

*Pfriege<sup>r</sup>'s Digest* Niemann-Pick Typ A-C

Zusammenfassungen neuer Forschungsergebnisse bezüglich der Niemann-Pick Krankheiten basierend auf einer Auswahl begutachteter Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften.

Von Dr. rer. nat. Frank W. Pfriege<sup>r</sup>

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

**Liebe Leserin, lieber Leser,**

dies ist nunmehr die **achte** Ausgabe von Pfriege<sup>r</sup>'s Digest. Sie umfasst den Zeitraum vom 1. Oktober 2022 bis zum 31. März 2023. Die entsprechenden "Links" für die Literatur-Recherchen in *PubMed* lauten:

- für NPC:

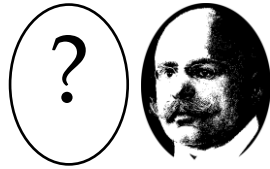
[\(\(niemann-pick c OR niemann-pick type C OR niemann-pick type C1 OR niemann-pick type c2 OR npc1 OR npc2\) AND \(\("2022/10/01"\[Date - Publication\] : "2023/03/31"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2022/9/30"\[Date - Publication\]\)\)](#)

- für ASMD:

[\(\(niemann-pick AND \("type a" OR "type B" OR "type A/B"\) OR smpd1 OR asmase OR acid sphingomyelinase\) AND \(\("2022/10/01"\[Date - Publication\] : "2023/03/31"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2022/9/30"\[Date - Publication\]\)\)](#)

In diesem Zeitraum erschienen **66 (NPC)** und **68 (ASMD)** Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, darunter **8 (NPC)** und **5 (ASMD)** Übersichtsartikel. Eine kleine Zahl der Artikel, nämlich **8**, gehört zu beiden Gebieten.

Wie für alle vorherigen Ausgaben gilt auch für diese: 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, sie sind völlig subjektiv und erheben keinerlei Anspruch auf Gültigkeit. 6) Irrtümer sind nicht ausgeschlossen. 7) Tipp- und Rechtschreibfehler bitte ich zu entschuldigen. 8) Der Text wurde von mir dank eigener natürlicherweise beschränkter Intelligenz verfasst ohne Zuhilfenahme irgendeiner künstlichen. Feedback an fw-pfriege<sup>r</sup>@gmx.de.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37003582/>

Hier sei für einen winzigen Moment Eigenwerbung erlaubt. Ich verweise auf einen von mir in Englisch verfassten Übersichtsartikel, der eben gerade in *Progress in Lipid Research* herausgekommen ist ([Pfriegeger, 2023](#)). Der Artikel versucht erstmals eine Art Zusammenschau (Synopsis) der Niemann-Pick Krankheiten. Die zweijährige, etwas turbulente Vorgeschichte sei hier erspart, am Ende konnte ich den Artikel in einer passablen Zeitschrift veröffentlichen. Er ist – dank der freundlichen Unterstützung durch die Niemann-Pick Selbsthilfegruppe sowie NPSuisse – für jedermann frei zugänglich, gegenwärtig noch in der *pre-proof* Version, bald in der endkorrigierten Fassung.

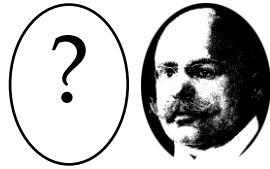
### **Patienten (NPC)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36265573/>

Eine "rückblickende" Studie aus Frankreich fasst Ergebnisse zusammen von NPC Patienten, die mit vergrößerter Leber (Hepatomegalie) und Gallenstau (Cholestasis) auf die Welt kamen ([Gardin et al., 2022 J Pediatr](#)). Derlei Studien gibt's wie Sand am Meer, allerdings umfasst diese Studie mit 32 relativ viele Patienten. Drei der Patienten starben innerhalb der ersten sechs Monate an Leberversagen, bei den anderen verschwanden die Symptome wieder. Wie bereits in früheren Studien fand sich kein deutlicher Zusammenhang zwischen Schwere der Leberschädigung und dem Auftreten von neurologischen Symptomen, oder zwischen Genvariante und Krankheitsverlauf. Basierend auf ihren Erfahrungen schlagen die Autoren bei Patienten mit neugeburtlicher Gallenstauung eine Messung der Blutwerte von verschiedenen Biomarkern (Alpha-Fetoprotein, Oxsterol und N-palmitoyl-O-phosphocholine-serine, PPCS) vor, sowie eine immunhistochemische Färbung von Lebergewebe mit einem Antikörper gegen das sogenannte CD68, einen Marker von aktivierten Makrophagen. Die kombinierte Diagnostik sollte nach Meinung der Autoren helfen, Verdachtsfälle von NPC relativ früh zu erkennen, und die Patienten dann entsprechend einer molekularen Diagnose zuzuführen.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36279795/>

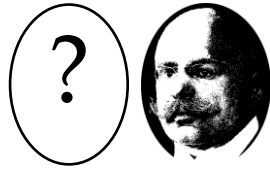
Hastings und Kollegen berichten Ergebnisse einer klinischen, von der Firma Cyclo Therapeutics gesponsorten Studie mit 13 erwachsenen NPC Patienten ([Hastings et al., 2022 Mol Genet Metab](#)). Darin wurde die Verträglichkeit von intravenös verabreichtem Hydroxy-beta-Zyklodextrin erprobt. Die Firma nennt ihre spezielle Rezeptur Trappsol. Diese Studie ist zunächst mal nix Neues, es gab schon frühere, allerdings nicht mit erwachsenen Patienten. Die Patienten erhielten über 12 Wochen insgesamt sieben intravenöse Infusionen von Trappsol alle 14 Tage, wobei jede Infusion 8-9 Stunden dauerte. Es wurden zwei Konzentrationen verabreicht, pro



Patient natürlich nur eine. Neben Sicherheit und Verträglichkeit wurden die sogenannte Pharmakinetik und Pharmadynamik untersucht; also beispielsweise wie lange die verabreichte Substanz im Körper verbleibt und was sie biologisch so anstellt.

Über Zyklodextrine selbst wird man wohl nicht viel mehr erzählen müssen, aber dennoch, weil's so schön ist (und immer wieder auftaucht): Zyklodextrine sind zunächst einmal natürliche Stoffe aus Zuckermolekülen, die beim Abbau von pflanzlicher Stärke durch Bakterien entstehen, Stichwort: faule Kartoffeln, wobei – Zyklodextrine stinken nicht! Aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften dienen sie der Lebens-, Kosmetik-, Tabak- (!) und Arzneimittelindustrie als Trägerstoffe. Zyklodextrine haben die Form von italienischen Kaffeetassen natürlich ohne die seltsame braune Farbe. Sie sind besonders, weil sie nach aussen hin wasser- und nach innen hin fettliebend sind – ähnlich dem Autor dieser Zeilen. Damit lassen sich alle möglichen Fettstoffe in wässrigen Milieus einbringen, eine grundlegende Herausforderung für viele Industriebereiche. Es gibt alpha, beta und gamma Zyklodextrine, die sich im Durchmesser (einige Nanometer) unterscheiden. Cholesterin nun passt in die beta (Cappuccino) und gamma (frz. Milchkaffee), aber nicht in die alpha (Espresso) Version.

Von den teilnehmenden 13 Patienten haben 10 bis zum Ende durchgehalten. Die Studie zeigt, dass Zyklodextrin relativ schnell vom Körper über die Niere ausgeschieden wird, alle zwei Stunden halbiert sich seine Konzentration im Blut; das war bereits bekannt. Es wurden einige Nebenwirkungen festgestellt, darunter die üblichen Verdächtigen wie Erbrechen, Kopfschmerzen, Übelkeit, aber auch Hörverlust, der bei zwei Patienten zum wohl vorübergehenden Abbruch der Studie führte. Was die biologische Wirkung angeht, so wurde eine Verringerung der Cholesterinanhäufung in der Leber festgestellt, ausserdem ging ein Biomarker, das bereits erwähnte PPCS zurück. Geht's in's Hirn? Beta-Zyklodextrin ist ja eigentlich zu gross, um über die Blut-Hirn Schranke zu gelangen, und es gibt keinen natürlichen Transporter. Die Studie zeigt, dass ein bisschen was in's Hirn einsickert. Während die Konzentration im Blut maximal so um die 2000 Mikrogramm pro Milliliter erreichte, waren's im Hirnwasser (auch bekannt als Zerebrospinalflüssigkeit oder *Liquor cerebrospinalis*) maximal um die 40 Mikrogramm pro Milliliter, egal welche Dosis. Also jetzt alle mal Kopfrechnen: 40 geteilt durch 2000, behalte etc. Es kommen also geschätzt 2% im Hirn an. Natürlich kann die "lokale" Konzentration in Hirnregion XY höher oder geringer sein. Viel ist das nicht, ob's was im Hirn bewirkt, bleibt erstmal fraglich. Die Autoren finden leichte Veränderungen bei Biomarkern aus dem Hirn, die von Nervenzellen gebildet



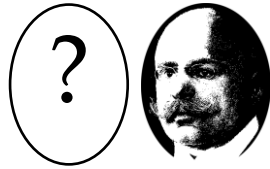
werden, und berichten von geringfügigen Verbesserungen bei Patienten. Allerdings scheint das alles noch recht wacklig, vor allem weil es keine Plazebokontrolle gab, man weiss also schlicht nicht, ob die Veränderungen einfach so spontan erfolgten oder durch Zyklodextrin hervorgerufen wurden.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36638187/>

Hier geht's um Biomarker: Eine neue Studie nahm die Proteine im Hirnwasser unter die Lupe, genauer gesagt in's Massenspektrometer ([Li et al., 2023 Proteomics](#)). *Proteomics* ist hier das Stichwort: damit bezeichnet man die Erfassung möglichst aller in einer biologischen Probe (Gewebe, Blut, Hirnwasser, Zellen) enthaltenen Proteine. Massenspektrometer sind dafür ideal, damit kann man mittlerweile – innerhalb gewisser Grenzen – Proteine und viele andere Stoffe (Doping, Sprengstoff etc.) identifizieren. Übrigens sind *proteomics* Studien des Hirnwassers sehr *en vogue*, vor allem im Zusammenhang mit häufigen neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson. Hirnwasser – warum eigentlich immer Hirnwasser? Nun, weil dessen Zusammensetzung zu einem gewissen Grad Vorgänge im Hirn abbildet. Der Einzelmensch produziert übrigens wohl einen halben Liter pro Tag; es handelt sich ja zunächst einmal um filtriertes Blut, welches in einer bestimmten Region kontrolliert in's Hirn einsickert (dem *Plexus choroideus*, also einem Adergeflecht. Für Etymologie-Fans: einem Geflecht (plexus), das so aussehe (-ideus) wie die Nachgeburt (Chorion). Die Blut-Hirnwasser Schranke ist übrigens nicht zu verwechseln mit der sehr viel undurchlässigeren Blut-Hirn Schranke. Circa 20% des Hirnwassers wird pro Stunde erneuert, viel vor allem nachts, weil wohl das Hirn nachts stärker "durchgespült" wird – das allerdings spürt man erfahrungsgemäss nicht jeden Morgen.

In der neuen Studie wurden Proben von Gesunden und NPC Patienten verglichen, und es wurde geschaut, ob die Behandlung mit Miglustat krankheitsbedingte Veränderungen wieder aufhebt. Im Hirnwasser konnten 300 verschiedene Proteine nachgewiesen werden, 71 davon waren in Patienten verändert. Die 300 sind übrigens nur ein Bruchteil dessen, was tatsächlich in der Hirnsuppe rumschwimmt, andere Studien – ohne Bezug zu NPC – fanden fünf bis zehn mal so viele Proteine. Am ehesten werden natürlich die häufigsten Proteine erkannt.

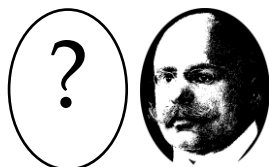
Die Studie bringt mehrere neue mögliche Biomarker auf's Parkett, darunter das sogenannte Neuropeptid Y (das heisst tatsächlich so; und nein, es gibt meines Wissens kein Neuropeptid X). Dabei handelt es sich um ein kleines Protein, welches von Zellen freigesetzt wird, und in anderen Zellen allerlei auslöst, es soll unter anderem Nervenzellen vor dem Untergang schützen. Die Menge an Neuropeptid Y war in Patienten erhöht, und durch Miglustat wieder erniedrigt. Warum sich dieses



Protein verändert ist unklar, es könnte sozusagen Teil der Hirn-internen Krankheits-Bekämpfungsmassnahmen sein, unter anderem wirkt es entzündungshemmend. Nun muss man allerdings anmerken, dass die Zusammensetzung des Hirnwasser von Mensch zu Mensch schwankt, auch über den Tag hinweg und je nach Zapfstelle (Lumbalpunktion oder woanders?!). Andererseits werden die Methoden zur Protein-Identifikation immer ausgefeilter. Es wird also noch sehr viele weitere Studien geben, die neue Marker enthüllen. Bleibt das Problem des Anzapfens, was natürlich sehr viel aufwändiger ist, als ein kurzer Pieks für die Blutentnahme.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36721240/>

Noch eine Biomarkerstudie, schon wieder *proteomics*, und nochmal Hirnwasser ([Campbell et al., 2023](#)). Aber diese Studie an 28 Patienten und 30 Vergleichsproben ist erwähnenswert, weil sie eine ganz andere Technologie einsetzt als die vorhin erwähnte, und zwar den sogenannten *proximal extension assay* der Firma Olink. Die Technologie wurden ursprünglich von schwedischen Forschern entwickelt, erste Patente datieren zurück in die 1990er Jahre. Ohne in's Detail zu gehen: im Gegensatz zur Massenspektrometrie misst diese Methode gezielt die relative Menge von einzelnen von der Firma vorgegebenen Proteinen. In der NPCD Studie hat man vier Krankheits- oder Organ-spezifische Gruppen von Proteinen analysiert, insgesamt 1467. Die Methode, die insbesondere für flüssige Proben (Urin, Blut etc.) geeignet ist, erreicht eine sehr hohe Empfindlichkeit. Dafür werden mehrere Bindungs- und Erkennungsprinzipien kombiniert. Die Studie bestätigt bereits zuvor entdeckte Biomarker, wie beispielsweise Calbindin und Neurofilament, beides Komponenten von Nervenzellen, und stellt neue vor. Es wurde ebenso untersucht, ob die gemessenen Mengen der verschiedenen Biomarker im Hirnwasser mit dem jeweiligen Krankheitszustand des Patienten zusammenhängen. Also, je kranker desto mehr oder desto weniger, je nachdem. Mindestens eine Substanz zeigte einen solchen Zusammenhang: das Protein mit dem leider doch hässlichen Namen "C-C Motif Chemokine Ligand 18" (kurz CCL18) war negativ korreliert mit dem Alter, bei dem die neurologischen Symptome auftraten. Das heisst: je jünger, desto höher. Wie immer gilt: weitere Studien werden zeigen, ob diese neuen Biomarker auch in anderen Gruppen von Patienten "funktionieren". Es wird wohl angesichts der intensiven Bemühungen bald einen ganz Wald von Biomarkern geben. Ob man dann darin noch den Zustand des einzelnen Patienten (Baum) erkennt, bleibt abzuwarten. Eventuell braucht's dann doch, wie bereits in einer früheren Ausgabe angemerkt, "multifaktorielle Analysen", welche mehrere Marker kombinieren. Ob das die Zulassungsbehörden auch so sehen, weiss ich nicht. Sie werden es aber eventuell irgendwann müssen.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36470574/>

Die Porter Gruppe hat sich um einen bereits früher entdeckten Biomarker gekümmert, das bereits erwähnte Protein Neurofilament. Es gelangt in's Hirnwasser, wenn Nervenzellen und deren (Kabel-)Fortsätze, die Axone, kaputtgehen (s. Digest 6). Die neue Studie ([Agrawal et al., 2023 Genet Med](#)) bestätigt an einer grossen Zahl an Patienten, dass das Neurofilament eventuell tatsächlich den neurologische Krankheitsverlauf abbilden kann. Dessen Menge im Hirnwasser hängt wohl vom Grad der Neurodegeneration in NPC Patienten ab, und reagiert auch auf eine Behandlung mit Miglustat. Wie bei allen Studien gibt's Beschränkungen, beispielsweise dass Vergleiche mit Gesunden nicht möglich sind, da keine Hirnwasserproben von gesunden Kindern oder Jugendlichen vorliegen. Der Traum wär, wenn man das Neurofilament auch im Blut nachweisen könnte, das würde die ganze Sache natürlich sehr vereinfachen. Daran wird wohl gearbeitet.

### **Patienten (ASMD)**

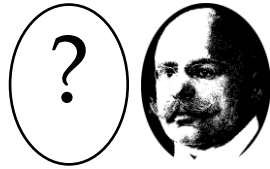
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36205749/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36517856/>

Diaz und Kollegen zeigen in zwei Artikeln ([Diaz et al., 2022 Genet Med](#); [Dias et al., 2022 Orphanet J Rare Dis](#)) die Ergebnisse der multinationalen, von Sanofi gesponsorten Olipudase Studie an 20 minderjährigen Patienten mit chronischem ASMD (sogenannte ASCEND-Peds Studie). Das künstlich hergestellte Enzym ASM wurde alle zwei Wochen intravenös verabreicht. Die Studie sollte zeigen, ob die Behandlung sicher ist, welche Nebenwirkungen sie hervorruft und – natürlich auch – ob sie wirkt. Man kann die Ergebnisse kurz und knapp zusammenfassen: die Behandlung funktioniert, kein Patient musste die Studie abbrechen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fieber, Urtikaria (Nesselfieber), Kopfschmerzen und Erbrechen. Bei einigen Patienten wurde die Behandlung aufgrund der Nebenwirkungen kurzzeitig ausgesetzt oder eine bestimmte Dosis wiederholt. Im Laufe der Behandlung nahm die Häufigkeit der Nebenwirkungen ab.

Zur Erinnerung sei angemerkt, dass die Olipudase-Behandlung ja zu einer starken Erhöhung der Ceramid-Konzentration im Blut führt (Ceramid ist ein Abbauprodukt von Sphingomyelin), was hinwiederum zu erhöhten Entzündungswerten führen kann. Daher muss im Rahmen der Therapie die Dosis der Olipudase schrittweise erhöht werden.

Die Untersuchung von betroffenen Organen (Milz, Leber, Lunge) zeigte positive Wirkungen. Die Behandlung mit Olipudase führte zu einer Verkleinerung von Milz und Leber, vor allem innerhalb der ersten sechs Monate. In der restlichen Zeit blieben die Organgrössen stabil oder verringerten sich weiter. In neun Patienten konnte die Lungenfunktion verfolgt werden, die sich bei allen merklich besserte.



Ebenso verbesserte sich bei den Patienten das Körperwachstum. Nicht zuletzt aufgrund dieser positiven Ergebnisse wurde wohl Olipudase nun auch zugelassen.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36348386/>

In einer Studie aus Brasilien geht's um zwei altbekannte Biomarker (Kubaski et al., 2022 Orphanet J Rare Dis). Untersuchungen an ASMD Patienten bestätigen, dass das sogenannte Lysosphingomyelin, das ist quasi Sphingomyelin mit einem abgehackten Bein (Fettsäure), zusammen mit dem bereits erwähnten aber schlecht erinnerbaren PPCS (früher Lysosphingomyelin-509 genannt) auch zur Diagnose von ASMD Patienten taugt. Und war sogar, wenn nur die berühmten *dried blood spots* vorliegen, also auf Filterpapier gepappte getrocknete Blutstropfen. Letztere werden bekanntlich für das Neugeborenen-Screening hergestellt und dann archiviert.

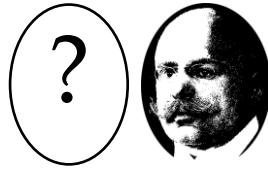
### Tiermodelle (NPC)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36322609/>

Eine Studie aus Italien beschreibt Veränderungen im Klein- und Riechhirn von Mäusen mit defektem NPC1 ([Rava et al., 2022 J Cell Physiol](#)). Hierbei handelt es sich nicht um die sogenannte *knockout* Maus, der das Protein komplett fehlt, und die in der elften bis zwölften Woche stirbt. Die hier verwendete Maus, mit dem Allelcode *nmf164*, weist eine chemisch hervorgerufene Variante von NPC1 auf. Hier ist die Aminosäure Nummer 1005 ausgetauscht (D1005G). Die Mäuse zeigen einen langsameren neurologischen Krankheitsverlauf als die *knockout* Maus. Die Gruppe nahm vor allem die sogenannten, bereits in früheren Digest Ausgaben erwähnten Mikrogliazellen auf's Korn. Zur Erinnerung: diese Zellen übernehmen die Funktionen von Technischem Hilfswerk, Notarzt, Feuerwehr und Müllabfuhr. Die Ergebnisse zeigen, dass diese Zellen bereits in ein bis zwei Wochen alten NPC Mäusen aktiv sind und vermehrt fressen – vornehm ausgedrückt "phagozytieren" – im Vergleich zu ihren gesunden Geschwistern. Ferner zeigen die Autoren, dass der Geruchssinn der Mäuse bereits im Alter von sechs Wochen gestört ist. Diese Veränderungen treten also früher auf als die klassischen neurologischen Symptome wie Ataxie. Nach wie vor unklar ist, ob die Aktivierung der Mikrogliazellen gut ist oder schlecht. Unwichtig ist sie sicher nicht, das zeigen immer mehr Studien. Ist eigentlich der Geruchssinn bei NPC Patienten gestört, und wenn, ab wann?

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36455410/>

Wir bleiben bei NPC1 Mausmodellen, wechseln aber zum bereits erwähnten *knockout*. Die Studie berichtet über Wirkungen von Bimoclolmol, einem Geschwistermolekül vom mittlerweile alten Bekannten Arimoclolmol ([Gray et al., 2022 eBiomedicine](#)). Das Paper kommt spät, aber es kommt.



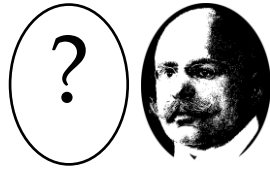
Diesbezüglich (Stichwort *timing*) sei darauf hingewiesen, dass die Veröffentlichung von Forschungsergebnissen bisweilen einer Endlosachterbahn gleicht, sprich, es kann dauern – und die Realität (oder die Konkurrenz) überholt einen. Bei wissenschaftlichen Veröffentlichungen ist die "Geschichte" übrigens am Anfang oder Ende des Artikels vermerkt. Da steht dann, wann der Artikel erstmals eingereicht wurde (in diesem Fall Februar 2020), wann die überarbeitete Version mit den von den Gutachtern angemahnten Änderungen eingereicht wurde (Oktober 2022!), wann der Artikel von Gutachtern und Editoren endlich akzeptiert wurde (November 2022), und wann er schliesslich veröffentlicht wurde (ebenfalls November 2022).

Die Studie ist quasi die Fortsetzung einer Arbeit, welche die Gruppe bereits 2016 veröffentlichte. Damals wurde gezeigt, dass die Injektion von rekombinantem, also industriell durch Bakterien hergestelltem *heatshock protein 70* in die Bauchhöhle die Myelinisierung von Axonen, also die Kabelisolierung von Nervenleitungsbahnen verbessert. Im Grunde zeigt die neue Arbeit nun, dass das eben auch mit Bimoclolol geht. Auch die Injektion dieser Substanz in die Bauchhöhle erhöht die Menge an bestimmten Komponenten der Kabelisolierung. Es sei daran erinnert, dass Bi- und Ari-moclolol als sogenannte *heatshock protein* Aktivatoren wirken. Interessant ist, dass diese positive Wirkung anscheinend ohne NPC1 eintritt, das fehlt ja den Mäusen. Wie das alles funktioniert, ist noch unklar, ebenso wie die Frage, ob diese Wirkung auch in Patienten erzielt werden kann.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36301667/>

Und weiter geht's mit einem Artikel, der leider Öl in's Feuer giesst ([Schultz et al., 2022](#)). Das Thema ist die sogenannte I1061T Variante von NPC1, welche wohl die meisten Patienten tragen. Dieses Protein funktioniert zwar halbwegs, wird aber von der Zell-eigenen Qualitätskontrolle abgebaut, wahrscheinlich weil es sich irgendwie blöd verknotet. Ausserdem kommt von dem Protein nix im Lysosom an, was zur Anhäufung von Cholesterin führt. Als möglichen Therapieansatz für diese Variante hat man ja bekanntlich Stoffe gesucht, welche das Protein sozusagen in's Lysosom hieven (Stichwort Chaperone etc.). Um diese Mittel zu testen, wurde vor Jahren eigens eine neue Maus kreiert, der man die I1061T Variante künstlich verpasst hat. Die Tests von Arzneimittelkandidaten fielen aber oft negativ aus, kein Effekt in der Maus. Warum? Die neue Studie zeigt nun, dass das an der Maus-Version liegt. Warum? Die Mausvariante von I1061T wird zwar auch abgebaut, aber ein Teil kommt doch in's Lysosom, und werkelt dort. Daher ist der Krankheitsverlauf bei der Maus recht langsam, die Zellen zeigen wenig Cholesterinanhäufung. Das liegt an ein paar Stellen im Mausprotein, an die Zuckerreste gehängt werden. Diese sind anders





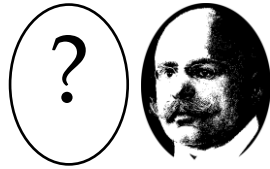
als bei der menschlichen Variante. Zurück zu Öl und Feuer: mit der Maus kann man nur schwerlich Arzneimittel-Kandidaten testen, welche dem NPC1 Protein helfen sollen in's Lysosom zu gelangen. Denn es ist schon dort! Typischer Fall von "Trick verreckt"!

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36614015/>

In einer sehr datenlastigen Studie wurden die (Nass-) Gewichte verschiedener Organe zwischen normalen und NPC1-defizienten Mäusen verglichen, und zwar getrennt für männliche und weibliche Tiere. Ausserdem wurde untersucht, ob und wie verschiedene Behandlungen auf die Messwerte wirken ([Antipova et al., 2022 Int J Mol Sci](#)). Im Angebot waren: Miglustat, Zyklodextrin und eine Kombination aus Miglustat, Allopregnanolon sowie Zyklodextrin. Insgesamt wurden 92 (!) Organvermessungen durchgeführt. Diese Fleissarbeit zeigt geschlechtsabhängige und -unabhängige Unterschiede im Gewicht einzelner Organe und unterschiedliche Wirkungen von Miglustat und Zyklodextrin oder deren Kombination (Allopregnanolon hatte keine Wirkung). Nur ein Beispiel: die Leber war in NPC1-defizienten Mäusen schwerer als in gesunden – unabhängig vom Geschlecht, während das Gewicht der Milz nur bei Männchen erhöht war. Die Unterschiede in diesen Organen wurden durch Zyklodextrin aber nicht durch Miglustat rückgängig gemacht. Herz und Nieren waren gleich schwer in kranken und gesunden Tieren. Dankenswerterweise haben die Autoren die Vielzahl der Ergebnisse in Tabellen zusammengefasst.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36861884/>

Ein möglicher neuer Mitspieler steht auf dem NPC Feld, es handelt sich um ein grosses Protein namens STARD9 ([Sterling et al., 2023 J Cell Biol](#)). Die Geschichte ist etwas kurios, denn eigentlich sagt die Literatur, dass dieses Protein, welches unter anderen Dingen einen Motor enthält, eine Rolle bei der Zellteilung spielt. Die neuen Daten weisen darauf hin, dass dieser Motor eventuell auch für allerlei intrazelluläre Gymnastikübungen zuständig ist. Dabei bilden Lysosomen zumindest in Zellen, die in Kulturschalen wachsen, röhrenförmige Gebilde aus, die voll sind mit NPC1. Deren Sinn oder Unsinn ist bislang noch nicht geklärt. Das STARD9 scheint an diesen Dehnübungen beteiligt. Wenn's Zellen fehlt, akkumuliert Cholesterin, und wenn's der Maus fehlt, verliert sie ihre Purkinjezellen und entwickelt neurologische Symptome. Ob und was das nun mit der NPC Krankheit zu tun hat, wird man hoffentlich erfahren.



## Tiermodelle (ASMD)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36951087/>

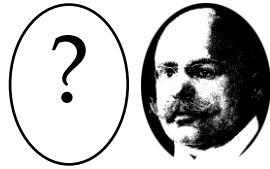
In dieser Studie geht's um die Frage, was eigentlich passiert, wenn man einem Organismus nicht nur SMPD1, sondern auch noch GBA1 wegnimmt ([Keatinge et al., 2023 Dis Model Mech](#)). Klingt kryptisch? Soll es auch – Spannung! Trägt der Mensch auf beiden Chromosomen krankmachende Varianten des SMPD1 Gens (ist er/sie also homozygot), dann führt das bekanntlich zu ASM Mangel und ASMD.

Allerdings weiss man mittlerweile auch, dass eine Variante allein (also nur die von einem Chromosom, heterozygot) das Risiko erhöht, an Parkinson zu erkranken. Kurioserweise verhält es sich ähnlich mit einem ganz anderen lysosomalen Enzym, der sogenannten *glucocerebrosidase* (abgekürzt GBA1). Zwei kaputte Varianten/Allele von GBA1, und der Mensch erkrankt an Morbus Gaucher, eine davon, und er hat ein erhöhtes Risiko für Parkinson. Warum das so ist, weiss bislang kein Schwein, es gibt allerlei Ideen. Also, was tun? Frag den Fisch – ein klassischer Fall für den Fisch! Nicht irgendein Fisch wie Makrele, Forelle, oder Frost-resistente Stäbchenfische, sondern der Lieblingsfisch der Biomediziner, genannt *Danio rerio* oder Zebrafisch. Klein, agil, genügsam, mit allem drum und dran, inklusive Nervensystem, und vor allem: genetisch leicht veränderbar. Die Gruppe hat nun Fische erzeugt, denen sowohl GBA1 wie auch SMPD1 fehlt, um zu testen, ob das Fehlen des einen Enzyms das Fehlen des anderen noch schlimmer macht. Es kam – wie so oft in der Biologie – anders als gedacht! Den Fischen ohne SMPD1 und ohne GBA1 geht's besser, als den Fischen, denen nur GBA1 fehlt. Ihre Bewegungsstörungen sind wie weggeblasen und sie leben auch noch länger. Irgendwie "repariert" der Mangel an SMPD1 die durch GBA1 Mangel hervorgerufenen Schäden an den Mitochondrien und Lysosomen. Wie das alles nun zusammenhängt, ist bislang unklar. Übrigens leben Fische, denen "nur" SMPD1 fehlt, genauso lange wie normale Fische: der Fisch ist halt kein Mensch.

## Zell-basierte Modelle (NPC)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36447062/>

Brasilianische Kollegen untersuchten an Fibroblasten aus Hautbiopsien von Patienten, ob antioxidativ wirkende Substanzen wie Coenzym Q10 und N-Azetyl-Zysteine (nicht zu verwechseln mit N-Azetyl-Lysenin, Tanganil!) die Anhäufung von Cholesterin innerhalb von Zellen verringern ([Hammerschmidt et al., 2023 Metab Brain Dis](#)). Dem war so, allerdings nur in beschränkter Masse. Es gab bereits frühere Untersuchungen in diese Richtung, insgesamt aber bleibt dieses Antioxidantien Geschäft mühsam, irgendwas geht da vor in den Zellen, aber in welchen Zellen was, und wie man das behandeln kann, bleibt unklar. Klar ist

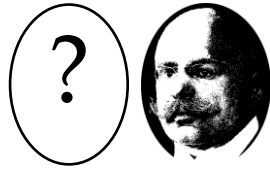


allerdings, dass Antioxidanzien allein die Folgen der NPC1 Fehlfunktion nicht beheben werden.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36893262/>

Neue Einsichten, ja Fortschritte, kommen oft durch neue Werkzeuge. Das weiss jeder, der schon mal versucht hat, mit Hammer und Nagel ein Bild an einer Betonwand aufzuhängen. Entsprechende biologische Probleme gibt's auch: wie soll man beispielsweise wissen, welche Fettstoffe wo und wann in der Zelle rumhängen und mit welchen Proteinen sie sich verbandeln. Die meisten Fettstoffe leuchten nicht, und sind auch so relativ schwer handhabbar, bestes Beispiel ist Cholesterin. Die Höglinger Truppe hat nun basierend auf früheren Arbeiten eine Art Multifunktionsstool für Fettstoffe entwickelt. Dabei werden an ausgewählte Fettstoffe Haken, Leuchten, Zangen, ja sogar eine Tarnkappe angebracht. Bringt man nun einen derart aufgebrezelten Fettstoff in die Zelle kann man die Leuchte anschalten und schau wo der Fettstoff sich befindet. Oder man kann mit dem Haken die Bindungspartner rausziehen. Oder man kann die Tarnkappe lüften, also den Stoff freisetzen, und sehen, wie die Zelle nun damit umgeht. Die Autoren berichten – durchaus überraschend –, dass das NPC1 Protein eventuell nicht nur Cholesterin sondern auch einen Stoff namens Sphingosin transportiert. Letzterer ist ein elementarer Baustein der sogenannten Sphingolipide, darunter Sphingomyelin. Zwar sind quasi sämtliche Wege des Ab- und Aufbaus von Sphingolipiden in Zellen bekannt, allerdings ist bislang unklar, wie Sphingosin dann aus dem Lysosom herauskommt. Gibt's dafür einen Transporter? Die Ergebnisse liefern erste Hinweise, dass es NPC1 sein könnte. Das ist durchaus spannend, man wird sehen, ob es sich bewahrheitet.

Hier sei ein Kommentar erlaubt, der quasi automatisch von derlei Studien provoziert wird. Chemiker stellen ja gerne Stoffe wie diese Multifunktionsstools her, die man dann in der Biologie nur zu begierig aufgreift und einsetzt. Allerdings bleibt die Frage, inwieweit sich diese künstlich hergestellten Moleküle "natürlich" verhalten oder den zellulären Frieden stören. Der gern geäußerte Einwand, dass man ein Molekül nur "geringfügig" verändert habe, und es sich daher "normal" verhalten sollte, überzeugt nicht unbedingt. Schliesslich liegen hinter jeder Art von natürlich auftretendem Fettmolekül circa eine Milliarde Jahre Entwicklungsarbeit. Ein jedes ist genau so, wie es ist, um seine Funktion zu erfüllen, da ist kein Kohlenstoff-, Wasserstoff-, oder Sonstwas-Atom und keine Doppelbindung zu viel oder zu wenig. Daher fällt es schwer zu glauben, dass derlei künstliche Konstrukte sich "normal" verhalten. Das schliesst natürlich keineswegs aus, dass man damit wichtige neue Erkenntnisse gewinnen kann. Wichtig ist, dass man sie mit unabhängigen Methoden überprüft. Im Falle der vorliegenden Arbeit wird man also



testen müssen, ob Sphingosin auch in hochspezialisierten Zellen wie Nervenzellen von NPC1-defizienten Tieren akkumuliert. Das Bild-Beton Problem löst bekanntlich die Kombination aus Schlagbohrer, Dübel und Schraubhaken – oder eine andere Wand.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36823305/>

Es gibt auch Neues zu einer speziellen Komponente von Zellen, die gleich unter zwei ähnlich sperrigen Namen firmiert: Bis(monoacylglycero)phosphate (BMP) auch Lyso-bisphosphatidic acid (LBPA; s. Digest Ausgabe 5). Dieses lustige Molekül kommt nur im sogenannten späten Endosom vor und hilft aufgrund seiner sehr besonderen Form bei der Beladung von NPC2 mit Cholesterin. Eventuell hilft es auch bei der Herauszuwegung von Sphingomyelin aus der Membran und dessen Abbau durch ASM. Jedenfalls ist bislang unklar, wie Zellen dieses spezielle Molekül herstellen. Die neue Arbeit liefert nun erste Hinweise auf eines der Enzyme, es handelt sich um die sogenannte *lysosomal phospholipase A2* ([Chen et al., 2023 Commun Biol](#)). Das ist im Zusammenhang mit NPCD (und evtl. ASMD) deshalb von grossem Interesse, weil frühere Arbeiten gezeigt hatten, dass die Erhöhung des zellulären Gehalts an BMP hilft, die Cholesterin-Anhäufung durch NPC1 Fehlfunktion zu vermindern. Langer Rede kurzer Sinn: das neu-entdeckte Enzym ist ein mögliches Angriffsziel für neue Therapieansätze für NPC.

### Vermischtes

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36920643/>

Neues aus dem riesigen Reich der Insekten. Die käuflich erwerbbar (600 Stück für 16,95 €!), aber wenig lagerfähig (!) Raubmilbe, *Phytoseiulus persimilis*, frisst sehr gerne Spinnmilben und dient daher der biologischen Schädlingsbekämpfung. Wenn man nun der Raubmilbe ihre Version des NPC2 Proteins wegnimmt, dann kann sie nicht mehr Stoffe riechen, die von Pflanzen nach Spinnmilbenbefall ausgesendet werden ([Zhou et al., 2023 Exp Appl Acarol](#)).