

Von Dr. Frank W. Pfriege

fw-pfriege@gmx.de oder frank.pfriege@unistra.fr

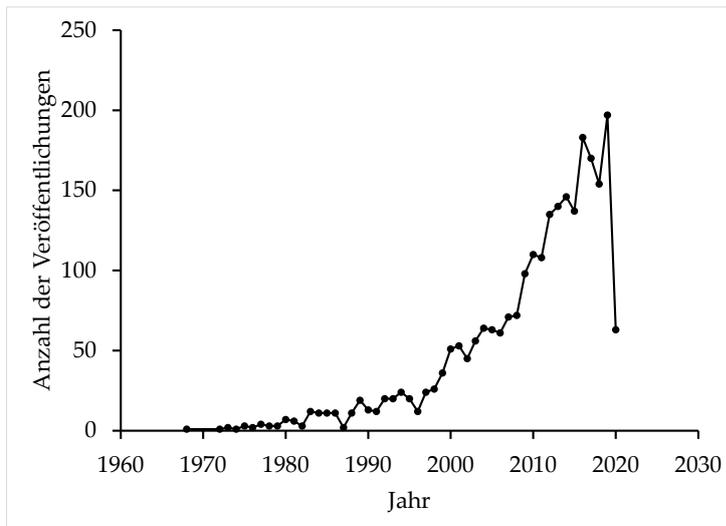
Institut des Neurosciences Cellulaires et Integratives, CNRS, Strasbourg, France

Liebe Leserin, lieber Leser,

Sie blicken gerade auf die allererste quasi noch druckfrische Ausgabe meiner neuen Drittel- bis Viertel-Jahreszeitschrift. Mit dieser Art Hauspostille möchte ich - hoffentlich regelmässig - über die neuesten Ergebnisse der NPC Forschung informieren. Sie wird mittelfristig meine alljährlichen Tagungsberichte ablösen und eine ebenso aktuellere wie breitere Berichterstattung ermöglichen. Für Hintergrund-Informationen verweise ich auf die Tagungsberichte (Feedback gerne an fw-pfriege@gmx.de).

Wie der Titel - wohlgermerkt *digest* nicht *digestion* - bereits andeutet, handelt es sich um eine persönliche Auswahl, es besteht also keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit. Nichtsdestotrotz basiert dieses *digest* natürlich auf "echten" Veröffentlichungen, welche die jedermann zugängliche biomedizinische Datenbank [Pubmed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) auflistet. Das Gros der Arbeiten ist *peer-reviewed*. Das bedeutet, dass die Ergebnisse sowie deren Präsentation und Interpretation durch mindestens zwei, oft auch drei Fachgutachter meist anonym überprüft wurden, die dann eventuell Korrekturen oder Erweiterungen verlangen. Wie für die Tagungsberichte gilt auch hier: Ich habe mich um Richtigkeit der Angaben bemüht, kann sie aber nicht garantieren. Meine Bewertungen und Interpretationen sind meine persönliche Meinung und erheben keinerlei Anspruch auf Gültigkeit.

Meine Pubmed-Suche umfasst die folgenden Begriffe: "**niemann pick type c OR niemann pick type C1 OR niemann pick type c2 OR npc1 OR npc2**". Für diese Ausgabe habe ich den Zeitraum vom 1. Januar bis 31. März 2020 gewählt. Die Suche ergab insgesamt **63** wissenschaftliche Veröffentlichungen in diversen Fachzeitschriften. Patienten-relevante Ergebnisse führe ich zuerst auf, danach Studien an Tier- und Zell-Modellen sowie "Vermischtes". Ich erwähne nur Studien, die ich über meinen institutionellen Zugang auch lesen kann, einige Zeitschriften bleiben da leider aussen vor. Die Studien werden, wie es so Sitte ist, mit dem Nachnamen des Erstautors, dem Anhang "et al." bei mehr als zwei Autoren und dem Jahr zitiert.



Die Abbildung zeigt, wie sich die Zahl der wissenschaftlichen Artikel zum Thema über die letzten Jahre entwickelt hat. Den fast exponentiellen Verlauf erkennen - Covid-19 sei Dank - auch derlei Laien. Der 2020er Wert reflektiert natürlich nur die Zahl von Januar bis Anfang April.

Patienten

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28865947>

Studien spanischer Kollegen (2 x Lopez-de-Frutos et al., 2020) beschreiben neue Varianten des NPC1 Proteins darunter den Fall einer 26-jährigen NPC Patientin, die an neurologischen und psychiatrischen Symptomen leidet und die eine bekannte (p.Ile1061Thr) und die bislang unbekannt Variante p.Val856Ala aufweist.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31639880>

Mit Hilfe der Kernspinresonanz-Tomographie (MRT) konnte eine Gruppe aus Deutschland zeigen (Gburek-Augustat et al., 2020), dass NPC Patienten mit unterschiedlichem Krankheitsbeginn d.h. früh/spät infantil, juvenil etc. auch unterschiedliche Veränderungen in bestimmten Hirnregionen aufweisen. Dies ist ein weiterer Beleg, dass MRT eventuell dazu dienen kann, den Krankheitsverlauf im Gehirn nicht invasiv - also ohne Eingriff - zu überwachen und eventuelle Wirkungen von Behandlungen zu überprüfen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32033912>

Eine interessante Studie (Sidhu et al., 2020) betrifft das altbekannte Thema Biomarker, also sehnlichst gesuchte Substanzen oder Ansätze, welche der Diagnose und der Zustandsüberwachung von NPC Patienten dienen. Vor einiger Zeit wurde ein neuer Marker, das sogenannte LysoSM-509 vorgestellt, es schien sich um einen Abkömmling des berühmten Sphingomyelins zu handeln, also eines of mit Cholesterin verbandelten Bestandteils der Zellmembran. Allerdings blieb die Struktur dieses neuen Moleküls unbekannt. Das verhinderte die künstliche Herstellung des Stoffs sowie die genaue Bestimmung seiner Konzentration im Blut von Patienten. Langer Rede kurzer Sinn, letztes Jahr wurde die Struktur aufgeklärt mit einem Knalleffekt: es handelt sich um ein bislang unbekanntes "Fett" namens N-

palmitoyl-O-phosphocholineserine oder kurz PPCS. Die gegenwärtige Studie bestätigt, dass die PPCS Konzentration tatsächlich sehr viel höher ist im Blut von NPC und evtl. auch von ASMD Patienten, aber nicht von Patienten mit anderen Krankheiten oder gesunden Probanden. PPCS ist also sehr spezifisch für NPC. Die Konzentration im Blut wird allerdings durch Zyklodextrin-Behandlung des Gehirns (Lumbalpunktion) wenig beeinflusst. Wo und wie genau dieses Molekül entsteht, und was es für eine Funktion hat, ist noch nicht klar.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32138288>

Eine Studie von Dardis et al. (2020) fasst die molekulargenetischen Untersuchungen aller in Italien bekannten 105 NPC Patienten zusammen. Die Autoren heben hervor, dass die Zahl der diagnostizierten erwachsenen Patienten zunimmt, dass die eigentlich häufige Mutation I1062T relativ selten vorkommt und dass dafür aber eine grosse Zahl unterschiedlicher Varianten zu finden ist. Gleichzeitig wurden neue Varianten entdeckt. Es zeigt sich einmal mehr, dass andere genetische Faktoren die Symptomatik klar mitbestimmen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32178982>

Eine Studie aus dem United Kingdom zieht Bilanz (Cooper et al., 2020), was die Oxysterol-basierte Diagnose anbelangt. Die Autoren kommen nach fünf Jahren zu dem Schluss, dass der Test zuverlässig NPC Patienten erkennt, dass allerdings auch falsch negative (NPC nicht erkannt) und falsch-positive Ergebnisse möglich sind, da Patienten mit anderen Krankheiten wie NP A/B sowie Morbus Wolman ebenfalls erhöhte Werte zeigen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32209649>

Die Gruppe um Mark Walterfang (Walterfang et al., 2020) zeigt in einer neuen PET Scan Studie an erwachsenen NPC Patienten eine erhöhte Neuroinflammation in der weissen Substanz des Gehirns. Zur Erinnerung, Teil der Neuroinflammation, also quasi der Entzündungsreaktion im Gehirn ist die Aktivierung sogenannter Mikrogliazellen, die man über einen bestimmten Stoff, der den Probanden verabreicht wird, messen kann. Im Vergleich zu Kontroll-Probanden gleichen Alters waren Zellen der weissen Substanz in Patienten stärker aktiviert als in der grauen. Die weisse Substanz besteht hauptsächlich aus Nervenfasern. Gleichzeitig wurde eine Abnahme des Volumens dieser Hirngebiete beobachtet, die allerdings nicht von der Schwere der Krankheit abhängig schien. Die Arbeit zeigt einmal mehr, dass bildgebende Verfahren eventuell für Wirksamkeitstests eingesetzt werden können - allerdings nur zusammen mit anderen Messungen (Biomarkern!).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32222928>

Aus München kommt eine für uns sehr erfreuliche Studie. Sie zeigt, dass NPC Patienten tatsächlich pathologische Veränderungen in der Netzhaut aufweisen (Havla et al., 2020). Das hatten unsere bereits 2009 veröffentlichten Untersuchungen im Mausmodell vorhergesagt. Die vorliegende Studie bestätigt dies: sie zeigt mit Hilfe der sogenannten optischen Kohärenztomografie (abgekürzt auch OCT) - es klingt schlimmer als es ist - dass bestimmte Schichten der Netzhaut in NPC Patienten dünner sind als in Kontrollprobanden. Diese nicht-invasive Untersuchung der Netzhaut ist also eventuell - genau wie das vorher erwähnte PET und MRT - ein gangbarer Weg, um das Fortschreiten der Krankheit zu überwachen und mögliche Therapiewirkungen zu überprüfen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32234823>

Dieselbe Gruppe aus München veröffentlichte auch eine Studie an 20 klinisch unauffälligen heterozygoten Trägern von NPC1 Mutationen (Bremova-Ertl et al., 2020). Damit sollten eventuelle frühe Anzeichen der Neurodegeneration entdeckt werden. Die Studie zeigte bei einem Teil der Probanden tatsächlich auffällige Veränderungen bei Augenbewegungen, bei kognitiven Tests sowie bei der Stoffwechselaktivität in bestimmten Hirnregionen, vor allem dem Kleinhirn.

Tiermodelle

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31312996>

Die Gruppe von Stephen Turley berichtet über eine langsame Anhäufung von Cholesterin im Dünndarm von NPC1-defizienten Mäusen (Balb/c Modell) (Lopez et al., 2020). Diese Veränderung wird durch Behandlung mit Ezetimib, welches die Cousine von NPC1, das NPC1L1 Protein hemmt, und Zyklohexin abgeschwächt. Die Auswirkungen der NPC1 Fehlfunktion auf den Dünndarm ist bislang nur spärlich untersucht.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31668555>

Eine Studie aus dem Labor von Denny Porter geht der überaus wichtigen Frage nach, warum NPC Patienten so grosse Unterschiede in den Symptomen und dem Krankheitsverlauf zeigen (Cougnoux et al., 2020). Während andere genetische Faktoren, also individuelle Unterschiede im Erbgut, hoch auf der Liste stehen (s. oben), gibt es natürlich auch Umwelt-bedingte Kandidaten. Dazu zählen pränatale Infektionen oder ähnliche Situationen, welche das Immunsystem von Schwangeren aktivieren. Um dies zu überprüfen, wurden NPC1-defiziente schwangere Mäuse (nih, Balb/c) mit einem Agens konfrontiert, welches künstlich eine starke Immunantwort auslöst, also quasi einen viralen Infekt nachahmt. Dieser Eingriff verschlimmerte den Krankheitsverlauf bei weiblichen Nachwuchsmäusen zwar geringfügig aber doch messbar. Ob derlei auch für den Menschen gilt, bleibt

natürlich bislang unklar - die Frage der Übertragbarkeit von Ergebnissen zwischen Tier und Mensch. Umweltbedingte Einflüsse auf den Krankheitsverlauf bleiben aber somit im Rennen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31862414>

Eine Studie an Mäusen mit der sogenannten nmf164 Mutation, welche einen langsameren Krankheitsverlauf zeigen als die NPC1-defiziente Balb/c Maus (nih Allel), bestätigt eine verringerte Funktion von Mitochondrien in der Leber (Erickson et al., 2020). Mitochondrien gewährleisten die Energieversorgung der Zellen und nehmen damit eine Schlüsselstellung ein, beispielsweise für Energie-hungrige Nervenzellen. Die Veränderungen betreffen insbesondere jüngere Mäuse. Kurioserweise vermindert sich die Fehlfunktion im Alter. Die Leber scheint also in der Lage, dagegen zu steuern.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31937940>

Neues von der Gentherapiefront: eine Gruppe an der amerikanischen Harvard Universität berichtet über einen neuen Ansatz, generell Gendefekte zu reparieren. Der Ansatz beruht auf künstlichen Helferlein, den sogenannten Base-Editors. Diese auf CRISPR-CAS basierenden Enzyme können das Erbgut direkt korrigieren, also beispielsweise Buchstaben (die Basen) ersetzen (Levy et al., 2020), eine Art Tipp-Ex für's DNS. Diese Helferlein müssen natürlich in die Zellen geschleust werden, was eigentlich mit dem berühmten AAV Virus funktionieren sollte. Leider passt aber die DNA mit dem Bauplan für die Enzyme nicht in den Virus, sie ist zu lang. Die Gruppe konnte nun zeigen, dass man den Bauplan auf zwei Viren aufteilen kann. Zellen, die mit beiden Viren infiziert sind, können dann die Enzyme anhand der zusammengeführten Bauplan-Hälften bauen. Leider ist die Arbeit bislang noch nicht zugänglich, sie steht bis Juni 2020 unter Embargo. Das kommt vor, vor allem, wenn's vermeintlich *hot stuff* ist.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31996359>

Ein sehr interessanter Artikel aus dem Labor von Bill Pavan stellt ein neues Mausmodell für NPC vor ([Rodriguez-Gil et al., 2020 Dis Model Mechan](#)). Vor allem bringt er wichtige neue Hinweise, dass der Krankheitsverlauf durch genetische Faktoren beeinflusst wird (s. oben). Die Ergebnisse bestätigen, dass sich die Lebenserwartung der Mäuse ändert, wenn man dieselbe NPC1 Mutation in verschiedene Mausstämmen einkreuzt. Das ist ungefähr so, als würde man eine aggressive Hunderasse mit irgend einer anderen Rasse kreuzen und feststellen, dass der Nachwuchs lammfromm ist. Auch hier spielen genetische Faktoren eine Rolle. Natürlich ist die *million dollar question*, welche Faktoren die NPC Symptomatik beeinflussen. Hier kommt die Studie einen wichtigen Schritt weiter. Sie zeigt, dass erstens es mehrere Stellen im Erbgut sind, welche die Lebensdauer der NPC

verändern, dass zweitens diese Faktoren additiv sind und dass drittens sie auf den Maus-Chromosomen 1, 7 und 17 zu finden sind. Nun sind Chromosomen sehr lang und enthalten Tausende von Genen und regulatorischen Abschnitten. Die Identifizierung dieser Faktoren und der wichtige Nachweis, dass und wie sie die Symptomatik von NPC verändern - zumindest im Mausmodell, ist nun in greifbarer Nähe gerückt. Die notwendigen Experimente sind sehr aufwändig, und erfordern ganze Heerscharen von Tieren, es wird also noch eine Weile dauern.

Zellen

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31489965>

Eine Studie aus Japan untersuchte an einer Zell-Linie, ob und wie Sphingomyelin die Anhäufung von Cholesterin beeinflusst (Wanikawa et al., 2020). Beide Lipide häufen sich ja an in den Zellen, aber es ist unklar inwieweit die Anhäufung des einen die des anderen bedingt. Ein fettes Huhn-Ei Problem. Leider sind derlei Untersuchungen an Zell-Linien mit Vorsicht zu genießen, deren Übertragbarkeit auf "normale" Zellen in einem lebenden Körper ist doch sehr zweifelhaft.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31509197>

In dieser Arbeit zeigt die Gruppe von Bill Balch, dass eine chemische Verbindung namens JG98 eventuell die Anhäufung von Cholesterin in Fibroblasten von NPC Patienten rückgängig macht (Wang et al., 2020). Dies betrifft allerdings nur Mutationen, welche zu Fehlern bei der Faltung des NPC1 Proteins und damit zum seinem Abbau führen. JG98 hemmt bestimmte Komponenten des sogenannte heat-shock Protein 70 innerhalb der Zelle, und wird gegenwärtig auch als Medikament für die Krebstherapie getestet. Ob der Stoff auch in Tiermodell oder gar bei Patienten wirkt, muss überprüft werden.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31988149>

Eine Studie aus Harvard ruft beim Autor dieser Zeilen Bauchschmerzen hervor (Feldes et al., 2020). Es geht um die grundlegende Frage, wie Zyklodextrin die pathologische Anhäufung von Cholesterin in Zellen rückgängig macht. Da gibt es - wie so oft - widersprüchliche Ergebnisse. Die Gruppe bezieht sich auf frühere Studien, darunter eine von uns, und geht der Frage nach, ob Zyklodextrin die direkte Freisetzung von Cholesterin aus der Zelle auslöst. Als Modell benutzt die Gruppe eine Zell-Linie - wie schon andere zuvor, und findet, dass Cholesterin tatsächlich freigesetzt wird. Allerdings soll hier ein anderer Mechanismus werkeln, als der den frühere Studien inklusive unserer eigenen an Nervenzellen aufgezeigt hatten. Nun kann einem das im Prinzip egal sein, allerdings wirft das ganze fundamentale Fragen auf, mit denen die gesamte biomedizinische Wissenschaft konfrontiert ist: gilt das, was man durch Untersuchungen an Zellkulturen herausfindet, auch im lebenden Tier, und gilt das, was man im Tier beobachtet, auch

für den Menschen? Wieviel Verwirrung wird allein dadurch gestiftet, dass man an ungeeigneten Modellen forscht?

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32072649>

Die Studie einer dänischen Gruppe (Hede et al., 2020) probiert einen neuen Ansatz, den Gendefekt für Niemann-Pick Typ C2 zu korrigieren. Zur Erinnerung, NPC2 ist der "lösliche" also nicht membranständige Sparring-Partner von NPC1, und übergibt letzterem Cholesterin. Das Protein ist zwar klein, aber es kommt nicht über die Blut-Hirn Schranke. Daher kann eine relativ einfache Ersatztherapie nicht funktionieren, gleiches Problem wie bei Niemann-Pick Typ A oder A/B. Die Idee der Gruppe ist nun, die Zellen, welche die Blut-Hirn Schranke bilden, dazu zu bringen, NPC2 selbst zu produzieren und es dann in's Hirn hinein frei zu setzen. Die Studie zeigt in Zellkulturen, dass das eventuell gehen könnte, leider ist die Menge an Protein aber noch viel zu gering.

Vermischtes

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31711697>

Hier noch eine Meldung aus der Landwirtschaft, für Schweinezüchter und andere Interessierte basierend auf einer Studie aus Kolumbien (Valencia et al., 2020). Es wurde nachgewiesen, dass die Menge an NPC2 die Gefrierverträglichkeit von Schweinesperma bestimmt: je mehr, desto besser. Warum das so ist, weiss man noch nicht. Ebenso wenig, ob das auch für andere Tiere oder Menschen gilt.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31940478>

Weiteres aus dem Reich der Tiere (Takadate et al., 2020): Fledermäuse, welche ja Überträger von Ebola- und Marburgviren sind, weisen Unterschiede im NPC1 Protein auf, und diese Unterschiede bestimmen, ob die Fledermaus von dem ein oder anderen Virus infiziert werden kann.