

Von Dr. rer. nat. Frank W. Pfriegeer  
Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives  
Centre National de la Recherche Scientifique / Université de Strasbourg  
Strasbourg, Frankreich

## Liebe Leserin, lieber Leser,

herzlich willkommen zur fünften Ausgabe von Pfriegeer's Digest – es hat etwas länger gedauert. Daher umfasst die neue Ausgabe den relativ langen Zeitraum vom 15. März bis zum 31. August 2021. Der Link für die PubMed Suche lautet:

[\(\(niemann-pick type C disease OR niemann-pick disease type C OR niemann-pick type C1 OR niemann-pick type c2 OR npc1 OR npc2\) AND \("2021/03/16"\[Date - Publication\] : "2021/08/31"\[Date - Publication\]\)\) NOT \("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2021/3/15"\[Date - Publication\]\)\)](#)

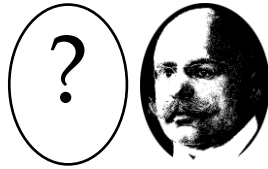
In diesem Zeitraum erschienen 84 Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, darunter 8 Übersichtsartikel.

Wie immer gilt: 1) Meine Auswahl ist subjektiv, 2) Übersichts-Artikel oder Fallstudien kommentiere ich nicht, 3) ich beschreibe nur Artikel, die ich auch komplett lesen kann, 4) ich bemühe mich um Richtigkeit der Angaben, kann sie aber nicht garantieren, 5) Bewertungen und Interpretationen reflektieren allein meine persönliche Meinung und erheben keinerlei Anspruch auf Gültigkeit, 6) Tipp- und Rechtschreibfehler etc. bitte ich zu entschuldigen. Feedback gerne an fw-pfriegeer@gmx.de oder frank.pfriegeer@unistra.fr.

## Patienten

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34418116>

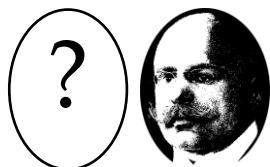
Die Ergebnisse einer klinischen Phase 2/3 Studie mit Arimoclomol, kurz ARI, wurden veröffentlicht (Mengel et al., 2021). Die Frage war, ob ARI die Verschlechterung verlangsamt im Vergleich zu Placebo. Als Messgröße diente eine auf fünf Domänen geschrumpfte Version der NPC Clinical Severity Scale. Insgesamt gab es Ergebnisse von 42 Patienten, davon bekamen 16 eine Zuckerpille und 25 ARI. Nun, was soll man sagen? ARI ist kein Wundermittel. Andererseits gibt es vielleicht eine messbare Verminderung der Verschlechterung bei einigen Patienten. Ein Kriterium für die Einschätzung der Wirksamkeit und damit auch die Arzneimittelzulassung, ist der sogenannte p Wert, den die statistische Analyse liefert. Der ist nicht berauschend, er beträgt 0,046 bei allen Patienten. Bei denen, die zusätzlich mit Miglustat behandelt wurden, liegt er bei 0,006. Was heisst das jetzt? Tja, wenn man das so genau wüsste. Fragt man Wissenschaftler querbeet was der p Wert genau bedeutet, erhält man garantiert jede Menge falscher Antworten – meine sicher eingeschlossen. Jedenfalls gibt es in der Wissenschaft seit Jahrzehnten eine



Debatte darüber, wie man die "Signifikanz" von Ergebnissen, also zum Beispiel die Wirkung eines Medikaments, feststellt. Das Grundproblem bei NPC und anderen Krankheiten bleibt die Variabilität zwischen den Patienten. Daher zwei Anmerkungen: Es wär prima, wenn in derlei Veröffentlichungen auch die Verlaufskurven aller Patienten, sowie Informationen über die Mutationen und die sogenannten Biomarker pro Patient dargestellt und analysiert würden. Momentan werden meist Mittelwerte gezeigt, und verliert damit eventuell wichtige Informationen. Man könnte durchaus herausfinden (oder nicht), ob bei dem Patient A oder Patientin B, bei denen man eine ARI-bedingte Veränderung sichtbar war, eventuell auch eine bestimmte Mutation vorliegt, oder ein bestimmter Wert eines Biomarkers. Für derlei gibt es ja sogenannte multi-parametrische Analysen, ein Stichwort *principal component analysis*. Dabei betrachtet man die Gesamtheit der Daten (Alter, Geschlecht, Mutation, severity scale, Behandlung etc.) und schaut, ob die Patienten in bestimmte Gruppen fallen. In der Biologie werden derlei Methoden immer wichtiger, weil man heutzutage immer mehr Messgrößen gleichzeitig erfasst und weil man biologische Strukturen oder Vorgänge oft nur multiparametrisch beschreiben kann. Natürlich gilt wie immer, die Zahl der Patienten ist eventuell zu klein. Zweitens stellt sich die Frage, wie man klinische Studien bei seltenen Krankheiten mit derart variablem Krankheitsbild überhaupt durchführen will. Da schreib ich jetzt nix Neues, aber das Scheitern von Zyklodextrin sowie von Arimocloamol ist evtl. ein Warnschuss vor den Bug der Gemeinde.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34096670>

In dieser Studie (Bremova-Ertl et al., 2021) geht's eigentlich um einen alten Hut, Störungen der Augenbewegungen bei NPC Patienten. An über 70 NPC Patienten durchgeführt bringt sie einige neue Erkenntnisse, die für die Diagnose sowie die Überwachung des Krankheitsverlaufs wichtig sein könnten. Die sogenannte *vertical supranuclear gaze palsy* oder vertikale supranukleäre Blickparese ist ein altbekanntes Symptom von NPC. Die neuen Daten zeigen eindeutig, dass man bei der Untersuchung der Augenbewegungen genauer hinschauen sollte. Nun mag man denken, Augenbewegungen, das kann ja nicht so kompliziert sein. Eben doch! Denn das menschliche Auge muss allerlei Tricks anwenden, um die Blickrichtung zu wechseln, ja selbst um die Netzhaut sozusagen sehend zu halten. Dazu dienen unter anderem die Sakkaden, also sehr schnelle (100 Millisekunden), willkürlich oder unwillkürlich ausgelöste Blickbewegungen. Das alles wird von mehreren neuronalen Zentren im sogenannten Hirnstamm gesteuert, die in vielen Krankheiten, darunter auch Parkinson kaputt gehen. Warum manche dieser Kerne so empfindlich sind, ist – mir zumindest – völlig unklar! Übrigens hat die Maus diese Zentren nicht (da keine vergleichbaren Augenbewegungen) und fällt damit als



Modell aus. Diesbezüglich wär evtl. das Chamäleon wohl ein Traum-Modell für NPC – Scherz am Rande. Die neuen Ergebnisse zeigen – vereinfacht gesagt – dass ein Defekt, nämlich die *vertical supranuclear saccade palsy*, zuverlässiger auftritt als die wohlbekanntere vertikale Blickparese. Das mag jetzt wie Erbsenzählerei klingen, macht aber eventuell einen grossen Unterschied, da man weiss was man untersuchen muss. Die Studie zeigt ferner, dass bestimmte Messgrössen relativ gut mit anderen Skalen korrelieren, welche die Schwere der neurologischen Symptome abbilden: das heisst, wenn der eine Wert schlecht ist, ist's der andere auch. Und die Studie zeigt auch, welche Klimmzüge Patienten quasi unbewusst anstrengen, um die gestörten Blickbewegungen auszugleichen. Diese können – je nach Patient – natürlich die Untersuchungsergebnisse verfälschen. Es sei angemerkt: auch hier wäre eine multiparametrische Analyse interessant, um die Patienten eventuell kategorisieren zu können. Jedenfalls scheint es an der Zeit, die Augenbewegungen ausführlicher zu untersuchen – zumindest bei den Patienten, bei denen das (noch) möglich ist. Damit könnte man die Krankheit noch genauer diagnostizieren sowie den Krankheitsverlauf und eventuelle Medikamentenwirkungen besser verfolgen.

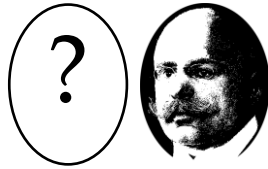
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34387740>

Neues zum alten Thema Targanil oder auch N-Azetyl-L-Leuzin oder kurz NALL (s.a. Pfriegeer's Digest #4). Die Ergebnisse einer klinischen Phase 2 Studie wurden soeben veröffentlicht (Bremova-Ertl et al., 2021). Die Studie weist einige Besonderheiten auf. Erstens wurde hier die L Variante (genauer das L Enantiomer; s. vorherige PD Ausgabe) verabreicht, welche wohl gemäss früheren Studien die Wirkung hervorruft. Zweitens wurde kein Plazebo verabreicht, also entfiel diese Kontrolle. Stattdessen gab es vorher/nachher Messungen, sowie eine zusätzlich Messung nach dem sogenannten *washout*, also nach Absetzen des Medikaments. Drittens wurde eine neue Art der Erfassung verwendet, bei der Experten anhand von Videos sozusagen "blind" die Schwere der neurologischen Symptome sowie deren Veränderung einschätzten. "Blind" insofern als die Experten nicht wussten, zu welchem Zeitpunkt der Patient (vorher, nachher oder nach dem washout) gefilmt wurde. Die Studie zeigt eine Verbesserung während der (täglichen) Einnahme von NALL und eine Verschlechterung nach dem Absetzen. Die Frage ist natürlich nach wie vor, wie NALL wirkt. Die Autoren erwähnen wie schon andere zuvor als möglichen Ansatzpunkt den Energiestoffwechsel.

## Tiermodelle

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33810307/>

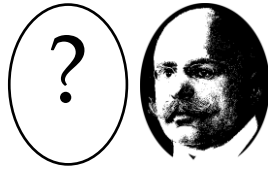
Die Gruppe von Merce Pallas aus Barcelona stellt einen neuen Therapieansatz vor (Grinan-Ferre et al., 2021). Das Zielprotein ist ein Enzym, also ein zelluläres



Maschinchen, namens *soluble epoxide hydrolase*, welches den Abbau von bestimmten Zellsignalstoffen namens *epoxyeicosatrienoic acids* (oder kurz EETs) hemmt. Wie kommen die da drauf? Bei den EETs handelt es sich um bestimmte Fettsäuren, welche verschiedene Vorgänge in Zellen regulieren, zum Beispiel die Funktion der Mitochondrien, die Autophagie, den Zelltod sowie Entzündungsreaktionen. Die Nutzung dieser Signalstoffe als therapeutisches Ziel ist nix Neues, frühere Studien zeigten bereits positive Wirkungen bei Alzheimer, Herzkrankheiten und Tumorerkrankungen. Die neueste Studie nun widmet sich NPC und zeigt, dass die Behandlung von NPC Mäusen mit einem Hemmstoff tatsächlich die Lebensdauer der Mäuse um ein Viertel verlängert und manche Symptome, vor allem krankheitsbedingte Änderungen bei Verhaltenstests, verringert. Das ist nicht Nichts. Der dazu verwendete Wirkstoff, über den noch relativ wenig zu lesen ist, wurde oral verabreicht und scheint die Blut-Hirn Schranke zu überwinden. Man darf gespannt sein.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33878344/>

Die faszinierende Studie von Roney et al. (2021) liefert einen ersten Erklärungsversuch für ein längst bekanntes Phänomen, die sogenannte axonale Dystrophie, die sowohl im Hirn von NPC Patienten und von Tiermodellen auftaucht. Zur Erinnerung, ein Axon ist eine Art von Kabel, welches – zusammen mit Synapsen und Dendriten – die elektrische Aktivität von einer Nervenzelle zur nächsten überträgt. Beim Menschen erreichen Axone eine Länge von fast 2 Metern, die Gesamtlänge der axonalen Verkabelung im menschlichen Gehirn beträgt – Obacht! – so um die 180.000 km. Dystrophie bezeichnet im Grunde genommen eine Art Fehlernährung oder Fehlbildung. Die axonale Dystrophie – also quasi Kabelbrand – bei NPC wurde bereits vor Jahrzehnten beschrieben, man beobachtet eine Anhäufung von bläschenartigen Strukturen an bestimmten Stellen der Axone. Über die Ursachen dieser Veränderung und die Folgen wurde lange gerätselt, und zugegeben wenig geforscht. Die Arbeit von Roney und Kollegen löst nun das Rätsel – zumindest teilweise. Die Gruppe zeigt mit einem beachtlichen Aufwand an experimentellen Modellen und Methoden, dass bei NPC der Transport von Lysosomen entlang der Axone nicht mehr funktioniert. Je nun, mag man fragen, was soll's? Eine frühere Arbeit der Gruppe hatte gezeigt, dass Lysosomen sozusagen als aktive Mülltonnen in die Axone und Synapsen einwandern, dort Zellschrott aufsammeln und dann über den Rücktransport wieder in den Zellkörper bringen – zum Recycling. Geht das schief, kommt es zu einer Anhäufung von allerlei Bläschen, vor allem von Autophagosomen, eben weil sie nicht mehr über die Fusion mit Lysosomen abgebaut werden können. Interessanterweise ist "nur" der Hin-Transport vom Zellkörper Richtung Kabelenden betroffen, der Rücktransport funktioniert.



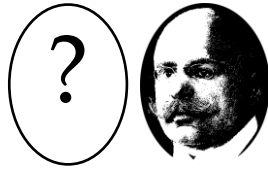
Warum funktioniert der Hintransport nicht mehr? Das liegt wohl daran, dass bestimmte Proteine, an die der Motor für den Transport andockt (Treideln!), irgendwie inaktiv auf den Lysosomen kleben. Ein Grund könnte der überhöhte Cholesteringehalt in der Hülle der Lysosomen sein. Wie immer werfen derlei Entdeckungen viele weitere Fragen auf, aber ein erster Schritt ist getan. Die Arbeit zeigt einmal mehr, dass Nervenzellen aufgrund ihrer besonderen Form und Funktion ganz spezielle logistische Anforderungen haben und eben auch entsprechende Defekte aufweisen, die so in anderen Zellen gar nicht auftreten können.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34061502/>

"**Fett in 3D**", das könnte die Überschrift über eine neue Studie an NPC1-defizienten Zebrafischen sein. Die chinesischen Kollegen haben eine relativ neue und aufwändige Methode, genannt 3D MALDI-MSI, benutzt, um die Verteilung von Fettstoffen im gesunden und kranken Fisch dreidimensional darzustellen. Das ergibt überaus schöne und für künftige Studien eventuell sogar nützliche Bilder. Sie erlauben erstmals eine Gesamtübersicht über die krankhaften Veränderungen in den verschiedenen Organen. Hier darf man gespannt sein, wie sich diese zukunftsweisende Methode noch entwickeln wird.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34290407>

Alle Jahre wieder – also leider viel zu selten – passiert's: eine Veröffentlichung zum Thema NPC schafft's in die oberste Liga der wissenschaftlichen Fachzeitschriften: diesmal NATURE. Das ist für die Autoren wie ein Sechser im Lotto, der allerdings hart erarbeitet sein will, daher Gratulation an Nan Yan und ihre Truppe am Texas Southwestern Medical Center der University of Texas in Dallas. Sie zeigen etwas ganz Neues mit erheblichem therapeutischem Potenzial, indem sie quasi zwei Stränge zusammenführen, zwischen denen man bislang keinen Zusammenhang vermutet hätte. Da ist zum einen die altbekannte NPC1 Defizienz, zum anderen der sogenannten *stimulator of interferon genes*, kurz STING, Signalübertragungsweg. Worum geht's? Kurz gesagt ist STING einer dieser zentralen Schalter in Zellen, welche ganze viele Prozesse in Gang setzen – Details erspare ich. Das ist eine lange und komplizierte Geschichte, die ich auch nur zum Teil überblicke. Die Gruppe konnte zeigen, dass STING mit NPC1 direkt verbandelt ist, und dass die Menge und Aktivität von STING erhöht ist, wenn NPC1 fehlt. Die übermäßige STING Aktivierung hinwiederum scheint direkt für das Absterben von Nervenzellen zuständig – wie, das ist noch nicht ganz klar. Eventuell über die Ausschüttung von diversen Botenstoffen in Folge einer Immunantwort oder Entzündungsreaktion. Die Gruppe zeigt jedenfalls, dass es NPC1-defizienten Mäusen besser geht, wenn man



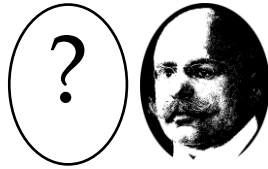
gleichzeitig STING oder irgendwas was "stromabwärts" vom Signalübertragungsweg aktiviert wird, eliminiert. Nachdem STING nun eine zentrale Rolle bei einer Reihe von Krankheiten spielt, darunter Krebs, Autoimmun- und andere Entzündungskrankheiten wurden bereits Stoffe entwickelt, die STING hemmen. Man darf gespannt sein, ob die Behandlung der Mäuse mit diesen Hemmern den Krankheitsverlauf hemmt und lebensverlängernd wirkt. Wichtig ist hierbei noch: die STING Aktivierung und damit die Neurodegeneration sind eventuell unabhängig von der Anhäufung von Cholesterin und andere Fettstoffen. Auch das muss beachtet und weiter untersucht werden.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34364974>

Eigenschleicherung: Eine Studie aus meinem Labor ging der Frage nach, was überhaupt im Hirn von Mäusen passiert unmittelbar nach der Injektion von Zyklodextrin (Barthelemy et al., 2021). Bisher wurden Veränderungen erst nach Wochen- oder Monate-langer Behandlung untersucht, aber was innerhalb der ersten Stunden und Tage passiert, blieb im Dunkeln. Insbesondere wollten wir eine Annahme überprüfen, die sich aus einer unserer vorherigen Studie in Zellkulturen ergeben hatte. Da fanden wir, dass Zyklodextrin die Nervenzellen irgendwie dazu befähigt, das angestaute Cholesterin auszuspucken, durch einen Vorgang den man lysosomale Exozytose nennt. Dabei wird der Inhalt von Endosomen/Lysosomen quasi vor die Tür gekippt. Wir wollten nun wissen, ob das tatsächlich so auch im lebenden Tier passiert. Dazu haben wir wie bereits zuvor die Netzhaut untersucht. Diese bietet den Vorteil, dass man Stoffe wie Zyklodextrin ins Auge spritzen kann – ähnlich wie bei der Behandlung von makularer Degeneration – über sogenannte intravitreale Injektionen. Ein weiterer Vorteil ist, dass man die Kontrollösung in's andere Auge spritzt und so den Kontrollansatz im selben Tier untersuchen kann. Wir fanden, dass Zyklodextrin tatsächlich die Freisetzung von angestaumtem Cholesterin aus retinalen Nervenzellen auslöst, und dass dann die sogenannten Gliazellen diese Lipid-haltigen Partikel "aufessen und verdauen". Die Beseitigung des angehäuften Cholesterin erfordert als ein koordiniertes Zusammenspiel von Nerven- und Gliazellen, eventuell weil die Nervenzellen selbst nicht in der Lage sind, den Zyklodextrin-induzierten Abbau des Fettbergs allein zu stemmen. Das macht schon Sinn: Nervenzellen sind keine Fettzellen.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407999>

Und es gibt Fortschritte an der Gentherapie-Front. Bekanntlich wird dazu die "gesunde" Variante des NPC1 Gens in einen sogenannten Vektor gepackt, meist *adeno-associated virus* oder kurz AAV. Dieser wird dann in die Blutbahn injiziert, von wo er dann – idealerweise – in die betroffenen Organe gelangt und das Gen in



Zielzellen einschleust – einschliesslich Nervenzellen im Hirn – soweit die Theorie. Erste Studien mit durchaus vielversprechenden Ergebnissen liegen ja vor (s. vorherige PD Ausgaben). Die neueste Veröffentlichung aus dem Pavan/Venditti Labor (Davidson et al., 2021) ist interessant: Sie zeigt nun, dass eine bestimmte Variante des AAV Vektors (genannt AAV-PHP.B) sehr viel besser ist als die "klassische" Version AAV9. Beide Typen unterscheiden sich durch Proteine in der Hülle, welche den Eintritt der Viren in bestimmte Zellen vermitteln. Die PHP.B Variante verlängerte die Lebenszeit der NPC1-defizienten Mäuse sehr viel mehr als AAV9. Allerdings blieb ein Problem: die hohe Variabilität. In manchen Mäusen wirkte der AAV-PHP.B quasi Wunder (längere Lebenszeit, verringerte neurologische Symptome) in anderen eher nicht. Warum? Auch hierfür fanden die Kollegen eine Erklärung: offensichtlich besitzt das gewählte NPC Mausmodell basierend auf dem BALB/C Mausstamm genetische Varianten des Rezeptors, an die das Hüllprotein des Virus auf den Zellen mehr oder weniger gut bindet. Tatsächlich konnten Davidson und Kollegen zeigen, dass die Wirkung des Virus auf die Lebensdauer einer Maus davon abhängt, welche Variante des Rezeptors die Maus trug. Biologie in Reinform. Erstmal sieht's furchtbar kompliziert aus, aber wenn man der Sache auf den Grund kommt, wird's schon einfach(er). In jedem Fall bleibt die Gentherapie ein *hot-topic*!

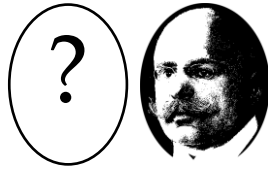
## Zellen

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921734/>

Eine Studie aus dem Labor von Silvana Zanlungo (Argüello et al., 2021) stellt ein gutes Beispiel dar für Ergebnisse, die zwar interessant aber auch mit Vorsicht zu geniessen sind. Die Arbeit zeigt, dass ein Phytohormon aus der Sojabohne, genannt Genistein, die Cholesterinanhäufung in Zellkulturmodellen von NPC verringert. Die Autoren zeigen weiter, dass Genistein einen Genschalter namens TFEB aktiviert, und damit die Herstellung von Lysosomen kontrolliert. Ausserdem weiss man, dass dieser Weg auch die Freisetzung von Lysosomen vor die Tür aktiviert (lysosomale Exozytose). Warum also mit Vorsicht? Nun, erstens weil andere Studien zeigen, dass Genistein tatsächlich eine grosse Zahl von zellulären Vorgängen beeinflusst, weil es eben mehrere Moleküle verändert, nicht nur den Genschalter. Zweitens weil man eben nicht weiss, ob die an Zell-Linien und Fibroblasten gewonnenen Ergebnisse für "echte" Zellen im Körper gelten. Dieser Einwand gilt natürlich für all diese Studien.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34019311/>

Eine Studie aus dem Labor von Eamon Dickson (Kutchukian et al., 2021) zeigt, dass Defekte im NPC1 Protein einen zentralen Signalübertragungsweg durcheinander bringen, der eventuell auch als Ziel für neue Behandlungsansätze dienen kann. Die



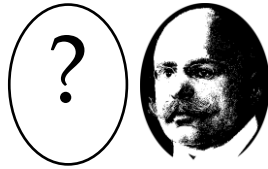
Geschichte ist mal wieder kompliziert – Biologie halt. Jedenfalls geht es um die sogenannten Phosphatidylinositole, genauer um das Phosphatidylinositol 4-Phosphat oder kurz PtdIns4P – klingt zugegeben auch nicht besser. Dieser Fettstoff sitzt in der Membran verschiedener Organellen und steuert den Transport von – unter anderen – Cholesterin. Wie das? Nun, das geschieht in einer Art gegenläufigem Stofftransport, ein sehr beliebter Trick der Natur. Das Prinzip: Stoff A (Cholesterin) mit hoher Konzentration am Ausgangsort (Lysosom) und niedriger am Zielort (endoplasmatisches Retikulum, Golgi Apparat etc.). Stoff B (PtdIns4P) mit hoher Konzentration am Ziel-ort und niedriger am Ausgangsort. So, jetzt kommt noch ein Naturgesetz dazu, Stoffe neigen dazu, dahin zu gehen, wo die Konzentration niedriger ist (ja, die Thermodynamik...). Die Studie zeigt, dass in NPC1-defizienten Zellen der gesamte PtdIns4P Stoffwechsel, also seine Konzentrationen wie auch die Enzyme, welche die Konzentrationsunterschiede einstellen, durcheinander kommt. Ob die (therapeutische) Reparatur dieses Schlamassels irgendwie hilft, bleibt abzuwarten.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34023384/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33716137/>

Und es geht munter weiter mit den Fettstoffen. Zwei Studien der Storch-Gruppe zeigen, dass die Auswirkungen in NPC1-defizienten Zellen (Cholesterinanhäufung, Autophagie kaputt) durch Zugabe von Phosphatidylglyzerol (kurz PG) abgemildert werden. Warum? Nun, PG ist ein Vorläufer des sogenannten *bis(monoacylglycero)phosphate* (BMP; auch *lysobisphosphatidic acid* oder LBPA genannt) – das macht's nun zugegeben auch nicht verständlicher. Jedenfalls kommt dieses Molekül nur im späten Endosom vor und hat eine sehr spezielle Trapez-ähnliche Struktur. Die Storch Gruppe hatte bereits vor einigen Jahren gezeigt, dass BMP irgendwie hilft, das NPC2, also das kleine Brüder- oder Schwesterlein vom grossen NPC1, mit Cholesterin zu beladen. Das NPC1 erhält dann das Cholesterin vom NPC2 und schafft's irgendwie aus dem endosomalen-lysosomalen System. Die neuesten Arbeiten zeigen erneut, dass wenn man die Konzentration von BMP in den NPC1-defizienten Zellen erhöht, die Anhäufung von Cholesterin verringert wird. Bislang wurde das bereits an Zellkulturen gezeigt, und man dachte, "Ja und?". Die neuen Studien liefern nun erste wennauch vorläufige Hinweise, dass das auch im lebenden Tier im Hirn funktioniert. Einmalige Injektion von PG in's Hirn von NPC1-defizienten Mäusen führte zu einer (leichten) Abnahme von Cholesterin in den Purkinjezellen. Immerhin! Man darf gespannt sein!





<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34175669>

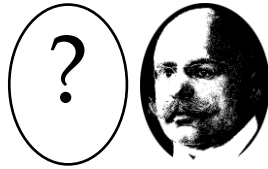
In einer Studie aus Spanien geht's um Mitochondrien, kurz Mitos genannt (Torres et al., 2021). Dass es diesen "Kraftzentren" der Zellen schlecht geht bei NPC, wird schon lange vermutet. Allerdings bleibt die Frage, zu welchem Ausmass und in welchen Zellen. Die Arbeit zeigt, dass ein's der Probleme von NPC1-defizienten Zellen wohl die Anhäufung von Cholesterin in den Mitos ist. Wie es dazu kommt, ist noch nicht ganz klar, eventuell ist das ein Nebeneffekt: das Lysosom läuft voll mit Cholesterin und in manchen Zellen geht ein Teil davon eben über in die Mitos. Jedenfalls leiden die Mitos unter dem zuviel an Cholesterin und funktionieren dadurch nicht mehr korrekt. Das hinwiederum wirkt sich dann mit der Zeit auch relativ katastrophal auf die Energieversorgung der Zelle aus. Die Gruppe zeigt nun, dass das Enzyme *acid ceramidase* helfen kann. Dieses Protein vermittelt den lysosomalen Ab- und Aufbau von Ceramid, einem Baustein der Sphingolipide. Enzymdefekte führen zu Morbus Farber. Erhöht man künstlich die Menge an *acid ceramidase* in NPC Fibroblasten normalisiert sich die Funktion der Mitochondrien wieder. Diese Ergebnisse zeigen, dass der Defekt in den Mitochondrien eventuell vom Defekt in den Lysosomen entkoppelt und quasi unabhängig davon "repariert" werden kann. Zumindest auf zellulärer Ebene. Ob das im lebenden Tier funktioniert, und was das bringt, wird man eventuell erfahren.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34183444>

Interessantes zum NPC1 Protein kommt aus einer Ecke, aus der man's nicht erwartet hätte (Guix et al., 2021). Die Gruppe von Carlos Dotti untersuchte, wie und warum Nervenzellen altern, ein sehr wichtiges Thema, das allerdings experimentell nicht einfach anzugehen ist, man will ja etwas entdecken (und veröffentlichen), bevor man selbst zu alt ist. Die Dotti Truppe benutzt also Zellkulturen. Das scheint auf den ersten Blick etwas seltsam, wenn man bedenkt, dass Menschen 80 plusminus X Jahre alt werden, Zellkulturen aber nur einige Wochen. Aber in Ermangelung alternativer Ansätze ... Jedenfalls zeigt die Studie, dass bestimmte altersbedingte Veränderungen in den Nervenzellen, zum Beispiel der "Ausstoss von Schadstoffen", durch einen mit den Alter der Zellkultur wachsenden Abbau des NPC1 Proteins hervorgerufen werden. Die Arbeit zeigt vor allem, dass dieser Abbau durch bekannte (Akt-mTor Signal) aber auch bislang weniger bekannte Wege (*microRNA repressors*) gesteuert wird.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34296265>

Die Gruppe von Bill Pavan hat untersucht, wie Zyklodextrin Zellen beeinflusst (Rodriguez-Gil et al., 2021). Da könnte man jetzt sagen: Weiss man doch bereits! Nun, einerseits schon, wir wissen, dass Zyklodextrin die Cholesterin-Anhäufung in



Zellen rückgängig macht. Was wir allerdings nicht wissen, ist wie. Um diese Frage anzugehen, hat die Gruppe eine grossangelegte sogenannte Transkriptom-Studie an Patienten-Fibroblasten durchgeführt. Damit kann man herausfinden, welche Gene in den Zellen nach Behandlung mit Zyklodextrin hoch- und runtergefahren werden. Da man die Funktion der meisten Gene mehr oder minder kennt, kann man erfahren, welche Vorgänge und Strukturen eventuell verändert werden. Die Studie bringt drei wichtige Erkenntnisse. Erstens zeigt sich, dass Zyklodextrin gar nicht so viel verändert, es gibt relativ wenige Gene, die eine veränderte Expression zeigen, viele davon gehören sozusagen zu den üblichen Verdächtigen, darunter Elemente der Cholesterinsynthese und Komponenten der Lysosomen. Zweitens erhärtet die Studie frühere Berichte, dass das Protein mit dem wunderbaren Namen *glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B* oder kurz GNMPB (s. Pfriege's Digest #4) als zuverlässiger Biomarker für NPC dienen kann. Die Menge an Protein im Blut von NPC Mäusen steigt im Verlauf der Krankheit an und sinkt bei Behandlung mit Zyklodextrin oder Viren-basierter Gentherapie. Die genaue Funktion des Proteins ist allerdings nach wie vor unklar, es handelt sich aber wohl um eine Komponente der Endosomen/Lysosomen. Drittens zeigt eine multiparametrische Analyse (endlich!) noch etwas anderes: die genetischen Fingerabdrücke der Fibroblasten, die von unterschiedlichen Patienten kommen, liegen relativ weit auseinander, während die Behandlung mit Zyklodextrin nur vergleichsweise kleine Veränderungen bewirkt. Ein weiterer Hinweis, dass das Geschlecht der Patienten sowie andere unbekannte genetische Faktoren zur Variabilität beitragen.

## Vermischtes

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33907281/>

Neues aus dem Reich der Einzeller, es geht um einen Vertreter der sogenannten Wimperntierchen, *Tetrahymena thermophila*. Wohlgermerkt, Wimperntierchen sind keine Tierchen, sie bestehen nur aus einer einzigen Zelle. Diese Einzeller sind ein sehr beliebtes Modell der Biologie, nicht zuletzt weil sie leicht hand-habbar sind, andererseits aber auch weil sie sämtliche zelluläre Elemente vorweisen sowie einige Besonderheiten. Eine davon betrifft den Sterol Stoffwechsel. Wie viele Ein- und Vielzeller von Hefe bis zum Mensch braucht Tetrahymena Sterole. Tetrahymena hat das Problem sehr elegant gelöst. Wenn es an Cholesterin von aussen rankommt, dann wird es importiert. Die neue Studie (Hernandez et al., 2021) zeigt nun, dass der Import wohl über ein Protein läuft, was dem NPC1 sehr ähnlich sieht, allerdings wurde es noch nicht identifiziert. Übrigens, wenn kein Cholesterin vorhanden ist, dann schaltet Tetra um und bastelt was eigenes, das sogenannte Tetrahymenol.