

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

Eine Zusammenfassung von ausgewählten Forschungsergebnissen basierend auf begutachteten 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,**

herzlich willkommen zur **siebten** Ausgabe von Pfriege<sup>r</sup>'s Digest, die den Zeitraum vom 1. Mai 2022 bis zum 30. September 2022 beleuchtet, und zum ersten Mal als **Neuerung** nun **auch Publikationen zum Thema Niemann-Pick Typ A-B** umfasst, also den sauren Sphingomyelinase-Mangel oder englisch *acid sphingomyelinase deficiency*. Für Abkürzungen werde ich im Folgenden die englischen Namen benutzen, also für das Enzym *acid sphingomyelinase* (ASM) und für die Krankheit *acid sphingomyelinase deficiency* (ASMD). Das betroffene Gen heisst englisch wie deutsch Sphingomyelin phosphodiesterase 1 (SMPD1). NPC steht wie gehabt für die Krankheit Niemann-Pick Typ C. Die "Links" für die jeweilige Literatursuche in *PubMed* lauten

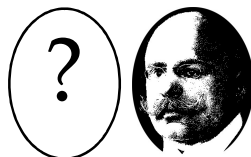
- für NPC:

[\(\(niemann-pick c OR niemann-pick type C OR niemann-pick type C1 OR niemann-pick type c2 OR npc1 OR npc2\) AND \("2021/05/01"\[Date - Publication\] : "2022/09/30"\[Date - Publication\]\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2022/4/30"\[Date - Publication\]\)\)](#)

- für ASMD:

[\(\(niemann-pick AND \("type a" OR "type B" OR "type A/B"\) OR smpd1 OR asmase OR acid sphingomyelinase\) AND \("2022/05/01"\[Date - Publication\] : "2022/09/30"\[Date - Publication\]\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2022/4/30"\[Date - Publication\]\)\)](#)

In diesem Zeitraum erschienen **63** (NPC) und **39** (ASMD) Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, darunter **7** (NPC) und **7** (ASMD) Übersichtsartikel. Eine kleine Zahl der Artikel, nämlich **7**, ist beiden Gebieten zuzuordnen. Ausserdem sei noch angemerkt, dass die Suche in *PubMed* zwar einen sehr grossen Teil der Literatur erfasst, aber nicht alles. Es gibt weitere sogenannte bibliographische Datenbanken, darunter *Web of Science*, *Scopus* und *Google Scholar*. Die Trefferlisten überschneiden sich grösstenteils, aber nicht vollständig. Publikationen, die in der einen Datenbank gelistet sind, können in der anderen



fehlen. *PubMed* liefert allerdings das Gros der relevanten Literatur, bietet mächtige Suchfunktionen und ist zudem frei zugänglich.

Wie für die 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 und erheben keinerlei Anspruch auf Gültigkeit, Irrtümer sind nicht ausgeschlossen. 6) Tipp- und Rechtschreibfehler bitte ich zu entschuldigen. Feedback gerne an [fw-pfriege@gmx.de](mailto:fw-pfriege@gmx.de) oder [frank.pfriege@unistra.fr](mailto:frank.pfriege@unistra.fr).

## **Patienten (NPC)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35892469/>

Eine brasilianische Studie ([Kubaski et al., 2022 Int J Neonat Screen](#)) berichtet Ergebnisse eines zweistufigen Protokolls zur Diagnose von NPC, das zunächst auf Messungen des relativ neuen Biomarkers Lysosphingomyelin<sub>509</sub> beruht. Obacht, der Stoff heisst eigentlich korrekterweise N-palmitoyl-O-phosphocholineserine oder PPCS, ein neu entdecktes Fettmolekül (siehe *Pfriege's Digest* Ausgabe 1). Die Studie umfasste 450 (getrocknete) Blutproben aus Brasilien, Bolivien, Kolumbien und Ecuador mit Verdacht auf NPC. Von den 33 Proben mit erhöhten PPCS Werten konnte bei 25 Patienten NPC mit Gentests bestätigt werden. Für die verbliebenen acht Proben stehen weitere Untersuchungen noch aus. Die Studie zeigt, dass man mithilfe des Markers PPCS tatsächlich NPC Patienten relativ zuverlässig diagnostizieren kann, sogar von getrockneten Blutproben, und unter logistisch erschwerten Bedingungen nicht zuletzt aufgrund der grossen geographischen Entfernungen in Südamerika.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35833379/>

Wir bleiben beim Thema: eine Gruppe aus UK berichtet Ergebnisse einer gross-angelegten Biomarker-Studie an 75 Kindern und Jugendlichen, die mit Verdacht auf eine neurometabolische Störung in's Krankenhaus kamen ([Papandreou et al., 2022 Dev Med Child Neurol](#)). Sie zeigt, dass eine Kombination von Biomarkern, die man im Blut nachweisen kann, darunter das bereits erwähnte PPCS, sowie einige andere Moleküle, eine quasi 100%ige Diagnose von NPC ermöglicht. Dahingegen war jeder einzelne Messwert isoliert betrachtet weniger zuverlässig. Das Stichwort hier heisst *multivariate analysis*. Dabei werden die Messwerte der verschiedenen Marker in einen Topf geworfen und mit speziellen statistischen Methoden analysiert (für Kenner/Liebhaber: *principal component analysis*). Derlei Analysen werden immer



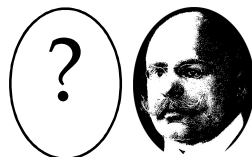
notwendiger in der Biomedizin, da immer mehr Datenpunkte gesammelt werden, und nur die Zusammenschau verschiedener Parameter oft ein Bild ergibt (siehe auch Pfrieger's Digest Ausgabe 5, und übernächster Eintrag).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35945383/>

In einer Studie aus Australien geht's um die Frage, wie man die Bewegungsstörungen bei NPC Patienten messtechnisch erfassen kann ([El-Masri et al., 2022 Neurol Sci](#)). Eine Gruppe um Mark Walterfang hat dafür in die Werkzeugkiste für Parkinson-Patienten gegriffen, und ein Gerät namens Personal KinetiGraph (oder abgekürzt PKG) an insgesamt zwölf über 18jährigen NPC Patienten ausprobiert. PKG ist ein Armbanduhr-ähnliches Maschinchen, welches von einer australischen Firma namens Global Kinetics vertrieben wird. PKG registriert über einen bestimmten Zeitraum, 6-7 Tage, alle Bewegungen des Patienten. Die Daten werden dann ausgelesen und mit Firmen-eigenen, auf Parkinson zugeschnittenen Algorithmen analysiert. Die Analyse liefert allerlei Messwerte (Bradykinesie also verlangsamte Bewegungen, Tremor, Immobilitätszeiten, Schlafverhalten) und eine Art Zustandsbericht des Patienten. Die Studie zeigt, dass man mit diesem Teil auch Bewegungsstörungen von NPC Patienten numerisch erfassen kann. Es wird weitere Studien mit mehr Patienten brauchen, sowie vielleicht eine Anpassung der Algorithmen aufgrund der unterschiedlichen Symptome und Krankheitsverläufe von Parkinson und NPC.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35961091/>

Nochmal zurück zum Dauerproblem Diagnose. Es wird allerdings kompliziert, und es stellt sich daher unmittelbar die Frage, wie man etwas erklärt, was man selbst nicht verstanden hat. Eine Lösung: man fasse sich kurz! Spanische und britische Autoren stellen einen sicher zukunftsweisenden Ansatz vor, der die klassische Aufgabe lösen soll, NPC Patienten von heterozygoten Trägern oder Gesunden zu unterscheiden ([Moreno-Barea et al., 2022 Comput Biol Med](#)). Der Ausgangspunkt der Studie waren sogenannte *metabolomics* Daten von 13 NPC1 Patienten ohne medikamentöse Behandlung sowie von 47 heterozygoten Trägern. Die Datensätze enthielten die Konzentrationen von verschiedenen Stoffwechselprodukten (auch genannt Metaboliten) im Urin der Probanden, die dann mit verschiedenen Methoden der sogenannten "künstliche Intelligenz" verwurstet wurden. Eine davon heisst *data augmentation*. Dabei werden durch ihre Anzahl limitierte Datensätze (Stichwort seltene Krankheit!) künstlich (= über mathematische Modelle) aufgepeppt. Die so massierten Daten wurden einem Algorithmus für maschinelles Lernen mit Hilfe von neuronalen Netzen unterzogen, sowie allerlei anderem - um Unverstandenes kurz zu fassen. Im Grunde geht's natürlich darum bestimmte



Muster in den verschiedenen Stoffkonzentrationen zu entdecken, anhand derer man Patienten, Gesunde und Heterozygote unterscheiden kann. Was kam dabei raus? Der Ansatz funktioniert, die Methode enthüllte neue Biomarker im Urin, welche eventuell die Diagnose erleichtern, und den Krankheitsstatus anzeigen. Es ist klar, dass derlei Ansätze künftig eine immer grössere Rolle spielen werden, nicht zuletzt weil bei seltenen Krankheiten die Zahl der Proben immer relativ klein und die Variabilität einzelner Messwerte oft gross sein wird.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36064725/>

Eine Studie vom NIH liefert mit Daten von 120 NPC1 Patienten einen umfassenden Überblick zu den Schluck-Schwierigkeiten ([Solomon et al., 2022 Orphanet J Rare Dis](#)). In einer früheren Veröffentlichung erschienen 2020 (s. Ausgabe 3) ging's um die Wirkung von Miglustat. Der Schluckvorgang wurde mit der sogenannten Videofluoroskopie aufgenommen. Aus den Aufnahmen sowie weiteren Untersuchungen wurden dann jede Menge Parameter herausgezuzelt und zu verschiedenen numerischen Skalen zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen, dass das erste Auftreten der Schluckbeschwerden sowie deren weiterer Verlauf von Patient zu Patient variiert. Die Faktoren, die entscheidenden Einfluss auf das Schlucken haben, sind die Zeit, je länger desto schlimmer, und epileptische Anfälle, je mehr desto schlimmer. Auch zeigten circa 12% der Videoaufnahmen die sogenannte stille Aspiration. Diese wird bei normalen Untersuchungen des Schluckvorgangs selten erkannt, erfordert aber eigentlich umgehende Massnahmen. Die Autoren empfehlen regelmässige Untersuchungen der Schluckfunktion, unter Umständen mit der Videofluoroskopie je nach klinischem Bild, ausserdem eine Beratung der Patienten und Pflegepersonen zum Thema Schlucken sowie eine Einhaltung der protektiven Massnahmen bis hin zu alternativen Methoden der Nahrungszufuhr.

### **Patienten (NPC+ASMD)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36056366/>

Der Artikel von Diaz und Kollegen ([Diaz et al., 2022 Orphanet J Rare Dis](#)) fasst die Ergebnisse einer Umfrage unter ASMD und NPC Patienten und deren Pflegepersonen, meist Familienangehörigen, in den USA zusammen. Es ging um Schwierigkeiten mit der Krankenversicherung sowie um den Zugang zu Leistungen des Gesundheitssystems. Nicht überraschend zeigt sich einerseits, dass die Befragten durchaus vertrauter sind mit der Materie als die generelle Bevölkerung, andererseits aber zeigen sich doch grosse Wissenslücken und Schwierigkeiten bei der Berechnung der Krankenversicherung, sowie beim Erhalt von medizinischer Behandlung und Hilfe. Auch zeigen die Ergebnisse, dass Verzögerungen oder gar



Verweigerung medizinischer Hilfe den Zustand der Patienten verschlimmern, und die Lebensqualität der Pflegepersonen drastisch vermindern – Stichwort *burnout*.

### Tiermodelle (NPC)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35507892/>

In einer Study aus dem Chang Labor in Dartmouth (Hanover, NH, USA) ([Rogers et al. 2022 Proc Natl Acad Sci USA](#)) geht's um die alte Frage, welche Faktoren den Krankheitsverlauf bei NPC beeinflussen und damit als Angriffsziel für Therapien dienen können. Mögliche Kandidaten sind dabei natürlich jene Proteine, welche irgendwas mit Cholesterin zu tun haben. Ein wichtiger Hauptdarsteller im Cholesterin-Theater ist die sogenannte *acyl-coenzym A:cholesterol acyltransferase 1*, auch ACAT1 oder SOAT1 genannt. Dieses Schlüsselenzym verwandelt Cholesterin in eine Form, Cholesterinester, die von Zellen leichter gespeichert und transportiert werden kann. Dazu wird an die sogenannte OH Gruppe (der Alkohol!) eine Fettsäure drangehängt. So wird das Cholesterin noch wasserunlöslicher, kann nicht mehr in Membranen bleiben, und muss in Fetttropfchen übersiedeln. Diese Umwandlung ist wohlbekannt, aber wieviel davon in welcher Zelle des Körpers passiert, ist unklar, vor allem im Gehirn, wo sowieso vieles anders ist. Die Gruppe zeigt nun in NPC1-defizienten Mäusen, dass eine zusätzliche Eliminierung von ACAT1 deren Lebensspanne verlängert und Schäden an Leber und Hirn zumindest vermindert. Die Veresterung von Cholesterin könnte also den Krankheitsverlauf beeinflussen. Warum dem so ist, bleibt unklar. Man wird sicher herausfinden müssen, wie und in welchen Zellen des Gehirns dieser Vorgang eine Rolle spielt, vor allem beim Menschen.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35563467/>

In einer neuen Studie aus dem Porter Labor am NIH geht es ebenfalls um Faktoren, die bestimmen, wie sich ein Defekt von NPC1 auf Zellen auswirkt ([Cawley et al., 2022 Int J Mol Sci](#)). Der Ort des Geschehens ist hierbei das Lysosom, genauer sogar dessen Innenverkleidung, die aus einem komplizierten Zuckerguss besteht. Dieser schützt das Lysosom vor dem sauren Milieu und den aggressiven Enzymen, die in seinem Inneren allerlei Proteine und Lipide abbauen, und die natürlich auch das Lysosom von innen zerstören könnten. Der Zuckerguss besteht aus vielen verschiedenen Molekülen, die an lysosomale Proteine geheftet werden und zusammen eine dicke Schutzschicht bilden. Insofern hinkt der Vergleich mit dem Zuckerguss: der schützt das Kleingebäck eben nicht vor dem Verzehr. Die Gruppe hat nun herausgefunden, dass NPC1-defiziente Mäuse etwas früher krank werden und sterben, wenn ihnen auch noch eins der Enzyme fehlt, welche den Zuckerguss herstellen. Letzterer bietet also tatsächlich einen gewissen Schutz, und wenn der



dann auch noch defekt ist, sind die Zellen noch übler dran. Die sich anschliessende Frage, ist natürlich, ob dieser Mechanismus auch in Patienten zugange ist.

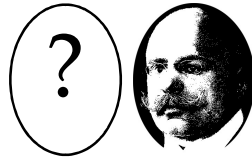
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35554935/>

In dem Artikel einer dänischen Gruppe ([Rasmussen et al., 2022 J Neurochem](#)) geht es um einen neuen Gentherapieansatz für die zugegeben sehr seltene NPC2 Defizienz. Der Ansatz könnte allerdings auch für ASMD hilfreich sein - Stichwort Enzym-Ersatztherapie. Bekanntlich verhindert ja die Blut-Hirn-Schranke, dass grössere Moleküle wie die meisten Proteine aber auch Viren oder sonstiges "Ungeziefer" in's Gehirn gelangen. Gottseidank! Andererseits erschwert die Schranke natürlich die Behandlung von Patienten mit Medikamenten oder Therapeutika, die zu gross sind. Die Schranke wird von einem bestimmten Zelltyp, den sogenannten Endothelzellen, gebildet, welche die Wände der Blutgefässe bilden. Drumrum schmiegen sich dann noch die Fortsätze von Astrozyten sowie die sogenannten Perizyten. Die eigentliche Schranke entsteht durch die enge Aneinandereiung der Endothelzellen sowie bestimmte Strukturen, die sogenannten *tight junctions*, welche die Räume zwischen den Zellen komplett abdichten. Nun können einige Viren natürlich die Schranke überwinden und entsprechend die Baupläne für NPC1 zu den Hirnzellen bringen. Darauf basieren ja die neuesten Gentherapieansätze für NPC1. Aber, das klappt nicht immer und auch nur in manchen Versuchstierarten, ob im Menschen muss man sehen. Der Ansatz der Gruppe besteht nun darin, das NPC2 von den Endothelzellen selbst herstellen und in's Hirngewebe freisetzen zu lassen. Das geht nur mit NPC2 (und eventuell auch ASM) aber natürlich nicht mit NPC1. Warum? Weil die ersteren im Gegensatz zu letzterem im Wasser löslich sind und freigesetzt werden. Der Ansatz der Gruppe basiert auf einem Virus namens AAV-BR1, das speziell Endothelzellen befällt. Die Ergebnisse zeigen, dass der Ansatz im Prinzip funktioniert, allerdings bleibt noch viel zu tun. Nach intravenöser Injektion der Viruspartikel in gesunde Mäuse kam es zur Herstellung von NPC2 durch Endothelzellen der Blut-Hirn Schranke. Allerdings waren die Mengen relativ gering. Weiter fand man, dass je nach Hirnregion auch einige Nervenzellen von dem Virus infiziert wurden, was natürlich auch helfen könnte. Weitere Studien sollten nun zeigen, ob die hergestellte Mengen an NPC2 ausreichen, um den Krankheitsverlauf von NPC2-defizienten Mäusen zu verändern.

### **Tiermodelle (ASMD)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35901858/>

Wir bleiben beim Thema: Die Gruppe um Silvia Muro aus Barcelona beschäftigt sich ebenfalls mit der wichtigen Frage, wie man ASM (Stichwort Olipudase) über die Blut-Hirn Schranke bringt ([Solomon et al., 2022 J Control Release](#)). Ein bereits seit



längerem untersuchter Ansatz – Marke Troianisches Pferd oder Sherpa/Huckepack Prinzip – koppelt den Wirkstoff an ein bestimmtes Molekül (meist ein Protein), welches von den erwähnten Endothelzellen erkannt wird. Nach Injektion in's Blut muss der Wirkstoff-Komplex dann von den Endothelzellen auf ihrer dem Blut zugerichteten Seite (apikal, für Fans) aufgenommen und auf der Hirnseite (basolateral) wieder freigegeben werden. Das ganze nennt man dann Transzytose, also einmal querbeet durch die Zelle. Für die Aufnahme (genannt Endozytose) gibt es verschiedene Mechanismen, entsprechend wurden bereits vor Jahren verschiedene Ansätze an ASM-defizienten Mäusen ausprobiert mit gemischtem Erfolg. Leider kam einfach zu wenig ASM im Hirn an. Die neue Studie untersuchte mithilfe der Mäuse, post-mortem Hirngewebe von Patienten und Zellkulturen eine wichtige Frage, nämlich ob und wie sich die Endothelzellen und ihre "Aufnahmefähigkeit" im Laufe der Krankheit verändern. Die Ergebnisse zeigen, dass bei ASMD bestimmte Aufnahme-Mechanismen eventuell besser funktionieren, während andere völlig unnütz werden. Man wird also die molekularen Sherpas sorgfältig auswählen müssen, damit die Transzytose so richtig flutscht.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35705808/>

Eine Veröffentlichung in der prestigeträchtigen Zeitschrift *Nature* hat eigentlich nichts mit ASMD zu tun, es geht um das Enzym ASM und seine Rolle beim Zelltod ([Nozaki et al., 2022 Nature](#)). Die Veröffentlichung gibt aber Anlass, auf einen überaus wichtigen Aspekt in Sachen ASM hinzuweisen. Das Enzym sitzt nicht nur im Lysosom, sondern es kommt auch in einer Form vor, welche sozusagen "nach draussen" bugsiert wird und dann von aussen an der Plasmamembran oder sogar ganz ausserhalb der Zelle werkelt. Es gibt tatsächlich zahlreiche zelluläre Vorgänge, bei denen die enzymatische Spaltung von Sphingomyelin in Ceramid und Phosphocholin eine entscheidende Rolle spielt. Sie reichen von der Reparatur der Zellmembran, über Tumorwachstum bis hin zum kontrollierten Zelltod. Es gilt also für ASM etwas ähnliches wie für NPC1 (und evtl. NPC2): die Proteine sind in Prozesse involviert, die unabhängig sind vom Lipidabbau/-recycling auf dem lysosomalen Wertstoffhof. Die Entdeckung dieser Funktionen in den 1990er (ASM: Zelltod etc.) und 2010er Jahren (NPC1: Ebolavirus-Rezeptor) hat die entsprechenden Forschungsfelder gehörig aufgemischt und dynamisiert, entsprechend gibt es eine Vielzahl an Veröffentlichungen zu ASM, NPC1 und NPC2, die nichts mit den Niemann-Pick Krankheiten zu tun haben.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36131016/>

Hier sei noch eine weitere Veröffentlichung in *Nature* erwähnt, die zunächst auch wenig mit ASMD oder NPC zu tun hat. Eine Gruppe an der Stanford Universität in



Kalifornien stellt ein neues Werkzeug für's Lysosom vor ([Laqtom et al., 2022 Nature](#)). Dabei handelt es sich um eine genetisch veränderte Maus, in der man gezielt in gewünschten Zelltypen (also beispielsweise Nervenzellen) ein bestimmtes lysosomales Protein herstellt. "Na und?" mag man einwenden! Der Witz an der Sache ist nun folgender: das Protein wurde so umgebaut, dass es erlaubt, die Lysosomen aus der Zellsosse herauszufischen. Damit kann man erstmals die Lysosomen eines bestimmten Zelltyps aufreinigen und dann ihren Inhalt mit der geballten modernen Analysemaschinerie untersuchen. Die Autoren haben mithilfe dieses neuen Werkzeugs so mal aus dem Handgelenk ein langjähriges Rätsel gelöst. Sie fanden heraus, was bei einer sehr seltenen lysosomalen Krankheit schief läuft, der sogenannten juvenilen neuronalen Ceroid-Lipofusidose (auch Spielmeier-Vogt Krankheit oder englisch *Batten disease*). Hier kannte man zwar das Gen, CLN3, aber man hatte keine Ahnung, was es macht. Das ist nun – der neuen Maus sei Dank – geklärt. Das entsprechende Protein, auch Battenin genannt – zugegeben ein nicht sehr einfallreicher Name –, transportiert sogenannte Glycerophosphodiester aus dem Lysosom. Diese entstehen beim Abbau von bestimmten Fettstoffen und werden recycelt. Wenn das Protein kaputt ist, reichern sich diese Moleküle im Lysosom an, ähnlich wie Sphingomyelin und Cholesterin im Fall von ASMD und NPC. Wieder ein Beispiel dafür, dass neue Werkzeuge helfen können alte Rätsel zu lösen. Man wird sehen, ob es auch neue Erkenntnisse in Sachen Niemann-Pick Krankheiten bringt.

### Zell-basierte Modelle (NPC)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35508140/>

Eine Studie an kultivierten Zellen ([Tuck et al., 2022 Cell Rep](#)) ist erwähnenswert, weil sie einen Zusammenhang herstellt zwischen NPC1 und Cholesterin und einem kleinen aber berühmt-berüchtigten Protein namens Tau. Zum *tau protein* gibt's übrigens sage und schreibe 33245 Publikationen. Warum? Das Protein, mit vollem Namen *microtubule associated tau protein*, hängt eigentlich an den sogenannten Mikrotubuli. Das sind Teile eines Gerüsts innerhalb der Zellen, auch genannt Zytoskelett, an dem entlang sich Organellen, darunter die Lysosomen, von A nach B hangeln. Bestimmte Formen des Tau Proteins verklumpen allerdings gerne und bilden im schlimmsten Fall sogenannte *neurofibrillary tangles*, auf deutsch "Neurofibrillenbündel" (!?). Diese Bündel hinwiederum treten bei einer ganzen Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen auf, man nennt sie entsprechend Tauopathien. Dazu gehört NPC aber auch Alzheimer; daher natürlich die vielen Publikationen. Ob und wie diese Knäuel für den Krankheitsverlauf relevant sind, ist bislang unklar. In den letzten Jahren fand man heraus, dass diese Tauknäuel von einer Nervenzelle zur nächsten gelangen, und dort dann die Bildung neuer Knäuel





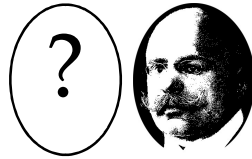
hervorrufen können. Es gibt verschiedene Theorien, wie das geschieht. Die Gruppe fand nun mit allerlei technischen Klimageschichten heraus, dass der Cholesteringehalt der Zellmembran einen entscheidenden Einfluss hat: je niedriger dieser ist, wie beispielsweise bei NPC, desto leichter kommt das Tau-Zeug in die Zelle. Der genaue Mechanismus hängt wohl vom Zelltyp. Die Geschichte bleibt spannend, wenn die Tauknäuel wirklich Gift sind für Nervenzellen.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35653304/>

Eine Studie aus der Grundlagenwissenschaft bringt neue Erkenntnisse, wie das NPC2 in das endosomale-lysosomale System gelangt ([Anderson et al., 2022 Mol Biol Cell](#)). Zur Einstimmung halte man sich mal kurz vor Augen, dass innerhalb einer Zelle ständig zigtausende verschiedener Proteine hergestellt und an ihre eigentlichen Wirkungsorte gebracht werden müssen. Das gilt auch für NPC1, NPC2 und ASM. Dabei braucht's für diese unterschiedlichen Proteine (eins in der Membran, die anderen in der Zellsosse) unterschiedliche Versandverfahren. Um es kurz zu machen, die Sache ist kompliziert: die Autoren zeigen, dass eine ganze Bande an Proteinen, für Eingeweihte der BORC-ARL8-HOPS Komplex, für die korrekte Lieferung von NPC2 in'ss späte Endosom/Lysosom zuständig ist. Wenn eine dieser Komponenten ausfällt, zeigen Zellen die gleiche Cholesterin-Anhäufung wie bei defektem NPC1 oder NPC2. Eventuell bestimmen diese Proteine auch mit, wie sich kaputtes NPC2 auf Zellen auswirkt.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36009508/>

Eine Studie aus Italien sei kurz erwähnt ([Capitini et al., 2022 Biomedicines](#)). Darin geht's um den Nachweis der krankhaften Anhäufung von Fetten bei bestimmten lysosomalen Speicherkrankheiten. Die Autoren benutzen dazu Haut-Fibroblasten von Patienten sowie das altbekannte Filipin und Choleratoxin B, was an GM1 bindet. Das Toxin ist übrigens nicht mehr toxisch, weil nur der Teil des Proteins verwendet wird, der an die Zellmembran bindet. Die Autoren zeigen, dass man statt der Fluoreszenz-Mikroskopie auch die sogenannte Durchflusszytometrie nutzen kann, um die Anhäufung von Cholesterin oder GM1 zu messen. Bei letzterer werden die Zellen in eine Art Suspension gebracht und dann durch eine Maschine gejagt, die für jede einzelne Zelle verschiedene Messwerte erfasst, darunter auch die Fluoreszenzintensität von Filipin oder einem fluoreszenzmarkierten Choleratoxin. Für die Diagnose wird diese Methode sicher zu umständlich sein, aber man kann sie eventuell nutzen, um Effekte von neuen Wirkstoffen an Patienten-Fibroblasten zu testen. Es braucht allerdings die Maschine, die den vielzitierten Preis eines Mittelklassewagens erreicht.

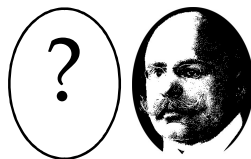


<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35929194/>

Es gibt auch Neues in Sachen Therapieansätze. Eine Gruppe um Christian Grimm an der LMU in München zeigt, dass Aktivierung eines lysosomalen Proteins genannt *two-pore channel 2* (kurz TPC2) die Fett-Anhäufung in NPC1-defizienten Zellen erniedrigt (Scotto Rosato et al., 2022 *EMBO Mol Med*). Wie der Name sagt, handelt es sich um einen Ionenkanal. Dieser kann mit einem sogenannten *small molecule* aktiviert werden, das einen natürlichen Aktivator imitiert. TPC2 regelt zusammen mit anderen Kanälen und Transportern die Kalziumkonzentration im Lysosom. Diese Regulation wird durch kaputtes NPC1 an die Wand gefahren. Wie bereits in einer früheren Ausgabe erwähnt, dient Kalzium als wichtiges Signal in Zellen, das eine ganze Reihe von zellulären Prozessen reguliert. Bestes Beispiel dafür ist die Freisetzung von Neurotransmitter an den synaptischen Verbindungen zwischen Nervenzellen. Was das Lysosom anbelangt, so triggert ein Ausfluss von Kalzium unter anderem dessen Fusion mit der Plasmamembran. Dadurch können die Lysosomen ihren Inhalt sozusagen ins Freie schmeissen. Die Aktivierung des TCP2 provoziert nun diesen Vorgang ebenso wie eine verstärkte Autophagie, also den Mechanismus der Organellenschrott wieder recycelt. Die Reaktivierung beider Mechanismen vermindert wohl die Fettanhäufung in NPC1 defizienten Zellen. Die sehr Daten-lastige Veröffentlichung zeigt die Wirkung dieses Ansatzes bei weiteren Speicherkrankheiten einschliesslich Mukolipidose Typ IV und juveniler neuronaler Ceroid-Lipofusoidose. Erste zarte Hinweise, dass der Ansatz auch im Tiermodell funktioniert, gibt's für Mukolipidose Typ IV. Der Kanal ist also möglicher Angriffspunkt für neue therapeutische Ansätze, sollten Experimente an NPC Tieren positive Wirkungen zeigen.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36125338/>

Es geht munter weiter mit dem Thema neue Therapieansätze, diesmal mit der sogenannten Boten-RNA. Kurz zur Erinnerung: Boten-RNA wird im Zellkern bei der sogenannten Transkription, also der Übersetzung vom genomischen Code der DNA, gebildet, dann aus dem Kern herausgeschleust und zum endoplasmatischen Retikulum geschleift. Dort werden Proteine im Rahmen der Translation gemäss Anleitung der Boten-RNA gebaut. Boten-RNAs bilden also die Grundlage von Gentherapien, wenn man es schafft, diese grossen und eigentlich instabilen Moleküle in Zellen zu schleusen. Eine Möglichkeit sind altbekannte Helferlein wie die Viren, darunter der famose *adenovirus-associated virus* oder AAV, der für NPC ausprobiert wird. Alternativ zum Virus kann man die Boten-RNA mit chemischen Substanzen als Vehikel in die Zellen bringen. Die Veröffentlichung einer australischen Gruppe liefert mit Experimenten an Hautfibroblasten von Patienten einen ersten zarten Hinweis, dass eine RNA-basierte Therapie eventuell auch ohne Virus funktionieren



könnte ([Furtado et al., 2022 Mol Pharm](#)). Ein wichtiger Durchbruch ist die Optimierung der RNA in Bezug auf Stabilität und Effizienz, mit der das Protein abgeschrieben wird. Hier gibt es einige bekannte Stellschrauben, an denen die Autoren herumgedreht haben. Die Ergebnisse zeigen, dass Fibroblasten mit mutiertem NPC1 nach Einbringen der RNA normales NPC1 produzieren, und dass dieses dann die Anhäufung von Cholesterin reduziert. Man darf gespannt sein, ob und wie es mit diesem Ansatz weitergeht.

### Zell-basierte Modelle (ASMD)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35727525/>

Eine Gruppe aus Mailand stellt ein modifiziertes Zellkultur-Modell für die neurologische Form von ASMD, also Niemann-Pick Typ A, vor ([Carsana et al., J Mol Neurosci 2022](#)). Dazu werden Haut-Fibroblasten von Patienten für mehrere Wochen kultiviert und dabei mit Sphingomyelin quasi gemästet. Dieser Fettstoff wird ja, wie bereits erwähnt, von der ASM abgebaut. Er reichert sich folglich bei Patienten mit defektem Enzym an. Die Arbeit zeigt, dass die Dauergabe von Sphingomyelin die pathologischen Veränderungen in den Patienten-Fibroblasten verstärkt, die Mitochondrien werden geschwächt, es entstehend mehr Sauerstoffradikale, welche in den Zellen herumrandalieren. Man wird sehen, ob das Modell neue Erkenntnisse zu Tage fördern wird.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36071159/>

Eine weitere Veröffentlichung aus der Abteilung "Hat nix mit Niemann-Pick zu tun, ist aber dennoch wichtig", wieder in *Nature*, diesmal von einem Duo aus Pittsburgh in den USA ([Tan & Finkel, 2022 Nature](#)). Hier geht's um die Reparatur von kaputten Lysosomen. Zellen können leichte Schäden an ihren Lysosomen und anderen Organellen selbst reparieren, dazu brauchen sie noch nicht mal einen Heimwerker-/Baumarkt – die Glücklichen! Es gab bereits erste Hinweise, wie Zellen das machen, allerdings blieb vieles unklar. Die beiden Autoren haben nun durch eine Art Parforce-Ritt über das biologische Hindernis-Gelände einen Mechanismus entdeckt. Kurz gesagt braucht's erstmal einen Botenstoff, der die undichten Lysosomen markiert. Der heisst *Phosphatidylinositol-4-phosphat*. Dieser zieht dann magisch ein Quartett von Proteinen an, die alle zur Familie der *oxysterol-binding protein (OSBP)-related proteins* gehören. Diese wiederum stellen dann Kontakte zwischen den kaputten Lysosomen und dem sogenannten endoplasmatischen Retikulum her, wo bekanntlich viele Fettstoffe, darunter auch Cholesterin hergestellt werden. Über diese Kontakte gelangt dann das Dichtungsmaterial zu den Lysosomen, um Löcher zu stopfen. Ausserdem wird noch ein weiteres Protein rekrutiert, das sogenannte ATG2, welches ebenfalls Lipide zur Reparatur beisteuert. Ja, wenn's einfach wär,



hätte man's ja schon längst gewusst. Der neue Mechanismus ist natürlich ein Paradeziel für neue therapeutische Ansätze für Krankheiten mit kaputten Lysosomen einschliesslich die Niemann-Pickschen – wenn er denn von unabhängigen Studien bestätigt wird, und wenn man weiss, in welchen Zellen er werkelt.

#### **Zell-basierte Modelle (ASMD + NPC)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36065186/>

Und wieder eine Veröffentlichung, die ein neues therapeutisches Ziel für NPC und eventuell auch ASMD vorstellt ([Chen et al., 2022 iScience](#)). Hier geht's um ein Protein namens *tumor necrosis factor receptor-associated protein 1* oder kurz TRAP1, auch bekannt unter dem Namen *heat shock protein 75*. Es werkelt in den Mitochondrien, die man ja grob als die Energieversorger der Zellen beschreiben kann. Was es da genau macht, ist noch nicht so ganz klar. Das Protein gehört zur Familie der sogenannte Chaperone, es hilft also eventuell anderen Proteinen, bei deren Faltung und Funktion. Auch gibt es Hinweise, dass es sich in Nervenzellen ausserhalb der Mitochondrien rumtreibt mit unbekannter Funktion. Jedenfalls wird TRAP1 als therapeutisches Angriffsziel für andere neurodegenerative Erkrankungen gehandelt.

Die Entdeckung von TRAP1 gleicht in etwa dem nicht ungewöhnlichen Verlauf eines Samstagabends: man geht mit einer Person aus und wacht am anderen Morgen mit einer anderen auf. Dazwischen laufen rein biologische Prozesse ab. Die Ioannou Truppe suchte nach Molekülen, welche ein bestimmtes Protein, das sogenannte Rab9 aktivieren. Von dem wusste man aus einer früheren Arbeit, dass es die Fettanreicherung durch kaputtes NPC1 rückgängig macht. Also machten sie einen dieser *screens* und fischten aus tausenden Kandidaten zwei heraus, genannt ML405 und 1685. Weitere Experimente an Zellkultur-Modellen zeigten, daß das ML405 die Fettanhäufung in Zellkultur Modellen verschiedener Speicherkrankheiten verringert, darunter auch ASMD! Allerdings war das Zielprotein nicht Rab9 sondern eben TRAP1. Erste Experimente mit NPC Mäusen zeigten leider nur einen mässige Verlängerung der Lebensdauer. Eventuell muss an den Molekülen noch rumgebastelt werden. Man wird sehen, was aus diesem Ansatz wird.

#### **Vermischtes**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36154185/>

Melonen-, Kürbis- (Halloween!) und Gurkenfreunde aufgepasst. Japanische Kollegen berichten, daß der Schädlingspilz *Colletotrichum orbiculare*, der bei diesen Pflanzen die sogenannte Brennfleckenkrankheit auslöst, ähnlich wie andere Vielzeller mit echtem Kern das NPC2 und NPC1 für seinen Sterol-Haushalt braucht



([Kodama et al., 2022 mBio](#)). Fehlt eines der beiden ist seine Plasmamembran hinüber, und er kann nicht mehr in die Pflanzen eindringen.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36085278/>

Eine Studie der Platt Gruppe bringt neue Erkenntnis zum Thema Tuberkulose und NPC1. Die Krankheit wird ja bekanntlich durch Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* ausgelöst. Leider kann diese Bakterium in Zellen quasi überwintern und sämtlichen Abwehrmassnahmen des Körpers ausweichen. Die Frage ist nach wie vor wie. Eine frühere Arbeit der Gruppe zeigte, dass die Zellwand der Bakterien bestimmte Moleküle enthält, welche die Aktivität von NPC1 hemmen. Was das bringt? Nun dadurch könnten die Bakterien ihrem sicheren Tod durch die sogenannte Phagozytose entkommen. Dieser Fressvorgang kommt in NPC1-defizienten Makrophagen, also den Fresszellen, völlig durcheinander. Die neue Arbeit erhärtet diese Vermutung und zeigt, dass jene Bakterien-Stämme, die Tuberkulose hervorrufen, auch NPC1 hemmen. Welche bakteriellen Stoffe das nun sind, und wie sie wirken, ist noch unklar. Eventuell kommt da ein neuer Ansatz für die Tuberkulose-Therapie zustande. Das wär' dann "Bingo!"