

Von Dr. Frank W. Pfriege

[fw-pfriege@gmx.de](mailto:fw-pfriege@gmx.de) oder [frank.pfriege@unistra.fr](mailto:frank.pfriege@unistra.fr)

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

## Liebe Leserin, lieber Leser,

vielen Dank für die positiven Rückmeldungen zur ersten Ausgabe meiner kleinen "Hauspostille", und herzlich willkommen zur zweiten. Es geht also vorerst weiter mit diesem zugegeben etwas ungewöhnlichen aber hoffentlich sinnvollen Unterfangen. Meine PubMed-Suche umfasste wieder 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. April bis 31. Juli 2020 gewählt. Für Eingeweihte, und solche die es werden wollen, hier der direkte Link:

[\(\(niemann pick type c OR niemann pick type C1 OR niemann pick type c2 OR npc1 OR npc2\) AND \(\("2020/04/01"\[Date - Publication\] : "2020/07/31"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2020/03/31"\[Date - Publication\]\)\)](#).

Die Suche ergab insgesamt **77** wissenschaftliche Veröffentlichungen in Fachzeitschriften, es erscheint demnach ungefähr alle ein bis zwei Tage ein Artikel. **Zwölf** davon sind sogenannte *reviews*, das heisst Übersichts-Artikel, die den gegenwärtigen Stand der Forschung bezüglich eines bestimmten Themas zusammenfassen, sozusagen von Fachfrau/-mann zu Fachfrau/-mann. Diese, ebenso wie Fallstudien, in denen Ärzte einzelne Patienten beschreiben, werde ich auslassen. Ansonsten beschreibe ich nur Artikel, die ich komplett lesen kann entweder über meinen Institutionszugang oder als pdf, den mir die Autoren auf Anfrage geschickt haben. Meine Auswahl ist subjektiv, und es gilt weiter: 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. Feedback gerne an [fw-pfriege@gmx.de](mailto:fw-pfriege@gmx.de).

## Patienten

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073546/>

Eine Studie am NIH untersuchte genetisch diagnostizierte NPC Patienten, die zwischen 6 Monate und knapp 6 Jahre alt waren. Von den 29 untersuchten Kindern zeigten 25 vergrösserte Leber oder Milz und 26 neurologische Symptome. Zweiundzwanzig der Kinder zeigten Entwicklungsverzögerungen, die so schwerwiegend waren, dass sie eigentlich therapeutische Betreuung erforderten, allerdings fand dies nur bei der Hälfte der Kinder statt. Die Autoren unterstreichen, dass die Symptomatik mit einer Reihe von Tests untersucht werden müsse, die sowohl motorische sowie sprachliche und kognitive Leistungen erfassen. Ausserdem betonen sie, dass der Zusammenhang zwischen Entwicklungsverzögerung und

eigentlicher Neurodegeneration noch unklar ist. Es braucht also dringend weitere Studien an NPC Patienten mit der früh-infantilen Verlaufsform.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32371106/>

Eine grossangelegte internationale Studie mit tausenden (!) von Parkinson Patienten aus Kanada, Frankreich und Israel ergab keinen Zusammenhang zwischen NPC1 Genvarianten und der Parkinsonschen Krankheit. Anlass für die Untersuchung waren sporadische Hinweise, dass einerseits Parkinson Patienten NPC1 Mutationen tragen und dass andererseits NPC1 Patient Veränderungen im Hirn aufweisen, welche für Parkinson typisch sind.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324281/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334605/>

Marc Patterson und Kollegen veröffentlichten zwei von Actelion mit-finanzierte Artikel, in denen die Wirkungen von Miglustat anhand des von 2009 - 2017 geführten Patientenregisters aufgezählt werden. Die Ergebnisse der ersten Studie deuten darauf hin, dass Miglustat/Zavesca die Lebensdauer ab Auftreten der neurologischen Symptome verlängert - genauer gesagt, dass es die Sterbewahrscheinlichkeit verringert. Allerdings war der Effekt nur statistisch signifikant in Patienten mit der spät-infantilen Form - zu dieser Gruppe zählte auch die Mehrzahl der im Register geführten Patienten. In den anderen Gruppen war lediglich eine Tendenz zu erkennen. Wenn dagegen die Zeit ab Diagnose (und damit wohl auch ab Miglustat Behandlung) untersucht wurde, sah die Sache etwas besser aus. Man muss halt schauen, was man analysiert.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349180/>

In dieser Studie berichtet die Gruppe um Elisabeth Berry-Kravis über ihre Erfahrungen mit der Vollnarkose, welche sie für die Zyklodextrin-Injektion bei Patienten im Kindesalter angewandt hat. Dazu wurden Daten von 394 Behandlungen an 19 Patienten ausgewertet, die zwischen 2015 bis 2019 nach demselben Muster statt fanden, eine beachtliche Zahl! Die überwiegende Mehrzahl der Behandlungen (349) erfolgte über Inhalationsmasken, bei den restlichen wurde sogenannte supraglottic airway devices verwendet, also Kehlkopfmasken. Langer Rede kurzer Sinn, in fünf Fällen kam es zu schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen, darunter Verschlucken, und in 19 Fällen zu leichten Nebenwirkungen, darunter Erbrechen und Blutunterdruck. Insgesamt ziehen die Autoren eine positive Bilanz, die Vollnarkose durch Inhalation scheint sicher und effizient für Patienten im Kindesalter.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32592146/>

Mandia und Kollegen haben untersucht, ob man mit den neuen Biomarkern für NPC, also Oxysterol (C-triol), Ketosterol sowie LSM-509 neue potentielle NPC Verdachtsfälle erkennen und dann gezielt durch genetische Tests überprüfen kann. Dazu wurden in ganz Frankreich erwachsene Patienten gesucht, welche seit dem 12. Lebensjahr an bestimmten neurologischen oder psychiatrischen Symptom litten. Von den insgesamt 251 untersuchten Patienten zeigten 6 erhöhte Werte von einem oder mehreren Markern, zwei aus dieser Gruppe hatten NPC. Die Studie ergab falsch-positiv Raten für die verschiedenen Marker (LSM-509: 1,2%; Keto: 8,1%; C-triol: 5,7%) und zeigte, dass diese diagnostische Tests durchaus dazu taugen, Verdachtsfälle relativ einfach und zuverlässig zu erkennen.

## **Tiermodelle**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31707730/>

Die Gruppe von Charles Vite untersuchte an Katzen, wie sich Zyklodextrin nach Injektion in die Zerebrospinalflüssigkeit im Körper verbreitet. Die Injektionen erfolgten entweder in die sogenannte Cisterna Magna, also zwischen erstem Halswirbel und Hinterhauptknochen, oder via Lumbalpunktion auf der Höhe der Lendenwirbel. Um das Zyklodextrin "sichtbar" zu machen, wurde es radioaktiv markiert und dann in Schnitten der verschiedensten Gewebe mit einem entsprechenden Scanner "fotografiert". Die Ergebnisse sind interessant: Erstens erreicht die Zyklodextrin-Konzentration nach Injektion in die Cisterna Magna den höchsten Wert bereits nach einer Stunde in den Hirnregionen, wo es hinkommt. Es gelangt nämlich hauptsächlich in Regionen an der Hirnoberfläche, kaum aber in die tiefer im Inneren gelegenen Teile, wie zum Beispiel den Thalamus. Wird das Zyklodextrin über Lumbalpunktion verabreicht kommt noch weniger im Gehirn an - scheint klar, die Injektionsstelle ist ja weiter entfernt. Ein Teil der injizierten Menge ist allerdings auch binnen Minuten im Blut und nach einer Stunde in der Harnblase, ein grosser Teil wird also schnell ausgeschieden. Wohlgeachtet: die Untersuchungen wurden an gesunden Katzen durchgeführt. In NPC Katzen mag das anders sein, das Zyklodextrin bleibt eventuell länger in den Zellen. Sehr interessant scheint die Beobachtung, dass eine überraschend grosse Menge Zyklodextrin in den Nasenhöhlen ankommt. Warum das? Nun, es gibt eine relativ offene Verbindung zwischen dem Luftraum in der Nasenhöhle und den Riechzellen. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass eine Verabreichung von Medikamenten über die Nasenhöhle ins Hirn praktikabel sein kann.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291331/>

Eine Studie aus Maastricht in den Niederlanden ging der Frage nach, ob eine Diät mit viel pflanzlichen Stanolen, also Ablegern der Sterole, positive Effekte hat in NPC1-defizienten Mäusen. Dem scheint tatsächlich so zu sein zumindest was die

sogenannten "peripheren" also nicht neurologischen Symptome anbelangt. Tiere, die ab dem 12. Lebenstag die spezielle Diät zunächst über die Muttermilch und dann direkt über Futterpellets aufnahmen, zeigten ein verringertes Lebergewicht sowie niedrigere Cholesterinwerte im Blut und in der Leber im Vergleich zu Kontrolltieren. Ausserdem wurden Entzündungswerte verbessert. Die Gründe für diese Veränderungen sind nicht ganz klar. Zum einen könnten die Pflanzenstanole die Aufnahme von Cholesterin verringern, zum anderen kann es auch sein, dass sie direkt entzündungshemmend wirken. Wie gesagt, das alles wurde in Mäusen gefunden, ob und inwieweit die Ergebnisse auf NPC Patienten übertragen werden können, bleibt unklar.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342600/>

Dieser Artikel sei aus Eigennutz erwähnt. Darin beschreiben Kollegen aus Japan ultrastrukturelle Veränderungen in Nervenzellen von NPC Patienten und der NPC1-defizienten Maus, also Veränderungen im Nanometerbereich, die nur mit dem Elektronenmikroskop erkennbar sind. Das Cholesterin und andere Fettstoffen häufen sich in lamellen-artigen Strukturen an, die bei Mensch und Maus sehr ähnlich aussehen. Leider muss man dazu sagen, dass elektronenmikroskopische Untersuchungen an Autopsie-Material eigentlich ein Unding sind. Das ist fast so wie die Falten im Gesicht: je besser die Lupe ist, mit der man schaut, desto mehr entdeckt man. Beim Elektronenmikroskop (DER Lupe schlechthin) ist es noch schlimmer: in Autopsie Material sieht man nur noch Zell-Trümmer, denn es vergeht viel zu viel Zeit zwischen dem Tod, der Gewebeentnahme und der für diese Art von Lupe erforderlichen Weiterverarbeitung.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32371566/>

Eigentlich ist immer davon die Rede, dass bei NPC sich Fettstoffe in Zellen anhäufen. Denkste! Eine neue Studie von Stephanie Cologna zeigt, dass der Gehalt von bestimmten sogenannten Phospholipiden im Kleinhirn von NPC Mäusen drastisch abnimmt. Die Biologie dieser Phospholipide ist ausserordentlich komplex - jedenfalls versteht der Autor wenig davon. Der Hinweis, dass mit diesen Stoffen etwas nicht stimmt, ist von grosser Bedeutung, weil bestimmte Formen der sogenannten Phosphatidylinositole überaus wichtig sind für die Steuerung grundlegender zellulärer Vorgänge. Eventuell sind Phospholipid-abhängige Signalwege dann auch ein Ziel für neue therapeutische Ansätze.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32417449/>

Eine Studie von Rallapalli und Kollegen aus New York untersucht die Veränderungen im Gehirn von NPC1-defizienten Mäusen mit Hilfe der Kernspintomographie. Die Autoren zeigen, dass von der dritten bis zur sechsten Woche das Volumen verschiedener Hirnregionen in den NPC1-defizienten Mäusen

zunimmt ähnlich wie bei ihren gesunden und heterozygoten Genossen. Allerdings auf einem sehr viel niedrigeren Niveau. Zwischen der sechsten und neunten Woche schrumpft es dann aber im Gegensatz zu den Kontrolltieren. Interessant ist, dass nicht nur das Kleinhirn (noch) kleiner wird, sondern viele andere Hirnregionen ebenfalls. Leider zeigen die Autoren nicht den Volumenverlauf einzelner Tiere, um die inter-individuelle Variabilität sehen zu können.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32611604/>

Es stimmt ja: NPC betrifft überwiegend Kinder, aber wir wissen geradezu lächerlich wenig über die Auswirkungen der Krankheit auf die Gehirnentwicklung. Die Autoren haben genau diese Frage untersucht mit Hilfe der sogenannten nmf164 Mäuse. Diese Mäuse haben eine Punktmutation, die dazu führt, dass das NPC1 frühzeitig abgebaut wird, sie zeigen einen langsameren Krankheitsverlauf als die bereits erwähnte Balb/c Linie (genau: BALB/cNctr-Npc1<sup>m1N/J</sup>), der das NPC1 Protein komplett fehlt. Andererseits leuchtet diese Wahl nicht so richtig ein: wenn man Änderungen in der Entwicklung untersuchen will, sollte man dann nicht besser Mäuse mit einem schnelleren Verlauf sich anschauen? Wer weiss! Die Autoren finden, dass das kaputte NPC1 die Entwicklung der sogenannten Mikrogliazellen stört. "Na und?" mag der Laie fragen. Diese Zellen wurden lange als Müllabfuhr des Gehirns abgetan, die sozusagen einfach nur das Hirn sauber halten. Das ist aber - wie so oft - viel zu einfach gedacht. Mittlerweile ist klar, dass diese Zellen noch sehr viel weitere und ausgefuchstere Aufgaben haben: sie können beispielsweise den Tod von Nervenzellen aktiv herbeiführen, überzählige Synapsen während der Pubertät eliminieren und massgeblich Entzündungsreaktionen im Gehirn steuern. Also zur Müllabfuhr kommen noch mindestens landschaftsgärtnerische Aufgaben hinzu. Die Studie zeigt, dass nicht nur die Entwicklung der Mikroglia in NPC1 Mäusen gestört ist, sondern auch deren "Fressverhalten". Letzteres hinwiederum führt zu Fehlern in der synaptischen Verkabelung von Purkinjenzellen. Ob und wie sich diese Änderungen auf die weitere Entwicklung auswirken und letztlich zu den neurologischen Symptomen auswirken, ist noch nicht klar.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32731618/>

Mit Mikroglia und anderen Zellen im Hirn geht's weiter in einer neuen Studie aus dem Labor von Denny Porter, einer sogenannten "single-cell transcriptome" Analyse. Was verbirgt sich dahinter? Hier wurde untersucht, wie sich das Fehlen von NPC1 auf einzelne Zellen im Kleinhirn der Maus auswirkt. Dies ist die erste Studie dieser Art, weitere werden sicher folgen, denn single cell transcriptomics Studien schiessen wie Pilze aus dem Boden. Sie sind ausserordentlich wichtig, denn sie zeigen, wie all die hochspezialisierten Zellen im Gehirn auf was-auch-immer (Entwicklung, Pathologie, Medikamente etc.) reagieren. Die Ergebnisse zeigen - etwas überraschend - dass sich eventuell gar nicht so viel tut. Die Autoren finden relativ

wenige Gene, deren Expression sich ändert in den NPC1-defizienten Tieren im Vergleich zu den normalen. Eine ausgeprägte Reaktion zeigen - und damit sind wir wieder beim Thema - die Mikrogliazellen. In diesen Zellen finden sich einige Veränderungen bereits in drei Wochen alten Mäusen. Diese Ergebnisse zusammen mit der bereits erwähnten Studie zeigen also, dass Mikroglia auf dem Schirm bleiben und verstärkt untersucht werden müssen. Es sei allerdings angemerkt, dass derlei Studien noch mit methodischen Schwächen zu kämpfen haben, beispielsweise zu wenige Zellen derselben Sorte. Diese werden im Laufe der Zeit sicher überwunden.

## Zellen

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144825/>

Ein jeder von uns kennt wohl irgendwelche "wilden Typen" - oder war sogar mal mit einer oder einem zusammen. Die Gruppe von Elina Ikonen in Finnland ging der Frage nach, ob der Wildtyp von NPC1 wirklich Wildtyp ist. Tatsächlich gibt es eine in vielen Laboratorien benutzte Version des Wildtyp also "normalen" Gens von NPC1, dessen DNS Sequenz aber abweicht von der sogenannten Referenzversion. Hier sei gleich angemerkt, dass es die "normale" Version bei Genen/Proteinen - darunter auch NPC1 - eigentlich nicht gibt, es gibt unzählige Varianten, die sich im Lauf der Evolution durch Mutationen im Erbgut angehäuft haben: einige davon verursachen Probleme = Krankheit. Die Studie an Zell-Linien zeigte, dass selbst die besagte, vielfach benutzte Wildtyp Fassung von NPC1 das Cholesterin nicht so effizient ausschleust aus dem endosomalen System wie die Referenzversion. Computersimulationen weisen darauf hin, dass der vermeintliche Wildtyp strukturelle Änderungen im NPC1 Proteins aufweist, wodurch es evtl. im endoplasmatischen Retikulum hängen bleibt, aber auch das Cholesterin weniger schnell transportieren kann. Die Studie zeigt im übrigen, dass man durchaus Sinnvolles tun kann mit Zell-Linien, es kommt halt auf die Frage an.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248828/>

In diesem Zusammenhang sei die Studie von Musalkova et al. (2020) aus Prag erwähnt. Die Autoren haben an Fibroblasten von 26 NPC Patienten mit unterschiedlichen Genvarianten untersucht, ob man die Schwere der Krankheit mit Messwerten in den verschiedenen Hautzellen zusammenbringen kann. Diese Frage ist natürlich ein Kernproblem bei NPC und wurde dementsprechend oft angegangen. Die gängige Meinung ist, dass es kaum einen Zusammenhang gibt, allerdings wurde das selten systematisch untersucht. Die Autoren finden zumindest einen lockeren Zusammenhang zwischen der Menge an NPC1 Protein, welches in den Zellen vorliegt, und dem NPC Typ (früh, spät, jugendlich und erwachsen) Auch andere Messgrößen sind mehr oder weniger schwach korreliert. Hier seien zwei Bemerkungen erlaubt: die Art und Weise, wie die Proteinmenge gemessen wurde, ist zwar Standard, aber nicht sehr genau. Ausserdem gilt hier das zuvor gerade

Erwähnte: es kommt auf die Frage an! Sind Fibroblasten das beste Modell um die Frage zu beantworten? Wohl kaum, denn neurologische oder psychiatrische Symptome entstehen in Zellen im Gehirn, nicht in denen der Haut. Es braucht neue Ansätze!

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385114/>

Nochmal zum Thema "Überraschung": eine Studie aus dem Labor von Sarah Spiegel zeigt einen neuen Zusammenhang zwischen den sogenannte Sphingolipiden und Cholesterin. Auch erstere gehören in die Sparte "komplizierte Biologie". Die Anhäufung von Sphingolipiden bei NPC ist nix Neues. Allerdings zeigt die Studie, dass eine pharmakologische Aktivierung der sogenannten Sphingosinkinase, welche hilft Sphingolipide abzubauen, die Anhäufung von Cholesterin in Fibroblasten mit defektem oder gar fehlendem NPC1 rückgängig macht. Bleibt noch abzuwarten, ob derlei Effekte auch im Tiermodell zu sehen sind.

#### Vermischtes

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396202/>

Neuigkeiten aus dem Tierreich: chinesische Forscher berichten, dass der chinesische Eichenseidenspinner (*Antheraea pernyi*) ein NPC2-ähnliches Protein besitzt, welches durch Steroid-ähnliche Hormone reguliert seine Larvenentwicklung steuert.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544384/>

Es gibt eine ganze Serie von Studien, die sich mit der Struktur des NPC1 Proteins beschäftigen, und der grundlegenden Frage nachgehen, wie dieses Protein zusammen mit seinem kleineren Geschwister, NPC2, das Cholesterin über die Membran des endosomalen-lysosomalen Systems hievt. Es mehren sich die Hinweise, dass das Cholesterin in einen Tunnel innerhalb des NPC1 Proteins gerät, allerdings ist unklar, wie und wo es wieder rauskommt. Stellvertretend sei hier die Studie von Nieng Yan in Princeton erwähnt. Ihre neueste Strukturenthüllung deutet darauf hin, dass der Durchgang durch den Tunnel evtl. abhängig ist vom pH Wert, also davon wie sauer die Umgebung ist. Im Lysosom ist sie bekanntlich sehr sauer (pH 5.5 und darunter). Die pH Abhängigkeit ist ein schlauer Trick der Evolution, die verhindert, dass das Protein aktiv ist und Cholesterin wild herumschiebt, bevor es an seinen Arbeitsplatz im Endosom-Lysosom gelangt.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32556727/>

Hier eine Information für Liebhaber von Meeresfrüchten: Eine Studie aus Thailand liefert Hinweise, dass NPC2 bei der Reifung von Garnelensperma eine Rolle spielt, eventuell indem es dessen Gehalt an Cholesterin reduziert.