss der Teufel. Wer sich bei Homer auskennt, wird bemerken, dass der Name doch eher unglücklich gewählt ist - ich erspare hier Einzelheiten. Jedenfalls wurden die Liposomen dann sechs Wochen alten NPC1-defizienten Mäusen verabreicht und zwar durch Injektion in die Blutbahn. So weit so gut. Leider enttäuscht die Studie rein inhaltlich, es gibt quasi keine quantitativen Daten zur Wirkung auf die Mäuse, so lernt man relativ wenig. Schad drum!

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33204596/>

Um's Blut, genauer gesagt um die Blutplättchen - auf vornehm Thrombozyten - geht's in einer Studie von Chen und Kollegen. Diese Zellen, die eigentlich gar keine sind, denn ihnen fehlt der Zellkern, sind ja - unter anderem - für die Blutgerinnung und damit den Wundverschluss zuständig. Die Studie zeigt, dass NPC1-defiziente Mäuse etwa 30% mehr Blutplättchen aufweisen, die aber weniger gut verklumpen. Folglich zeigen sie auch eine verlängerte Blutungsdauer nach einer Verletzung. Und wie sieht's bei Patienten aus? Tja, grosser Unterschied, denn da war die Zahl der Plättchen im normalen Bereich, tendenziell sogar an der unteren Kante. Also, ein weiteres Beispiel dafür, dass Maus und Mensch doch anders sind.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970694/>

Zunächst Eigenwerbung: Der Autor dieser Zeilen hat grad zusammen mit einer Kollegin einen jedermann zugänglichen Übersichtsartikel geschrieben, darin geht's um experimentelle Modelle für NPC ([Pallottini & Pfriege, 2020](#)). Die SHG hat die Publikationskosten übernommen, *grazie mille!* Wir schrieben, dass es keine Modelle mit grossen Tieren gibt, also Tiere grösser als Katze. Denkste 2! Prompt flatterte eine Studie auf den Bildschirm, die diese Aussage widerlegte (Wooley et al., 2020). Eine Gruppe aus Australien fand tatsächlich NPC1 Mutationen in einer kommerziell genutzten Herde von Aberdeen Angus Rindern. Mehrere Kälber entwickelten ab einem Alter von 3 Monaten Bewegungsstörungen, liefen seitwärts und fielen um, einige starben vorzeitig - nicht durch Schlachtung. Eine Futtervergiftung, zum Beispiel durch *Swainsona formosa*, auch genannt "Ruhmesblume" (!?) konnte ausgeschlossen werden. Weitere Untersuchungen ergaben, dass die Tiere eine neue Variante aufweisen, woraus ein kaputtes NPC1 entsteht. Es gibt jetzt also doch ein Modell für NPC mit grossen Tieren - sogar grösser als gedacht! Man darf gespannt sein, wozu das noch gut sein wird.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33016621/>

In einer interessanten Studie von Bartoll und Kollegen geht's eigentlich um Niemann-Pick Typ A, aber es gibt auch Daten zu Typ C. Die Gruppe zeigt erste präklinische Daten für einen neuen Therapieansatz basierend auf Cannabis! Nein, obacht, genauer gesagt basiert er auf dem Gehirn-eigenen Endocannabinoid-System. Endocannabinoide wie beispielsweise das Anandamid sind fettartige Substanzen. Diese werden von Zellen im Gehirn gebildet, sie steuern als sogenannte Neuromodulatoren eine Vielzahl an Prozessen darunter Lernen, Gedächtnis und spielen bei bestimmten neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen eine Rolle. Ähnlich wie klassische Neurotransmitter aktivieren auch die Endocannabinoide entsprechende Rezeptoren. Allerdings gibt es einen wichtigen Unterschied: die Endocannabinoide agieren innerhalb von Membranen, binden also nicht von "aussern". Die Gruppe um Maria-Dolores Ledesma fand, dass in

Nervenzellen aus ASM-defizienten Mäusen, einem Modell für Niemann-Pick Typ A, der Endocannabinoid Rezeptor Typ 1 quasi verloren geht, wahrscheinlich durch die pathologische Anhäufung von Sphingomyelin. Dies stört hinwiederum die darauf beruhende Signalübertragung. Nun könnte man natürlich künstlich Cannabinoide zuführen - quasi mal was entsprechendes rauchen. Das wäre allerdings der falsche Weg aufgrund der Nebenwirkungen. Eine alternative Methode besteht darin, den Gehirn-eigenen Abbau der Endocannabinoiden zu hemmen. Dies leisten bestimmte Enzyme mit furchteinflößenden Namen wie *fatty acid amide hydrolase* und *monoacylglycerol lipase*. Die Behandlung von ASM-defizienten Mäusen mit Substanzen, die diese Enzyme hemmen, verringerte die Anhäufung von Sphingomyelin, eventuell durch Aktivierung der neutralen Sphingomyelinase. Ausserdem verminderte die Behandlung die Bewegungsstörungen und verlängerte die Lebensdauer der Mäuse. Positive Effekte zeigten sich auch in NPC1-defizienten Mäusen, der Fokus dieser Arbeit lag allerdings auf Niemann-Pick Typ A. Eventuell ist das Endocannabinoid System ein lohnendes Ziel für therapeutische Ansätze für beide Krankheiten.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32931479/>

Da bleiben wir gleich beim Thema mögliche Angriffsziele für eine Therapie. Eine Studie von Liu et al. bringt einen neuen Kandidaten in's Spiel, die sogenannte Lysophagie. Dieser Prozess gehört zum Qualitätskontrollsystem der Zelle, welches kaputte Proteine oder andere Bestandteile entfernt, hier speziell durch "Aufessen" der Lysosomen. Letztere sind bekanntlich Handlungsort des zellulären NPC Dramas, in diesem Teil kommt es zur krankhaften Anhäufung von Cholesterin und anderen Lipiden. Die Lieberman Gruppe ging zunächst der Frage nach, ob die Lysophagie in Zellen mit kaputtem NPC1 überhaupt noch funktioniert: Ja! Beschädigte Lysosomen werden "entsorgt". Dann wurde untersucht, ob und was passiert, wenn man die Lysophagie "stört". Dazu wurden NPC1-defiziente Mäuse mit Mäusen gekreuzt, denen eine bestimmte Komponente der durchaus komplizierten Lysosomensorgungsmechanik, das sogenannte Fbox2 Protein fehlt. Bingo: die doppelt defizienten Mäuse starben noch früher und zeigten grössere Schäden im Kleinhirn als die "normalen" NPC1 Mäuse. Das heisst im Umkehrschluss, dass man die Überaktivierung der Lysophagie eventuell therapeutisch einsetzen könnte, wenn es denn entsprechende Aktivatoren gäbe.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33163944/>

Um einen weiteren möglichen Angriffspunkt für eine Therapie, das sogenannte ABL1 oder c/Abl Protein, geht es in einer neuen Studie aus Chile (Contreras et al., 2020). Das Kürzel klingt rätselhaft, es geht auf ein Virus zurück, das nach einem Herrn Abelson benannt ist und das dieses Gen in seinen Bauplan aufgenommen hat. ABL1, eine sogenannte Proteinkinase, ist einer der zentralen Schalter in der Zelle,

der ganz viele Vorgänge kontrolliert, darunter Teilung, Differenzierung, aber auch den programmierten Tod. Die Kinase spielt eine zentrale Rolle bei einer bestimmten Form von Leukämie. Medikamente, die ihre Wirkung hemmen, darunter Imatinib werden mittlerweile erfolgreich zur Therapie eingesetzt. Übrigens, nur so am Rande, Chemikalien oder andere Stoffe, die zu Medikamenten werden, ändern ihre Namen des öfteren, besonders nach Firmen-Übernahmen und als Marketingmassnahme: Ursprünglich hiess die Substanz CGP57148B, entwickelt von Ciba Pharmaceuticals in Basel, daher die Anfangsbuchstaben Ciba Geigy Product. Dann wurde daraus STI-571, dann Imatinib, schliesslich Glivec oder Gleevec, ein FDA-zugelassener Blockbuster, dessen Patentschutz allerdings ausgelaufen ist. Zurück zu NPC: Die Gruppe um Silvana Zanlungo hatte bereits vor einigen Jahren gezeigt, dass Imatinib die Neurodegeneration in NPC1-defizienten Mäusen verlangsamt und deren Lebensspanne etwas verlängert. Die neuere Studie bestätigt diese Ergebnisse und zeigt, dass die Wirkung eventuell auf einer Enthemmung der Lysosom-Produktion beruht.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079236/>

"So long, and thanks for all the fish!". Nein, soweit sind wir noch nicht, aber es geht um Fisch, genauer gesagt den Zebraabärbling oder *Danio rerio*. Dieser eigentlich in Asien beheimatete Süsswasserfisch ist ein beliebtes Objekt der biologischen Grundlagenforschung (und wohl auch der Aquarianer), und dient als Modell zur Erforschung diverser menschlicher Krankheiten. Der Fisch ist relativ klein (ein Wels wär eher mühsam) und einfach zu züchten - "just add water". Die Fischembryos sind durchsichtig und entwickeln sich relativ schnell, man kann ihnen also quasi bei der Entwicklung zusehen. NPC1-defiziente Fische wurden bereits in früheren Studien vorgestellt, sie entwickeln sich zunächst normal, zeigen dann aber ausgeprägte Defekte, die den menschlichen Symptomen durchaus ähneln, darunter motorische Veränderungen, Gleichgewichtsstörungen, sowie ein vorzeitiges Absterben. Die neueste Studie stellt ein pharmakologisches Zebrafisch Modell vor, bei dem der NPC1 Hemmer U18666A dem Wasser zugesetzt wird (Cook et al., 2020). Ausserdem zeigt die Gruppe beeindruckende Aufnahmen der Fett-Anhäufung im ganzen Tier mit Hilfe der sogenannten *light-sheet* Mikroskopie. Dabei werden durch eine Art Scheibchen-weise Beleuchtung hochaufgelöste dreidimensionale Aufnahmen von relativ grossen, ja sogar lebenden Objekten, wie beispielsweise Fischlarven, gemacht.

Zellen

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33081384/>

In einer neuen Studie aus Deutschland geht's um Nervenzellen, die aus sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen gewonnen werden (Jürs et al., 2020). Diese Stammzellen mischen gerade die Suche nach Krankheitsursachen und Behandlungsmethoden gehörig auf. Ausgangspunkt sind u.a. die altbekannten

Fibroblasten, die meist aus der Haut von Patienten entnommen werden. Diese Zellen werden *in vitro*, also in der Zellkultur, umprogrammiert, indem bestimmte Gene, sogenannte Transkriptionsfaktoren, in sie eingeschleust werden. Diese Faktoren schalten die Expression ganzer Gengruppen ein (oder aus) und sorgen so dafür, dass aus alten Fibroblasten neue pluripotente Stammzellen werden. Pluripotent heissen sie, weil sie vieles (aber nicht alles, sonst wären sie ja "omnipotent") können: man kann aus ihnen in weiteren Schritten hochspezialisierte Zellen basteln, darunter auch Nervenzellen. Weil diese Zellen aus Patienten stammen, sind ihre Eigenschaften natürlich eher geeignet Krankheitsursachen und Behandlungsansätze präklinisch zu testen als solche aus Tiermodellen. Dieses Gebiet entwickelt sich gerade rasend schnell, nicht zuletzt weil "Kinderkrankheiten" des Modells wie beispielsweise die mangelnde Standardisierung experimenteller Protokolle und die Variabilität der Zellausbeute und -qualität (Reinheit, Überlebensfähigkeit) langsam unter Kontrolle gebracht werden. Typischerweise dauert es übrigens einige Wochen bis man Zellen aus einem Fetzen Haut in Nervenzellen verwandelt hat.

Die Gruppe um Moritz Frech sowie andere Teams weltweit untersuchen bereits seit einiger Zeit Nervenzellen aus NPC Patienten-Fibroblasten. In der neuesten Studie geht es um den sogenannten oxidativen Stress. Dieser wird durch hochreaktive Sauerstoffverbindungen verursacht, die Zellen arg verwüsten können, die aber normalerweise in Schach gehalten werden. Es mehren sich die Hinweise, dass dieser vieluntersuchte Mechanismus bei NPC eine Rolle spielt, allerdings sind die Ergebnisse zum Teil widersprüchlich. Hier gilt: Obacht! Zellkulturen sind beispielsweise mit dem atmosphärischem Sauerstoffgehalt von 21% konfrontiert, der nicht die Konzentration im lebenden Gewebe widerspiegelt. Ausserdem stellt sich bei pluripotenten Stammzellen generell die Frage nach der Kontrolle. Viele Studien verwenden Stammzellen aus "gesunden" Spendern. Aber, diese Zellen sind genetisch und sogar epigenetisch völlig anders, denn jeder Mensch ist anders. Will man nur den Einfluss der NPC1 Mutation untersuchen, so müsste man "echte" (sogenannte isogene) Kontrollzellen herstellen, also die NPC1 Mutation in den Zellen eines bestimmten Patienten genetisch rückgängig machen - das geht mittlerweile, ist aber mühsam.

Vermischtes

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087814/>

Eine Nachricht für Vogelhalter und Geflügelzüchter: verschiedene Varianten des NPC2 Proteins wurden in den Riech-Antennen der roten Vogelmilbe (*Dermanyssus gallinae*) entdeckt, einem üblen Schädling, der Vögeln Blut absaugt. Was das NPC2 da macht, ist noch unbekannt.