

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

Traduction: [Kern AG](#) porté par [NPSuisse](#)

Chère lectrice, cher lecteur.

Bienvenue dans le quatrième numéro du Pfriegeer's Digest. Il y a de petits changements dans la conception : le portrait de Ludwig Pick orne désormais l'en-tête du journal. Il manque cependant une photo d'Albert Niemann, que nous n'avons pas encore trouvée. Voici donc notre appel à tous:

Trouver Niemann

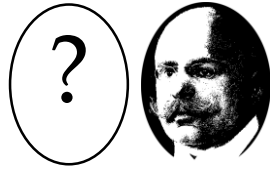
peut-être que quelqu'un trouvera une photo, ou dessinera ou peindra lui-même un « portrait imaginaire ». Attention, de nombreuses photos sur Internet montrent son père éponyme, un chanteur d'opéra, ou encore un chimiste qui n'a aucun lien de parenté. Nous serions très heureux de pouvoir mettre quelque chose à la place du blanc. Fin de la parenthèse.

Ce nouveau numéro couvre la période du 1^{er} novembre 2020 au 15 mars 2021. En conséquence, le lien pour la recherche dans PubMed est le suivant :

[\(\(niemann pick type c OR niemann pick type C1 OR niemann pick type c2 OR npc1 OR npc2\) AND \(\("2020/11/01"\[Date - Publication\] : "2021/03/15"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2020/10/31"\[Date - Publication\]\)\)](#).

Au cours de cette période, **54** publications sont parues dans des revues scientifiques. Il convient de mentionner ici que des conflits d'intérêts sont déclarés dans un grand nombre de publications (par exemple, parce qu'un auteur a fondé une entreprise ou reçoit des honoraires). Ces déclarations sont requises par les journaux.

Par ailleurs : 1) Nous ne décrivons que des articles que nous pouvons lire entièrement. 2) Notre sélection est subjective. 3) Les articles de synthèse ou les études de cas ne sont pas commentés. 4) Nous mettons tout en œuvre pour assurer l'exactitude des informations, mais nous ne pouvons pas la garantir. 5) Les évaluations et interprétations reflètent uniquement notre opinion personnelle et ne prétendent pas à une quelconque validité. 6) Nous vous remercions de nous excuser



pour les éventuelles fautes de frappe et d'orthographe. Vos commentaires sont les bienvenus aux adresses fw-pfriegeer@gmx.de ou frank.pfriegeer@unistra.fr.

Patients

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33139814/>

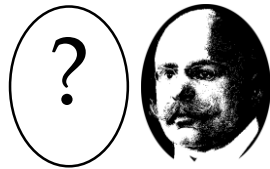
Chiorean et al. (2020) ont étudié la nature et la fréquence des mutations de NPC1 dans la base de données dite d'agrégation du génome, ou gnomAD. Cette collection contient des informations génétiques (pour les spécialistes : des séquences de l'exome et certaines séquences du génome) de 141 456 individus non apparentés. En fait, la question était de savoir si les porteurs hétérozygotes de mutations de NPC1 présentent un risque accru d'obésité. Certaines études antérieures auraient découvert un tel lien, tandis que d'autres ne l'ont pas trouvé, selon l'ensemble des données et la définition de l'obésité. Quoi qu'il en soit, la nouvelle étude montre que la fréquence des mutations de NPC1 varie selon les groupes ethniques. La question est bien sûr de savoir dans quelle mesure ces collections de séquences sont représentatives à ce jour, lorsqu'elles sont rapportées à 10 milliards de personnes, et quelle est la pertinence de l'attribution aux groupes ethniques.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33257258/>

Sidhu et al. (2020) présentent un nouveau test sanguin pour renforcer l'équipe des « biomarqueurs ». Pour rappel : les biomarqueurs sont des substances pouvant être détectées principalement dans le sang, qui permettent de poser un diagnostic fiable du NPC1 et de mesurer le succès des approches thérapeutiques. Aujourd'hui, au moins trois marqueurs sont pertinents, à savoir les oxystérols (C-triol), les acides biliaires formés à partir des oxystérols, dont le TCG (pour les professionnels, la N-(3 β ,5 α ,6 β -trihydroxy-cholan-24-oyl)glycine) et la N-palmitoyl-O-phosphocholine, également appelée LysoSM-509. Le nouveau test sanguin est basé sur le TCG et semble détecter les patients atteints de Niemann-Pick de type C de manière encore plus fiable que les autres marqueurs. Nous verrons comment le test se comporte dans la pratique.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228797/>

Mengel et al. (2020) rapportent les résultats d'une étude prospective sponsorisée par la société Orphazyme. La publication montre l'évolution de la maladie de 31 patients sur une période de 6 à 14 mois en utilisant une échelle de gravité simplifiée (NPC Clinical Severity Scales) et divers biomarqueurs, dont les oxystérols. Tous les patients ont reçu du miglustat, et la moitié des participants ont présenté un début de maladie à la fin de l'enfance. Qu'apprenons-nous ? L'évolution de la maladie est très variable et présente peu de corrélation avec les mutations ; l'échelle simplifiée



semble plus ou moins aussi bonne que l'échelle plus complexe. En termes de biomarqueurs, les oxystérols représentent relativement bien la gravité. Bien sûr, comme cela a souvent été le cas, le nombre relativement faible de participants à l'étude ainsi que la grande variabilité entre les patients ne permettent pas aisément de tirer des conclusions. On peut attendre avec impatience les données sur l'Arimocломol, notamment une comparaison de la maladie avant et après le traitement de chaque patient.

Modèles sur les animaux

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33345999/>

L'étude de Meneses-Salas et de ses collègues (2021) apporte un nouvel élément dans la série : « Surprise : ça se passe différemment de ce qui était prévu ! » Les travaux de différentes équipes avaient montré qu'une protéine spécifique appelée annexine-6 joue un rôle dans le transport du cholestérol au sein de la cellule. L'augmentation des niveaux d'annexine-6 a entraîné une accumulation de cholestérol similaire au dysfonctionnement de NPC1. Une autre étude sur des cultures cellulaires a ensuite montré qu'une diminution de la quantité d'annexine-6 inverse l'accumulation de cholestérol dans les cellules déficientes en NPC1. Merveilleux ! Mais non !

Contrairement aux attentes, il en va tout autrement chez l'animal vivant : l'élimination génétique de l'annexine-6 chez les souris déficientes en NPC1 a en fait aggravé leur fonction hépatique et réduit leur durée de vie. Les expériences in vivo montrent donc exactement le contraire de ce qui avait été supposé sur la base des expériences en culture cellulaire. Bienvenue en biologie !

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33738443/>

Actualités sur le thème de l'acétylleucine, également connue sous le nom de Tanganil : les groupes dirigés par Michael Strupp et Frances Platt (Kaya et al., 2021) rapportent son effet chez les patients et les souris NPC. Pour rappel : les souris de la lignée dite BALB/c, dépourvues de la protéine NPC1, développent les premiers symptômes neurologiques au cours de la sixième semaine de vie et meurent entre la 10^e et la 12^e semaine. À titre de comparaison, les souris de laboratoire en bonne santé vivent environ deux ans. L'étude montre que l'acétylleucine améliore effectivement les troubles du mouvement chez les patients et les souris. Pour ces dernières, on a pu constater une légère prolongation de la vie après un traitement combiné d'acétylleucine et de miglustat. Quant au mécanisme d'action possible, l'étude sur les souris suggère que l'acétylleucine pourrait interférer avec le métabolisme des sucres ainsi qu'avec la défense contre le stress oxydatif. Mais attention : l'étude montre qu'en fait, seule la forme L et non la forme D de l'acétylleucine est active chez les souris NPC. Qu'est-ce que ça veut dire au juste ? Petit cours de chimie : de



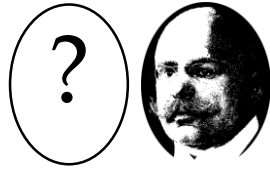
nombreuses molécules, y compris des acides aminés comme la leucine, existent sous deux formes inversées, appelées D et L. Elles se comportent l'une envers l'autre de la même manière que la main droite et la main gauche (ce que l'on appelle la chiralité). L'important : les formes D et L d'une molécule peuvent avoir des effets très différents. Exemple classique découvert par le chimiste italien Piutti à la fin du 19^e siècle : l'acide aminé L-asparagine (comme une asperge !) a un goût sucré, contrairement à la D-asparagine. Une étude antérieure de Strupp et Platt a montré que l'acétyl-D-leucine diminuait probablement l'absorption d'acétyl-L-leucine ou qu'elle réduisait sa conversion d'acétyl-L-leucine en L-leucine. Le Tanganil est un mélange à 50:50 d'acétyl-L-leucine et d'acétyl-D-leucine, c'est ce qu'on appelle un racémate, comme dirait le chimiste. Sur la base des nouvelles données, nous devons conclure que ce n'est pas l'idéal, car premièrement vous n'avez que la moitié de la dose de la substance active et deuxièmement la forme D pourrait réduire l'effet de la forme L. Gardons un œil là-dessus !

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33466390/>

Pour rester dans le thème des biomarqueurs, une étude japonaise (Fukaura et al., 2021) montre que l'injection intracérébroventriculaire (c'est-à-dire directement dans le cerveau) de 2-hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine chez des souris NPC diminue les niveaux d'une protéine appelée « *glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B* » (elle a d'autres noms, mais celui-ci est le plus joli). Des recherches antérieures ont montré que les taux sanguins étaient élevés chez les patients atteints de NPC, des maladies de Parkinson et d'Alzheimer, ainsi que de certaines formes de cancer. Les fonctions de cette protéine ne sont pas encore claires ; on la trouve dans un grand nombre d'organes, y compris le cerveau, où elle pourrait atténuer les réactions inflammatoires. Il y a encore beaucoup de choses à découvrir à ce sujet.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33256498/>

Des collègues japonais signalent le succès d'une autre étude de thérapie génique chez des souris déficientes en NPC1 (Kurokawa et al., 2021). En effet, depuis 2017, trois articles ont déjà été publiés confirmant la faisabilité et l'efficacité de la thérapie génique à base de virus dans des modèles de souris. La nouvelle étude s'appuie sur les précédentes et introduit une innovation qui améliore nettement le résultat. Que faut-il pour une thérapie génique ? Tout d'abord, il faut un vecteur qui introduit le plan génétique de la protéine NPC1 normale dans les cellules. Comme d'autres avant lui, le groupe japonais utilise l'*adeno-associated virus 9*, ou AAV9 en abrégé. Deuxièmement, il faut ce qu'on appelle un « promoteur », c'est-à-dire des séquences du génome qui déterminent où et quand un gène est exprimé, entraînant la production de la protéine souhaitée (= NPC1). La présente étude a utilisé un



promoteur dit « fort », qui augmente l'expression du gène et donc la production de protéines « à fond », quelle que soit la cellule. Troisièmement, bien sûr, le vecteur doit encore atteindre les cellules. Les collègues japonais ont tenté quelque chose de nouveau : ils ont introduit le virus dans le cerveau par deux voies différentes, à savoir par injection dans le ventricule latéral et dans la Cisterna magna. Les doubles injections ont permis une propagation beaucoup plus importante dans le cerveau que les injections simples. Le virus a été injecté une fois à des souris âgées de cinq à six jours. Les résultats sont encourageants : la durée de vie des souris a été pratiquement doublée, les troubles du mouvement et la mort des cellules de Purkinje dans le cervelet ont été fortement réduits. On peut encore mieux faire, mais c'est déjà bien !

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33627648/>

Une étude du groupe de Sabina Tahirovic à Munich (Colombo et al., 2021) s'est penchée sur l'état des cellules dites microgliales chez les souris NPC1, qui travaillent dans le cerveau et endossent à la fois le rôle d'assistants techniques, de pompiers et d'éboueurs. Les cellules des souris malades présentent des défauts distincts qui pourraient bien contribuer au dysfonctionnement et à la mort des neurones. Elles pourraient également servir de points d'attaque pour de nouvelles thérapies. Les cellules gliales ont en fait longtemps été négligées car on pensait que les neurones ne mouraient que parce qu'ils étaient dépourvus de NPC1. On a probablement fait une petite erreur de jugement !

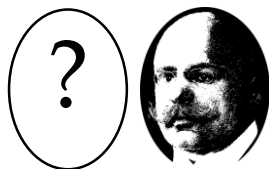
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33722902/>

Un article sur les rêves qui deviennent réalité : il existe désormais un nouveau modèle de poisson basé sur le NPC2, après les deux poissons avec un NPC1 muté (voir le numéro 3 du Pfriegeer's Digest). Le groupe de Denny Porter au NIH (Tseng et al., 2021) rapporte comment le poisson-zèbre (*Danio rerio*) se porte sans NPC2 : très mal ! Le cholestérol s'accumule, le mouvement est perturbé et les poissons meurent prématurément. Tout s'aggrave encore lorsque ces petits poissons ne reçoivent plus de NPC2 maternel. Comme on le sait, cette protéine est libérée des cellules et passe ainsi de la mère à l'enfant.

Cellules

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33144569/>

Revenons au sujet des nouveaux arrivants : Van den Boomen et al. (2020) signalent un nouvel ajout à l'équipe des grandes protéines qui régulent les niveaux de cholestérol dans les cellules. On pourrait penser qu'après 250 ans de recherche sur le thème du cholestérol, on aurait fait le tour de la question, et que tous les acteurs



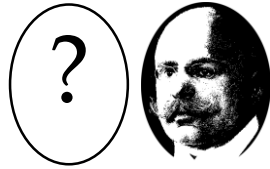
seraient connus. Mais détrompez-vous ! Le groupe, comme d'autres avant lui, a effectué ce qu'on appelle un crible génétique. Cela peut servir à identifier les composants qui interviennent dans les processus normaux ou pathologiques des cellules. Qu'est-ce que cela implique ? Tout d'abord, il faut procéder à une lecture, c'est-à-dire une mesure qui fournit des informations sur le processus d'intérêt, puis trouver un moyen d'éliminer systématiquement et individuellement chaque gène exprimé dans la cellule. C'est comme si on avait une radio mais qu'on ne savait pas comment s'en servir. Le crible permet d'écouter la musique de votre station préférée (lecture) avant de retirer systématiquement chaque composant et de couper chaque fil pour voir si la radio émet toujours de la musique. Pour leur crible, Van den Boomen ont utilisé une lignée cellulaire (radio) et comme lecture (musique) un signal lumineux qui indique si la cellule active sa machine à synthétiser le cholestérol. Pour faire court, un gène appelé *C18orf8*, dont nous ignorons la fonction (d'où son nom), fait partie d'une grande machine qui détermine si un interrupteur important, la protéine Rab7, est activé ou désactivé. Et cet interrupteur détermine à son tour si et comment le cholestérol peut être libéré du système endosomal-lysosomal via NPC1. L'augmentation artificielle de la quantité de la protéine au rôle d'interrupteur a réduit le défaut de transport dans les fibroblastes de patients atteints de NPC. Quand même !

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33308480/>

Restons dans le thème des interrupteurs, avec un peu plus de complexité. L'équipe de Roberto Zoncu (Davis et al., 2021) a étudié ce qui se passe réellement dans le lysosome des cellules lorsque la protéine NPC1 est défectueuse. Pour rappel, le lysosome est à la fois le hachoir et le recycleur de la cellule. La troupe de Zoncu rapporte qu'un NPC1 défectueux entraîne l'arrêt de la dégradation des protéines, ainsi que du recyclage mitochondrial. En outre, un autre interrupteur des cellules, appelé mTor1, est activé en permanence. Le groupe poursuit en montrant qu'en inhibant uniquement le mTor1, on peut réparer une partie des dommages. Nous verrons si et dans quelle mesure ces relations s'appliquent également aux cellules spécialisées de l'animal vivant.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33311479/>

Autre chose à propos des rêves qui deviennent réalité. Dans notre article de synthèse sur les modèles expérimentaux pour le NPC (Pallottini & Pfriegeer, 2020), nous avons exprimé le souhait qu'il existe bientôt des cultures dites organoïdes pour le NPC. Et voilà que ce souhait s'est rapidement réalisé. Un groupe coréen vient tout juste de dévoiler un tel modèle. Qu'est-ce que cela concerne ? Les cultures cellulaires normales sont bidimensionnelles : les cellules vivent à la surface d'une coque plate



en plastique – comme les gens du Nord. Bien que cela soit pratique, cela n'a pas grand-chose à voir avec la réalité d'un organisme vivant, car tous les organes, même la peau, sont tridimensionnels et composés de différents types de cellules. C'est exactement ce que l'on tente d'imiter avec les cultures dites organoïdes : différents types de cellules se rassemblent dans une matrice tridimensionnelle et reproduisent ainsi un organe (cerveau, foie, etc.). Ces cultures présentent certains avantages, car les cellules se comportent différemment lorsqu'elles se développent dans un espace tridimensionnel plutôt que sur un seul niveau. Lee et al. (2020) ont maintenant produit des organoïdes cérébraux à partir de fibroblastes de patients. Pour ce faire, ces derniers doivent d'abord être « reprogrammés » en cellules souches dites neurales, puis en types de cellules spécialisées. La production de ces organoïdes est donc plus complexe que les cultures normales de type champ-forêt-prairie. Les résultats montrent que les organoïdes de NPC présentent certains traits caractéristiques du NPC par rapport aux organoïdes provenant de fibroblastes « normaux », dont, bien sûr, l'accumulation de cholestérol dans le système endosomal-lysosomal. Ils sont également adaptés pour tester de nouvelles approches thérapeutiques. L'avenir nous dira si ces modèles vont se répandre.

Divers

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33141558/>

Le groupe de Daniel Wüstner (Moesgaard et al., 2020) montre en éprouvette que la version levure de la protéine NPC2, c'est-à-dire le petit assistant de la grande NPC1, lie et transporte d'autres substances grasses que le cholestérol, en particulier des phospholipides. Il reste à savoir s'il en va de même pour la version mammifère de NPC2. Il est possible que les propriétés de liaison de la protéine aient été affinées au cours de l'évolution (n'oubliez pas que la levure est apparue avant l'homme !), de sorte que la version mammifère ne lie plus que le cholestérol – ou pas.

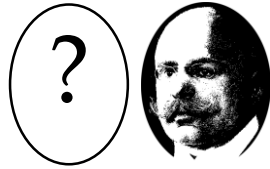
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33240109/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32750126/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33418888/>

Des nouvelles du royaume animal : parlons d'insectes des rares vers de velours.

Arma chinensis, parent éloigné d'*Arma custos*, la punaise locale, est un représentant des *predatory stink bugs*, ou punaises prédatrices. *A. chinensis* est de plus en plus utile dans la lutte « biologique » contre les parasites. Les chercheurs chinois montrent que l'animal utilise la protéine NPC2 dans son appareil olfactif en forme de trompe, peut-être pour localiser ses proies et ses partenaires de reproduction. Lorsque les animaux ont été affamés, le niveau de NPC2 a diminué chez les mâles mais pas chez les femelles. Des chercheurs de Barcelone et de Kassel montrent que le vers de



velours *Euperipatoides rowelli*, issu des forêts humides du sud-est de l'Australie et qui peut atteindre 5 cm de long, possède pas moins de 11 gènes NPC2 différents – c'est remarquable, la drosophile en possède moins. Enfin, il convient de noter que le gène NPC2 est exprimé chez l'abeille découpeuse de la luzerne *Megachile rotundata*, un pollinisateur extrêmement important de la luzerne à graines – mais qu'il n'est malheureusement pas assez stable pour être utilisé comme « biomarqueur » de l'état de santé des abeilles. C'est bon à savoir !

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33191681/>

Enfin, une nouvelle pour les amoureux des animaux de compagnie, et en particulier pour ceux qui y sont allergiques : des chercheurs chinois ont montré que le NPC2 agit comme un allergène du chat, et ce de manière plus importante chez les femmes allergiques que chez les hommes. L'étude rejoint les rapports précédents qui ont déjà identifié le NPC2 comme un allergène des acariens et des chiens.