



*Pfriegeer's Digest* Niemann-Pick Typ A-C

Zusammenfassungen neuester Forschungsergebnisse bezüglich der verschiedenen Niemann-Pick Krankheiten (Saure Sphingomyelinase Mangel, Niemann-Pick Typ C) basierend auf einer Auswahl begutachteter Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften.

Von Dr. rer. nat. Frank W. Pfriegeer

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

**Liebe Leserin, lieber Leser,**

willkommen zur **neunten** Ausgabe von Pfriegeer's Digest. Sie umfasst den Zeitraum vom 1. April 2023 bis zum 30. September 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 \(\("2023/04/01"\[Date - Publication\] : "2023/09/30"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2023/3/31"\[Date - Publication\]\)\)](#)

- für ASMD:

[\(\(niemann-pick AND \("type a" OR "type B" OR "type A/B"\) OR smpd1 OR asmase OR acid sphingomyelinase\) AND \(\("2023/04/01"\[Date - Publication\] : "2023/09/30"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2023/3/31"\[Date - Publication\]\)\)](#)

In diesem Zeitraum erschienen **78 (NPC)** und **52 (ASMD)** Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, darunter **10 (NPC)** und **5 (ASMD)** Übersichtsartikel. Eine kleine Zahl der Artikel, nämlich **3**, beschäftigt sich mit beiden Krankheiten.

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 subjektiv und erheben keinerlei Anspruch auf Gültigkeit. 6) Irrtümer sind nicht ausgeschlossen. 7) Tipp-, Interpunktions- und Rechtschreibfehler bitte ich zu entschuldigen. 8) Der Text wurde von mir dank eigener, natürlicherweise beschränkter Intelligenz verfasst ohne Zuhilfenahme irgendeiner künstlichen. Feedback gerne an fw-pfriegeer@gmx.de.



## **Patienten (NPC und ASMD)**

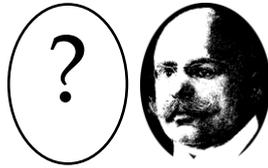
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37155167/>

Beginnen wir mit einem Thema, das sowohl NPC als auch ASMD betrifft, es geht um die Neugeborenen-Tests. Es gibt bekanntlich Bestrebungen, beide in diese Tests aufzunehmen. Aber das Thema ist natürlich weitausläufiger, denn das Ansinnen gilt für viele Krankheiten. Die Autoren haben zu diesem Thema eine Umfrage gemacht unter amerikanischen Experten für seltene Krankheiten ([Gold et al. 2023 JAMA New Open](#)). Im Detail ging es um Tests, die auf Gensequenzierung beruhen, insbesondere um die Frage, welche Gene sozusagen in einem Rutsch analysiert werden sollen. Von den 386 Experten haben 62% geantwortet, das sind eigentlich relativ viele – eventuell weil es eine 50\$ Geschenkkarte gab. Hier einige Ergebnisse: Eine grosse Mehrheit (88%) war dafür, monogenetische Krankheiten, für die es eine Behandlung gibt, in den Test aufzunehmen. Entsprechend findet sich SMPD1 in der Liste der Top 25. Das ist wahrscheinlich der Tatsache geschuldet, dass die Olipudase alpha (Xenozyme) mittlerweile zugelassen ist; die Umfrage fand 2022 statt, als auch die Zulassung erfolgte. Im Falle von NPC waren immerhin 69% der Experten für die Aufnahme in den Test. Übrigens waren nur 28% der Experten dafür, Krankheiten zu testen, für die es weder eine Therapie noch Leitlinien für das klinische Management gibt. Überraschend war ansonsten die sehr geringe Zahl an neurologischen Krankheiten, welche die Experten im Test aufnehmen würden. Die Umfrage hat einige Schwächen, beispielsweise die Beschränkung auf USA und die eventuell einseitige Auswahl an Experten. Aber es wurde zumindest mal rumgefragt.

## **Patienten (NPC)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37210540/>

Eine Studie von der Harvard Medical School in Boston in Zusammenarbeit mit der US amerikanischen Niemann-Pick Foundation fasst die Erfahrungen von 19 NPC Patienten im Alter von 15 bis 63 Jahren und deren Betreuern zusammen ([Golden et al., 2023 Orphanet J Rare Dis](#)). Derlei Studien werden nun für unmittelbar und mittelbar Betroffene nix Neues ergeben, andererseits sind sie natürlich überaus wichtig nicht zuletzt für die Pharmaindustrie (z.B. Planung klinischer Studien), Zulassungsbehörden, Versicherungen etc. Die Interviews ergaben, nicht überraschend, dass die zunehmenden kognitiven Beeinträchtigungen sowie der Verlust an Autonomie und Mobilität und die Schluckbeschwerden besonders gravierend sind. Dazu kommen die endlose Suche nach einer korrekten Diagnose (im Durchschnitt hier 7 Jahre) sowie die überaus beschränkten Behandlungsmöglichkeiten. Die Befragung zeigte die grosse Bereitschaft der Patienten, an klinischen Studien teilzunehmen, gleichzeitig aber auch die damit verbundenen logistischen Schwierigkeiten (Transport, Kosten). Diese könnten nur



durch sorgfältig Planung und notwendige entsprechende Unterstützung gemeistert werden. Ein ungleicher Zugang der Patienten zu klinischen Informationen und medizinischer Versorgung und damit unterschiedliche Bedenken und Probleme im Umgang mit der komplizierten Krankheit wurde ebenso deutlich.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37353388/>

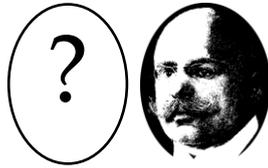
Eine Studie türkischer Kollegen zeigt, wie man auf Umwegen aber mit hochmodernen Methoden zu einer NPC Diagnose kommen kann ([Capan et al., 2023 Seizure](#)). Ausgangspunkt waren Patienten mit epileptischer Enzephalopathie, also Hirnschäden infolge häufiger und unbehandelbarer epileptischer Anfälle. Bei den meisten Patienten sind die zugrundeliegenden Ursachen unbekannt, sicher verstecken sich dahinter auch seltene Krankheiten. Im Rahmen eines grösseren Projekts wurden sogenannte *whole-exome* Sequenzdaten von 29 Patienten erhoben. Damit erfasst man einen kleinen aber feinen Teil des Erbguts, nämlich den, der die Proteine kodiert. Der Rest des Erbguts ist zwar auch wichtig, aber um ein vielfaches komplexer, und nach wie vor weitgehend *terra incognita*. Durch Analyse der Sequenzen sowie molekulare Simulationen der Proteinstrukturen fanden die Kollegen neue Varianten des NPC2 Proteins in zwei Schwestern. Die weitere genetische Untersuchung der Familie zeigte, dass eine dritte, geistig behinderte Schwester ebenfalls homozygot ist. Die Ausbeute ist zahlenmässig vielleicht gering, aber dennoch sehr wichtig.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37201244/>

Die Gruppe um Elisabeth Berry-Kravis hat ihre Erfahrungen mit Lumbalpunktionen in NPC Patienten zusammengefasst ([Albert et al., 2023 \*Pediatr Neurol\*](#)). Von den insgesamt 59 Patienten im Alter von 1 bis 31, die über neun Jahre hinweg mit zwischen einer bis zu 210 (!) Infusionen behandelt wurden, zeigten 56% keine Nebenwirkungen. Andererseits traten Nebenwirkungen in 3% der insgesamt fast 3000 Lumbalpunktionen auf, die im Zuge der Adrabetadex (Zyklodextrin) Studie durchgeführt wurden. Die Liste umfasst Kopfschmerzen (22% der Patienten), Erbrechen (24%) und Rückenschmerzen (15%). Es gab wohl keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Nebenwirkungen und der Anzahl der Punktionen oder dem Alter der Patienten, wohl aber mit dem berühmten *body-mass index*. Interessanterweise reagierten einige wenige Patienten wohl besonders empfindlich auf die Behandlung.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37348967/>

Weiter geht's mit Eisen, genauer Eisen im Hirn – auch das gibt's, wie übrigens auch Zink oder Kupfer – nein, kein Gold, Schürfen oder Recycling lohnt sich daher kaum.



Es gab immer mal wieder Hinweise, dass der Eisenstoffwechsel bei NPC verbogen sein soll. Dieses hat nun die Walterfang Gruppe in Australien erstmals an 10 erwachsenen NPC Patienten sowie altersgleichen Kontrollen untersucht, und zwar mit bildgebenden Verfahren, der sogenannten Magnetresonanztomographie ([Ravanfar et al., 2023 AJNR Am J Neuroradiol](#)). Die neuesten super-duper Maschinen (Siemens!) und Analysen erlauben es nun, die Verteilung von Eisen im Körper zu messen, zumindest indirekt und relativ. Die Ergebnisse zeigen, dass der als Thalamus bezeichnete Bereich des Gehirns stark verkleinert ist – das war schon bekannt – und dass sich in einem Teilstück davon wohl Eisen anreichert. Die Anreicherung scheint mit der Schwere der Krankheit verbandelt – je mehr desto schlimmer. Allerdings trifft das nicht für alle verwendeten Skalen zu. Die Zahl der Patienten ist natürlich gezwungenermaßen relativ klein. Immerhin, eine Pionierarbeit ist geleistet, mehr wird folgen. Dass die Anreicherung von Eisen Zellen schädigt, ist mittlerweile unstrittig, es gibt dafür auch schon den schönen Begriff *ferroptosis*. Ob derlei im Zusammenhang mit NPC eine Rolle spielt, muss weiter untersucht werden.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37480097/>

Zurück zu 'ner alten Kamelle: Miglustat/Zavesca? Déjà-vu? Schon mal gehört? Eine französische Gruppe hat eine sogenannte retrospektive Studie durchgeführt, sprich, sie haben "alte" Krankenakten der Jahre 1990-2013 ausgewertet ([Freihuber et al., 2023 Orphanet J Rare Dis](#)). Es ging um die Wirksamkeit von Miglustat bei der früh-infantilen Form von NPC, wo neurologische Symptome bereits vor dem zweiten Lebensjahr auftreten. Man meint, es gebe dazu eine umfangreiche Literatur, aber denkste! Es gibt kaum Studien zur Wirksamkeit bei dieser schweren Form. Insgesamt fanden sich in den Akten 26 Patienten, von denen 10 mit Miglustat behandelt und 16 nicht behandelt wurden, also quasi die Kontrollgruppe. Man kann es kurz machen: in dieser Patientengruppe bewirkt Miglustat wenig, sowohl was die neurologischen Symptome wie auch die Überlebensdauer anbelangt. Im Durchschnitt wurden die behandelten Kinder circa ein Jahr älter als die unbehandelten Kinder. In der letzteren Gruppe fehlen aber vier Kinder, deren weiteres Schicksal unklar ist.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37517328/>

Es geht weiter mit dem Dauerthema Biomarker. Die Porter Gruppe hat einen neuen Biomarker in der Zerebrospinalflüssigkeit (Hirnwasser) gefunden. Es handelt sich um ein Protein mit dem etwas sperrigen Namen *ubiquitin C-terminal hydrolase-L1*, oder kurz UCHL1 ([Cawley et al., 2023 Mol Genet Metab](#)). Es spielt eine Rolle beim Abbau von kaputten Proteinen in der Zelle, und taucht seit den 2000er Jahren im Zusammenhang mit allerlei Krankheiten auf, darunter Parkinson, Alzheimer und



Schlaganfall. Im Hirn scheint es von Nervenzellen benutzt zu werden. Die Ergebnisse zeigen, dass die Menge an UCHL1 in Patienten sehr viel höher ist als in gesunden Spendern, dass sie reduziert wird durch Miglustat, und dass sie mit der Schwere der neurologische Symptomen sowie einem anderen Marker, dem Neurofilament "korreliert" also verbandelt ist. Toll wär's natürlich, wenn man den Marker im Blut nachweisen könnte. Das wird wohl grad untersucht.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37670901/>

Es gibt weitere Ergebnisse der klinischen Phase I/II Studie mit intravenös verabreichtem Beta-Zyklodextrin, bekanntlich genannt Trappsol ([Sharma et al., 2023 Mol Genet Metab Rep](#)). Die Studie umfasst Patienten aus verschiedenen Ländern (Israel, UK, USA und Schweden) und wird bekanntlich von der Firma Cyclo Therapeutics betrieben (s. letzte Ausgabe). Die Patienten erhielten über 49 Wochen hinweg alle zwei Wochen eine achtstündige intravenöse Infusion von Zyklodextrin mit drei verschiedenen Konzentrationen. Es wurde allerlei gemessen, von der Pharmakokinetik (wann ist das Zyκλο wo wie lange; Blut, Zerebrospinalflüssigkeit) über die Pharmakodynamic (tut's was?) bis hin zu neurologischen Symptomen. Neun der 12 Patienten, die an der Studie teilnahmen (Alter 2 bis 39), blieben bis zum Ende dabei verteilt auf die drei Konzentrationen; es blieben also nicht viele übrig pro Dosis: fünf für die niedrigste, vier für die mittlere und drei für die höchste. Es kam zu keinen dramatischen Nebenwirkungen, das Zyκλο bleibt für einige wenige Stunden im Blut bevor es ausgeschieden wird. Etwas davon gelangt auch in's Hirn gemessen an der Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit. Es gab durchaus positive Wirkungen auf Biomarker, aber die Veränderungen der neurologischen Symptome scheinen nüchtern betrachtet eher mau, Verbesserungen in manchen Domänen, Verschlechterungen in anderen, je nach Patient. Das scheint eher wie Roulette, auch weil man nicht weiss, ob die Patienten ohne Behandlung oder mit Plazebo (gab's nicht in der Studie) sich genauso entwickelt hätten. Man wird sehn, wie's weitergeht mit diesem Ansatz.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37433892/>

Eine umfassende Studie an 602 (!) NPC Patienten berichtet die Firma Centogene in Rostock. Sie diagnostiziert seltene Krankheiten genetisch und "biomarkerisch", und sitzt auf einer entsprechend grossen Datenbank ([Moreno et al., 2023 Eur J Human Genet](#)). Für die vorliegende Studie wurde ebendiese nach NPC1 Patienten durchkämmt, die Daten stammen aus den Jahren 2006 bis 2021. Die Patienten im Alter von frisch geboren bis über sechzig kommen tatsächlich aus aller Herren Länder (insgesamt 47!), die meisten aus dem Mittleren Osten, Lateinamerika und Afrika, also aus Regionen, die in anderen Studien bisweilen unterrepräsentiert



waren. Was gibt's Neues? Die Studie findet 73 neue, bislang unbekannte Varianten des NPC1 Proteins, die zum Teil nur in einzelnen Patienten auftreten. Ausserdem zeigt sich, dass die Häufigkeit von bestimmten Varianten von Gegend zu Gegend variiert, und dass die Blutkonzentration von PPCS, dem Marker mit der schrecklichen Abkürzung (s. frühere Ausgaben) mit dem Diagnosealter korreliert. In Patienten mit *loss of function*, also funktionslosen Varianten, ist sie besonders hoch. Auch waren die PPCS Konzentrationen in Patienten aus dem Mittleren Osten, Asien und Afrika höher als in europäischen und lateinamerikanischen Proben. Ausserdem wurden noch einige Querverbindungen zwischen spezifischen Varianten und der Symptomatik hergestellt. Die Firma hat allerdings nur grobe Angaben zu den Symptomen jedes Patienten, und kennt nicht den Krankheitsbeginn. Dennoch beeindruckt der Umfang der Daten. Falls irgendeine gute Fee – oder ein ähnlich qualifiziertes Wesen – das hier liest: ein Wunsch: dass derlei Informationen zusammen mit weiteren Angaben irgendwann mal in eine einheitliche und zugängliche Datenbank eingepflegt werden. Das würde der Forschung (und Entwicklung) in diesem Gebiet helfen.

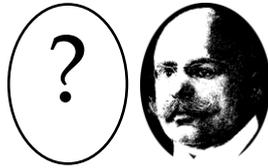
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37740198/>

Französische Kollegen haben die Krankenakten von NPC Patienten mit der adoleszent/adulten Form untersucht ([Morin et al., Orphanet J Rare Dis](#)). Im Hinblick auf eine möglichst frühe und korrekte Diagnose dieser Form ging es insbesondere um die Frage, wann welche anderen Änderungen im Verhalten zuerst auftreten abgesehen von den Psychosen. Ausgewertet wurden die Daten von 19 NPC Patienten vom Zentrum für lysosomale Krankheiten am Pitié-Salpêtrière Krankenhaus in Paris. Zehn der Patienten zeigten Psychosen darunter Delirium, Wahnvorstellungen, Halluzinationen. Viele Patienten zeigten unabhängig davon verschiedene Verhaltensänderungen darunter Depressionen, Angstzustände, Hyperreaktivität, Kaufzwang, Apathie, soziale Isolation, und stereotype Handlungen – natürlich, wie könnt es anders sein – in den unterschiedlichsten Kombinationen. Diese deuten alle auf Fehlfunktion der Frontallappenregion. Bei den meisten Patienten half die Behandlung mit entsprechenden "psychotropen" Medikamenten nichts. Es scheint also angesagt, Patienten mit bestimmten Arten von Psychosen und Verhaltensänderungen auf NPC zu untersuchen.

## **Patienten (ASMD)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37098529>

Lachmann und Kollegen ([Lachman et al., 2023 Orphanet J Rare Dis](#)) berichten in einer von Sanofi gesponsorten Studie, wie sich die Olipudase alfa auf fünf Patienten mit der chronischen ASMD (Niemann-Pick Typ B) auswirkte - und zwar nach



sechseinhalb Jahren Behandlung! Die Patienten, drei Männer und zwei Frauen waren zwischen 22 bis 47 Jahre alt, vier erhielten konstant die gleiche Dosis, bei einer Patientin musste die Dosis vorübergehend verringert werden. Alle Patienten zeigten Nebenwirkungen, die aber in den allermeisten Fällen eher als milde eingestuft wurden, nur bei einer Patientin kam es zu ernsthaften Ereignissen, die allerdings wohl nix mit der Behandlung zu tun hatten. Bei ihr musste die Dosis für einige Zeit verringert werden. Insgesamt sieht das alles sehr gut aus. Allerdings war, wie man sich denken kann, die Ausgangssituation der Patienten, was die Schwere der Symptome, anbelangt, ganz unterschiedlich. Hier eine pathologische Vergrößerung der Milz, dort eher der Leber, dann wieder eine fast normale Lungenfunktion und normale Knochendichte bis hin zur schweren Lungenerkrankung und Osteoporose. Die Behandlung schwächte in allen Fällen die Symptome ab, manche Patienten erlangten im Laufe der Behandlung fast normale Werte was Organvolumen und -funktionen anbelangt. Interessanterweise waren die Verbesserungen anhaltend. Beispielsweise verringerte sich das Lebervolumen auch noch nach mehreren Jahren, zwar nicht mehr so stark wie in den ersten Monaten aber immerhin. Selbst die Knochendichte verbesserte sich wennauch langsam. Natürlich ist die Zahl der behandelten Patienten sehr klein, aber die Ergebnisse bestätigen doch klar den Nutzen und die Sicherheit der Behandlung, die ja mittlerweile auch zugelassen ist.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37246980/>

Man wird hier wohl mal anführen müssen, dass das Enzym ASM in ganz unterschiedlichen biomedizinischen Zusammenhängen auftaucht von Depression über Arthritis bis hin zu Metastasenbildung. Als Beispiel sei hier eine Studie der überaus aktiven Gulbins Truppe erwähnt ([Wilson et al., 2023 J Mol Med](#)). Deren Maus- und Patienten-Daten deuten darauf hin, dass die ASM Aktivität positiv mit der Überlebensrate nach Bauchspeicheldrüsenkrebs korreliert. Eventuell könnte also eine Behandlung mit Olipudase alpha auch bei diesem überaus lethalen Krankheitsbild helfen.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37453187/>

Nun zu Biomarkern für ASMD, allerdings mit einem alten Bekannten aus der NPC Welt: es geht um das Protein mit dem fürchterlichen Namen *glycoprotein non-metastatic protein B* kurz GPNMB. Anscheinend hiess es auch mal Osteoactivin, das ist zwar kürzer klingt aber auch nicht besser. Das Protein wird von Makrophagen und Mikrogliazellen freigesetzt und scheint entzündungshemmend zu wirken und an der Lysosomenreparatur beteiligt zu sein. Frühere Studien hatten es als Biomarker für NPC (s. Ausgabe 6) aber auch für den Morbus Gaucher entdeckt. Die neue Arbeit ([Eskes et al., 2023 Mol Genet Metab](#)) zeigt nun erstmals, dass die



GPNMB Konzentration im Blut von Patienten mit chronisch viszeralem ASMD (Niemann-Pick typ B) erhöht ist, und zwar je schwerer die Krankheit desto höher. Da werden sicher weitere Studien mit mehr Patienten folgen.

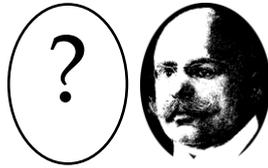
## Tiermodelle (NPC)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37024714>

Kim und Kollegen ([2023 Sci Rep](#)) untersuchten an einem etablierten NPC Mausmodell mit einer chemisch induzierten Variante des NPC1 Proteins (NPC1<sup>nmf164</sup>), ob bereits in den ersten Wochen nach der Geburt etwas schief geht im Hirn. Der Fokus lag auf den berühmten Purkinjezellen des Kleinhirns, welche ja besonders anfällig sind für Defekte in NPC1. Tatsächlich fanden sich Fehlentwicklungen in der Struktur der Zellen, insbesondere bei Dendriten und Synapsen. Die Dendriten zeigten abnormes Wachstum, hatten weniger Mitochondrien und Lysosomen, und wiesen ein gestörtes Gleichgewicht zwischen bestimmten Stoffwechselwegen auf, die an Lysosomen gekoppelt sind (für Profis: TFEB und mTORC). Ob und wie diese frühen, vor-symptomatischen Veränderungen nun zum Absterben der Nervenzellen führen, ist allerdings noch unklar.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37128603/>

In einer Studie chinesischer Kollegen geht's um Lithium und NPC ([Han et al., 2023 iScience](#)). Lithium, Lithium, da war doch was? Ok, Autobatterie, bipolare Störung, und? Kurzer geschichtlicher Exkurs: Die ersten Artikel zu Lithium in PubMed datieren übrigens in die 1870er Jahre. Da wurde berichtet, dass es therapeutische Wirkung hat bei Epilepsie, Neurosen, Schlaflosigkeit, und Hypochondrie, es beruhige - eigentlich wie die Autobatterie, solange der Akku voll ist. Eine Studie von 1922 berichtet, dass Lithium nicht dazu taugt, Bananen-Extrakt zum Gelieren zu bringen (hier rät der Experte zu Pektin!). Eine erste klinische Studie zur Wirkung von Lithium in zehn NPC Patienten wurde 2021 veröffentlicht, von derselben Gruppe. Sie berichteten eine Verbesserung beim Schlucken nach 12 Monaten Behandlung, aber andere neurologische Messgrößen blieben gleich. Die neue Studie an transgenen Mäusen mit der I1061T Variante zeigt eine leichte Verlängerung der Lebensdauer der Mäuse und ein etwas verringertes Absterben der Purkinjezellen, aber keine deutliche Verbesserung der neurologischen Symptome. Nun beeinflusst Lithium tatsächlich sehr viele Vorgänge in Zellen, die neue Studie verweist auf eine Wirkung über Signalübertragungswege, welche bereits früher im Zusammenhang mit NPC diskutiert wurden (für Profis: STING und SREBP2). Die Daten scheinen allerdings die Erwartungen in Lithium als Behandlungsoption für NPC eher zu dämpfen.

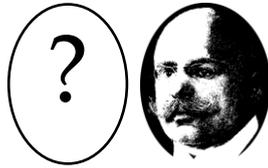


<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37458497/>

Die Menschheit, soweit man sie halt kennt, scheint ja geteilt zu sein in solche, die alles wegschmeissen, und jene, die alles aufbewahren ("Man weiss nie wozu man es braucht!"). Unterstützung für letzere Fraktion kommt von einer Studie aus Japan ([Rakib et al., 2023 Animals](#)). Die Kollegen haben alte, veröffentlichte Fälle aus den 1980er Jahren aufgerollt: Es geht um Katzen, eine siamesische und eine japanische Hauskatze, bei denen damals NPC diagnostiziert wurde. Glücklicherweise hat jemand die Proben aufbewahrt, und die Kollegen konnten nun die Variante bestimmen. Das Ergebnis überrascht, es handelt sich um Varianten von NPC2, also selten und wertvoll. Die Frage ist nun, ob es in japanischen (oder im weiteren Umfeld asiatischen) Katzenpopulation noch mehr NPC2 Varianten gibt. Diese könnten dazu dienen, ein weiteres grosses Tiermodell für NPC zu etablieren. Zur Erinnerung, die einzigen NPC Modelle in grossen Tieren sind Katzen und ja ok, Angus-Rinder – grösser geht's wohl kaum.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37371089/>

Nächstes Thema Gentherapie. Das Prinzip dürfte mittlerweile bekannt sein, mehreren Studien der letzten Jahre zeigten, dass die Virus-basierte Gentherapie in NPC Mäusen funktioniert. Virus-basiert, weil hier ein Virus, insbesondere der bereits mehrfach erwähnte Adeno-associated virus (AAV), als Vehikel benutzt wird, um das "normale" NPC1 Gen in Zellen zu bringen. Das klingt alles gut und schön, aber die Tücken des Objekts verlangen einiges an Bastelei, die Studie aus Grossbritannien illustriert das sehr schön ([Hughes et al., 2023 Cells](#)). Was ist das Problem? Nun, ganz einfach: der Virus kann circa 4,7 kbp – nein nicht Kilobyte, sondern Kilobasenpaare – tragen. Klingt nach schwer, aber nein! Zur Erinnerung, Biologieunterricht, das Erbgut besteht aus Basenpaaren (Adenin auf dem einen Strang der Doppelhelix geht mit Thymin auf dem anderen etc). Jetzt stelle man sich jedes Basenpaar als Buchstaben vor, und den Virus als Flasche. Dann würde ein Brief mit maximal 4700 Buchstaben in die AAV Flasche passen. Das entspricht so ungefähr 1,6 Seiten des Digest. Die Protein-kodierende Sequenz des NPC1 Proteins ist aber schon 3800 Buchstaben (3,8 kbp) lang. Na und, das ist ja kürzer, mag man einwenden? Nun, wenn die Gentherapie funktionieren soll, braucht es noch eine sogenannte Promotersequenz. Das ist ein Abschnitt vor dem eigentlichen Gen, der bestimmt, wie viel vom Protein in welcher Zelle produziert wird. Das entspricht – Achtung der Vergleich hinkt – der Adresse und der Anrede im Brief. Die bestimmen, von wem und wie aufmerksam der Brief gelesen wird ("Sehr geehrte...", "Meine Liebste/mein Liebster", "Juhuuuuuuuuu Hasi" etc.). Diese Sequenz sollte also lang genug sein, um die notwendigen Informationen zu enthalten, aber auch kurz genug, um in den Virus zu passen und um unbeschädigt zu bleiben (Rissgefahr!). Die



britischen Kollegen konnten nun mit quasi herkulanischem Aufwand eine relativ kurze Promotersequenz vor dem NPC1 Gen identifizieren. Dieses bringt Zellen im Gehirns dazu, das Protein in grossen Mengen herzustellen. Die mit diesem Gen-Konstrukt behandelten NPC1-defizienten Mäuse zeigten keinen Tremor mehr und lebten fast drei mal so lange als ihre unbehandelten Geschwister. Es bleibt spannend.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37407594/>

Wir gelangen übergangslos zum Thema Kabelisolierung. Bekanntlich sind Nervenzellen über ihre Fortsätze, Axone und Dendriten, verkabelt. Die Synapsen wären dann so eine Art high-tech Lüsterklemmen. Die Axone sind mit einer Art Isolationsschicht umwickelt. Dieses sogenannte Myelin ermöglicht die schnelle und energiesparende Weiterleitung von elektrischen Signalen. Im Hirn wird diese Isolationsschicht durch die sogenannten Oligodendrozyten gebildet. Die bilden einige (oligo!) Fortsätze (dendro), die sich mehrfach um die Axone wickeln. Dadurch entsteht eine blätterteigartige Struktur, die ebenso fett ist wie der Teig. Daher ist ein grosser Teil des Cholesterins im Hirn im Myelin enthalten. So, und nun? Man weiss seit geraumer Zeit, dass das Myelin in manchen Hirnregionen von NPC Patienten und in Tiermodellen defekt ist. Frühere Studien brachten erste Hinweise, dass das an den Oligodendrozyten liegt. Was genau schief geht, blieb unklar. Neue Einsichten bringt eine Studie der Lieberman Truppe veröffentlicht in einer sehr angesehenen Fachzeitschrift der NATURE Sippe ([Kunkel et al., 2023 Nat Commun](#)). Die Kollegen untersuchten, was im Vorderhirn von NPC1-defizienten Mäusen in den ersten Wochen nach der Geburt geschieht. In diesem Zeitraum wird das Myelin gebildet. Dazu benutzten sie eine mittlerweile sehr verbreitete, in einer früheren Ausgabe bereits erwähnte Methode, *single cell transcriptomics*. Dabei werden fast alle Boten RNA Moleküle einer Zelle sequenziert und mit aufwendigen bioinformatischen Algorithmen analysiert. Damit bekommt man heraus, welche Proteine diese Zelle gerade zum Zeitpunkt x herstellt. Lustigerweise kann man damit auch die Zellen gleich erkenntnisdienlich behandeln, weil ja Nervenzellen ganz andere Proteine produzieren als beispielsweise Oligodendrozyten. Womit wir wieder beim Thema wären. Die Experimente ergaben, dass bei der Entwicklung von Oligodendrozyten aus entsprechenden Vorläuferzellen einiges schief geht, und dass viele dieser Zellen absterben – daher der Mangel an Myelin (fachchinesisch Hypo- also Unter-Myelinisierung). Die Geschichte geht noch weiter, wird aber auch sehr kompliziert. Vereinfacht gesagt geht etwas schief mit der sogenannten epigenetischen Kontrolle der Genexpression, die über DNA-bindenden Proteine, die sogenannten Histone erfolgt. Diese waren schon mal auf der NPC Bühne im Zusammenhang mit den Histon-Deazetylase Hemmern. Die Frage ist, ob man diesen Fehler irgendwie medikamentös beheben kann.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37507375/>

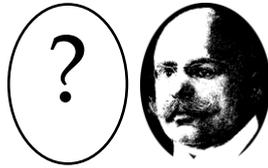
Wir bleiben thematisch im Hirn und widmen uns der Frage, warum NPC1-defiziente Nervenzellen absterben. Da gibt's bekanntlich allerlei Ideen, eine neue präsentiert die Dickson Truppe in einer durchaus respektablen Veröffentlichung im NATURE Blätterwald ([Caras et al. 2023 Nat Commun](#)). Diese reiht sich nahtlos ein in die Folge früherer Arbeiten der Gruppe (s. Ausgabe 6). Es geht mal wieder um's Kalzium. Die Kollegen finden eine ganze Kaskade an Veränderungen mit einem beeindruckenden Arsenal an Methoden und einer grossen Zahl an Experimenten hauptsächlich an "kultivierten" Nervenzellen (nein, nicht in der Oper oder im Theater, sondern in Zellkultur). Diese Veränderungen führen zu einer krankhaften Anhäufung von Kalzium in den Mitochondrien und schlussendlich zum Absterben der Nervenzellen. Zwischenschritte sind die Anhäufung von bestimmten Kalziumkanälen in der Membran und eine erhöhte Anzahl von sogenannten *membrane contact sites*, also Kontakten zwischen bestimmten Organellen. Die Studie gibt auch erste Hinweise, was diesen Mist auslöst, nämlich eventuell die Überaktivierung von mTORC, also des Stoffwechsellauptschalters, und eines weiteren Schalters genannt *cyclic kinase 5*. Interessant ist nun, dass die Hemmung verschiedener Zwischenschritte die schädliche Kalziumanhäufung in den Mitos verhindern kann. Diese könnten also als Angriffspunkte für neue Therapien dienen. Deren Bedeutung wird man im lebenden Tier untersuchen müssen.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37620691/>

Eine Gruppe aus Kumamoto in Japan bleibt dem Zyklodextrin treu. Wie bereits in früheren Arbeiten hat die Gruppe die Wirksamkeit verschiedener Zyklodextrine an NPC Zellen und Tieren ausprobiert ([Yamada et al., 2023 Clin Transl Med](#)). Eins von vielen Ergebnissen: Die Schädigung der Hörzellen trat nur bei den Zyklodextrinen auf, deren Durchmesser gross genug ist, um Cholesterin zu binden.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37314654/>

Zeit für etwas Glamour im NPC Feld. Es geht um einen "Star" der Neurowissenschaften, den sogenannten *brain-derived neurotrophic factor* oder BDNF. In PubMed gibt es 30.000 (!) Artikel allein zu diesem kleinen Protein, das in den 1980er Jahren an einem Max-Planck Institut bei München entdeckt wurde. BDNF ist eine Art Tausendsassa, es hält Nervenzellen am Leben, steuert deren Entwicklung, und führt sie zum Einsatzort im Hirn. BDNF ist auch beteiligt an Vorgängen im erwachsenen Hirn wie beispielsweise der Gedächtnisbildung, aber auch bei Krankheiten wie Depression. Einen ersten Hinweis auf eine gestörte Signalübertragung per BDNF bei NPC gab's bereits um die Jahrtausendwende an "kultivierten Nervenzellen", seither war diesbezüglich Funkstille. Die neue Arbeit



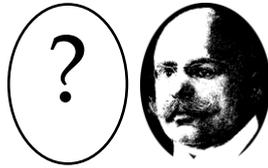
italienischer Kollegen ([Lucarelli et al., 2023 Mol Neurobiol](#)) zeigt, dass das BDNF Signalsystem im Kleinhirn von NPC Mäusen kaputt ist, und zwar bereits in den ersten Wochen nach der Geburt bevor die Tiere überhaupt Symptome zeigen. Ob man das durch BDNF beheben kann?

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37369603/>

Einen alten aber dann doch wieder neuen Therapieansatz verfolgt eine umfangreiche Studie japanischer Kollegen an NPC1-defizienten Mäusen ([Yasuda et al., 2023 Life Sci Alliance](#)). Alt, weil derlei bereits ausprobiert wurde, neu, weil hier nun andere Strategien getestet wurden. Es geht um die prinzipielle Frage, ob Zellen des Immunsystems das allmähliche Absterben von Nervenzellen (s.o.) verhindern können. Die Kollegen probierten alle möglichen Ansätze aus. Die Injektion von Knochenmarkszellen in die Bauchhöhle bewahrte Nervenzellen vor dem Absterben, verbesserte aber nicht die Bewegungstörungen der Mäuse. Besser wirkten intravenöse Injektionen einer bestimmten Sorte von T Lymphozyten aus gesunden Mäusen (CD4-positiv). Nach drei Wochen war die Bewegungsstörung zumindest leicht abgeschwächt und mehr Purkinjezellen überlebten. Entsprechend verschlechterte sich der Zustand der Mäuse, wenn ihnen bestimmte Lymphozyten mit genetischen oder pharmakologischen Tricks entzogen wurden. Umgekehrt ging's den Mäusen auch besser, wenn sogenannte inflammatorische Monozyten (also einer Untergruppe der weissen Blutkörperchen) entfernt wurden. Weitere Studien werden zeigen, wie robust beziehungsweise reproduzierbar diese Effekte sind und vor allem, ob sie auch für Menschen gelten.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37024473/>

Studien zu NPC2, dem kleinen Geschwister von NPC1, tauchen meist nur unter "Verschiedenes" auf. Eine dänische Gruppe hat nun allerdings ein Maus-Modell für NPC2 Defizienz charakterisiert ([Rasmussen et al., 2023 Mol Cell Neurosci](#)). Während es eine ganze Rasselbande von Mäusen mit kaputtem NPC1 gibt, ist die Situation für NPC2 eher mau. Die nun untersuchte Maus wurde wohl schon vor mehreren Jahren von einer Firma namens BayGenomics hergestellt und auch bereits in Studien genutzt. Die neue Arbeit liefert eine genauere Beschreibung. Man kann die Ergebnisse kurz zusammenfassen, denn Beginn und Verlauf der neurologischen und viszeralen Symptome sind ähnlich wie bei den Mäusen, denen das NPC1 Protein fehlt. Die Lebensdauer beträgt mindestens 12 Wochen. Insgesamt ist dieses Mausmodell also geeignet, um die Folgen der NPC2 Defizienz und mögliche therapeutische Ansätze zu untersuchen.



## Tiermodelle (ASMD)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37024473/>

Endlich mal wieder eine Studie, die neue Einsichten zu den neurologischen Formen der ASMD bringt ([Gaudio et al., 2023 Cell Death Dis](#)). Fangen wir einfach an: die Fehlfunktion der sauren Sphingomyelinase (ASM) führt zur Anhäufung von Sphingomyelin: soweit so gut, ein alter Hut. Aber, jetzt kommt's! Sphingomyelin ist nicht Sphingomyelin. Weit gefehlt! Es gibt verschiedene Formen und diese unterscheiden sich bezüglich der Fettsäuren, die darin verbastelt sind. Beispielsweise ist Palmitinsäure (aus Palmöl; Altgriechen aufgepasst: Hexadecanoate) 16 Kohlenstoffatome lang, während Stearinsäure zwei mehr hat (Octadecanoate). Wie diese verschiedenen Sphingomyeline in Zellen verteilt sind, und was jedes davon tut, ist nach wie vor unklar. Die Ledesma Gruppe untersuchte, welche dieser Sphingomyeline sich im Gehirn von ASM-defizienten Mäusen anhäufen. Sie fand, dass das sogenannte Sphingomyelin 16:0, also jenes mit Palmitinsäure, sich stärker anreichert als andere. Weitere Experimente zeigten, dass grad diese Version des Sphingomyelins Nervenzellen killt. Das wirft natürlich die Frage auf, wie man diese Anhäufung verhindern kann. Das Enzym Ceramidsynthase Nummer 5 stellt wohl bevorzugt die schädliche Version von Sphingomyelin her. Die Gruppe konnte durch einen genetischen Trick zeigen, dass eine verringerte Aktivität dieses Enzyms das Absterben von Nervenzellen im Hirn von ASMD Mäusen etwas verringert. Ausserdem konnte das Sphingomyelin im Blut der Mäuse nachgewiesen werden, wo dessen Konzentration mit dem Fortschreiten der Krankheit verbandelt scheint. Diese Version des Sphingomyelins taugt also eventuell sowohl als neues Angriffsziel von Therapien sowie als Biomarker.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37298714/>

Und gleich noch eine Studie aus der Ledesma Fabrik mit demselben Erstautor ([Gaudio et al., 2003 Int J Mol Sci](#)), aber diesmal unter dem Motto "Denkste, is' nich'!". Die Kollegen sind hier der berechtigten Vermutung nachgegangen, dass eventuell eine verringerte Aufnahme von Cholin über die Nahrung die Symptome bei ASMD, notabene der neurovisceralen Form, verringert. Warum das? Cholin ist ein wichtiger Bestandteil vieler körpereigener Substanzen, darunter des Neurotransmitters Azetylcholin, aber auch von Fettstoffen wie eben Sphingomyelin. Der Körper kann Cholin selbst herstellen, aber der Weg ist umständlich, es wird also eher über die Nahrung aufgenommen. Um ihre Vermutung zu testen, fütterten die Kollegen ASM-defiziente Mäuse ab der achten Woche, wenn die Neurodegeneration einsetzt, mit einer Cholin-freien Diät. Leider wurde die Anhäufung von Sphingomyelin in der Leber und im Gehirn dadurch nicht verringert, und die Neurodegeneration nicht gestoppt. Wie so oft gilt auch hier: einen Versuch war's



wert. Ausserdem muss man die Autoren auf's Höchste loben dafür dass sie diese negativen Ergebnisse veröffentlicht haben. Das ist nicht immer angenehm, aber überaus wichtig für die Forschung.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37341882/>

Die Studien mit Olipudase alpha zeigen, dass die Enzymersatztherapie funktioniert. Allerdings bleibt das Problem der Blut-Hirn Schranke. Diesem widmet sich eine neue Studie aus Spanien ([Loeck et al., 2023 Drug Deliv Transl Res](#)), die eine Art Huckepack-System für die Lieferung des Enzyms in's Hirn erprobt. Zur Erinnerung: die Schranke wird durch die sogenannten Endothelzellen gebildet, welche das Innere der Blutgefäße auskleiden, und dort die Schotten dicht machen. Eine Möglichkeit, diese Schranke zu überwinden, sind sogenannte *nanocarrier*, also bestimmte Materialien, welche mit dem Enzym beladen in's Hirn eindringen sollen. Dazu werden sie mit Proteinen versehen, welche Endothelzellen natürlicherweise aufnehmen, ein's davon ist Transferrin, der Träger von - jawoll: Eisen! Es gibt andere, darunter ein Antikörper gegen ein Protein namens ICAM, das an der Oberfläche der Zellen sitzt. Die Idee der Nanocarrier sowie ICAM als Aufnahmetrick ist nicht neu, derlei wurde bereits Anfang der 2000er Jahre an Mäusen ausprobiert. Die neuen Ergebnisse zeigen, dass die Fehlfunktion von ASM in den Mäusen die Wirksamkeit der Huckepackträger verändert. Anscheinend aber taugt das ICAM als Zielprotein, weil dessen Menge auf den Endothelzellen der ASM-defizienten Mäusen erhöht war. Mehr Protein, mehr Huckepack-Aufnahme. Die Arbeit zeigt sehr schön, was man nicht alles abklopfen muss, um einen solchen Therapieansatz zum Laufen zu bringen.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37633404/>

Wir bleiben beim Thema Nano-Maultier, allerdings mit einem anderen Wirkprinzip. Eine Gruppe aus Michigan (USA) hat einen Therapieansatz für ASMD ausprobiert ([Halseth et al., 2023 Nanomedicine](#)), der eigentlich für ganz was anderes entwickelt wurde, nämlich Erkrankungen der Herzgefäße. Ok, nochmal zum Mitschreiben – wer will kann den nächsten Abschnitt überspringen.

Es soll ja das gute und das böse Cholesterin geben. Das ist reiner Quatsch, Cholesterin ist immer dasselbe, es kommt auf die Verpackung an. Im Blut gibt's LDLs und HDLs also *low* und *high density lipoproteins*, respektive. Dabei handelt es sich um winzige, nanometergrosse Fetttröpfchen mit Proteinhülle. Die LDLs transportieren Fettstoffe zu Zellen in den verschiedenen Organen, die HDLs kümmern sich um den Rücktransport überschüssiger Fettstoffe zur Leber, wo sie dann gespeichert oder als Galle ausgeschieden werden. Ja, es ist alles noch sehr viel komplizierter. Und nein, weder LDLs noch HDLs kommen über die Blut-Hirn-



Schranke. Es gibt eine Reihe von Krankheiten, wo die LDL Konzentration zu hoch und/oder die HDL Konzentration zu niedrig ist, dazu Fettanreicherung in Geweben etc. darunter auch ASMD. Daher nun die Idee, künstliche HDL Partikel herzustellen, die dann verabreicht werden und sozusagen die Zellen von angehäuften Fetten befreien. Ein Hauptelement dieser künstlichen Partikel ist das sogenannte Apolipoprotein A1, welches an einen Transporter in der Zellmembran andockt und dann die Fettstoffe übernimmt. Ein Fragment von ApoA1 wird mit einem synthetischen Trägermaterial sowie allerlei anderem verbandelt, und schon hat man einen HDL-ähnliches Gebilde. Soweit die Theorie.

Die Studie an ASMD-defizienten Mäusen bringt erste, allerdings eher zarte Hinweise, dass das mit Einschränkungen funktionieren könnte. ASMD Mäuse, welche über drei Wochen hinweg täglich die synthetischen HDL per intraperitonealer (in die Bauchhöhle) Injektion erhielten, zeigten eine Verbesserung der Leberwerte, aber das war's auch schon. Die Leber blieb vergrößert und die neurologischen Symptome blieben gleich. Man wird sehen, was aus diesem Ansatz werden soll.

### Tiermodelle (ASMD und NPC)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37121555/>

Aller guten Dinge sind drei (oder eher mehr), noch eine Studie vom Ledesma-Fließband ([Soto-Huelin et al., 2023 Neurobiol Dis](#)). Es geht um einen neuen Therapieansatz für beide Krankheiten. Der Ausgangspunkt ist die bereits mehrfach erwähnte Möglichkeit, dass Zellen die angehäuften Fettstoffe ausspucken. Ein Weg ist die Freisetzung von sogenannten extrazellulären Vesikeln. Diese sind mittlerweile sehr *en vogue*, ein *hot topic* (s. Ausgabe 6). Die Kollegen haben nun untersucht, ob bestimmte Stoffe diese Freisetzung stimulieren und damit die pathologischen Veränderungen in Zell- und Mausmodellen für ASMD und NPC rückgängig machen können. Einer dieser Stoffe heisst Ellagsäure. Sie kommt in vielen Früchten vor, darunter Brom-, Him-, und Erdbeeren, aber auch Granatäpfeln, Nüssen, und – Achtung! – Spirituosen jeder Art sowie Weinen, egal welche, Hauptsache in Eichenfässern gelagert! Die Substanz wird von Darmbakterien zum sogenannten Urolithin umgebaut, was wohl der eigentlich wirksame Stoff ist. Jedenfalls zeigt die umfangreiche Arbeit, dass Behandlung von ASM- oder NPC1-defizienten Zellen die Freisetzung von extrazellulären Vesikel erhöht und die Anhäufung von entsprechenden Fetten verringert. In ASM-defizienten Mäusen führte orale Einnahme von Ellagsäure über drei Monate hinweg zu einer leicht verbesserten motorischen Kontrolle, zur Gewichtszunahme, zu einer verringerten Sphingomyelin-Anhäufung sowie zu einer Aktivierung der Mikroglia. In NPC1-



defizienten Mäusen waren ähnlich positive Veränderungen zu sehen. Mal sehen, wie's hier weitergeht.

### Zell-basierte Modelle (NPC)

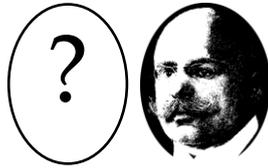
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37440478/>

"Petri-Heil!" In einer Studie aus Neuseeland geht's im Prinzip um's Angeln, verheissungsvolle Gewässer und den richtigen Köder ([Hammond et al., 2023 Genetics](#)). Was wird geangelt? Proteine welche mit NPC1 verbandelt sind. Wo wird geangelt? In der Hefe, dem Lieblingspilz der biomedizinischen Forschung. Was ist der Köder? Teile des NPC1 Proteins, beziehungsweise der Hefeverision von NPC1 genannt *Niemann-Pick type C-related protein-1* kurz Ncr1. Das Ncr1 kann tatsächlich die Funktion des menschlichen NPC1 ersetzen, allerdings hat es in den Hefezellen wohl noch andere Funktionen. Derlei Angeleien in der Hefe gab es bereits, die Ausbeuten waren zwar gering aber überaus wertvoll. Das Prinzip ist immer ähnlich, man tested mal kurz alle Proteine durch, die's so in der Hefe gibt und schaut, welches davon beim NPC1 Köder anbeisst. Es ist zugegeben etwas komplizierter, es braucht beispielsweise auch ein Konstrukt, das anzeigt, wenn der Fisch anbeisst. Jedenfalls wurden 3 neue und überraschende Interaktionspartner herausgefischt, weitere Studien werden zeigen, welche davon krankheitsrelevant sind.

### Zell-basierte Modelle (ASMD)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37628828/>

Neue experimentelle Modelle sind das A und O der vorklinischen Forschung. Wie bereits in einer früheren Ausgabe (Nummer 4) erwähnt gibt es momentan einen *Hype* um sogenannte Organoide. Im Prinzip handelt es sich dabei um eine Art Bonsai Version des Organs, das man studieren will. Dieses wird quasi im Reagenzglas nachgebaut, und zwar aus umprogrammierten Zellen von Patienten (s. Ausgabe 4). Eine spanische Gruppe berichtet die Herstellung von Organoiden aus der Leber-Biopsie eines Patienten mit der chronisch-viszeralen Form der Krankheit (Niemann-Pick Typ B) ([Gomez-Mariano et al., 2023 Int J Mol Med](#)). Der Patient trägt die relativ häufige Arg610del Mutation. Die Ergebnisse zeigen, dass die künstlich hergestellten Organoide viele pathologische Merkmale der Patienten-Leber nachahmen und damit künftig als Modell für Untersuchungen dienen können. Eine Herausforderung ist die Herstellung eines Kontroll-Organoids. Die einfachste aber auch wenig optimale Lösung sind Organoide aus Zellen gesunder Spender. Die sind genetisch komplett anders. Idealerweise ist die Kontrolle isogen, es müssten also sämtliche Gene gleich sein mit Ausnahme der Mutation in SMPD1. Derlei kann man mittlerweile herstellen, allerdings ist das aufwändig und teuer. In jedem Fall ist die Studie erst ein Anfang, da kommt noch mehr.



## Vermischtes

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37443907/>

Und wieder einmal Liebhaber von Meeresfrüchten aufgepasst, eine Studie aus China zeigt ([Shi et al., 2023 Animals](#)): Füttert man der Weissbeingarnele, wohl eine der wichtigsten Zuchtgarnelen, eine Gallensäure aus der Gans als Nahrungsergänzungsmittel, erhöht sich die Menge an NPC1 in der Garnele. Das scheint der Garnele gut zu bekommen, was Wachstum und Fettstoffwechsel anbelangt. Für den humanen Geniesser ist der Umweg über die Garnele eventuell bekömmlicher und schmackhafter, als die Gallensäure direkt einzunehmen.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37602789/>

Nun ein Ausflug in die bunte Welt der Schädlinge, diesmal die nur ein Millimeter grosse Tabakmottenschildlaus (*Bemisia tabaci*), auch weisse Fliege genannt, ein weltweit gefürchteter Feind der Landwirtschaft und der Zierpflanzenindustrie – Stichwort Weihnachtsstern. Eine chinesisch-ukrainisch-amerikanische Gruppe zeigt überraschend, dass das Tierchen nur ein NPC1 Protein besitzt, während viele andere Insekten zwei davon haben ([Yu et al. 2023 Arch Insect Biochem Physiol](#)). Reduziert man das Protein in den Insekten über einen Trick dann werden sie unfruchtbar, krank und sterben. NPC1 könnte also mal wieder als Angriffsziel für die Schädlingsbekämpfung dienen.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37423302/>

Rumänische Kollegen berichten Überraschendes im Hinblick auf NPC1 und Melanin ([Rus et al., 2023 J Biol Chem](#)) - nicht zu verwechseln mit Melatonin! Melanin ist ein Stoff, der zusammen mit anderen Faktoren die Augen-, Haar- und Hautfarbe bestimmt. Es schützt den Körper vor UV Strahlung und hat eventuell noch weitere Funktionen im Immunsystem. Melanin wird von speziellen Zellen gebildet, den sogenannten Melanozyten, wo es in speziellen Strukturen, den sogenannten Melanosomen, gespeichert wird. Die Gruppe zeigt in Melanoma-, also Tumorzelllinien, dass NPC1 Mangel die Herstellung und Speicherung von Melanin stört. Wie genau dies zustande kommt, ist nicht klar. Es gibt wohl Änderungen in der Menge an verschiedenen Proteinen, welche an der Herstellung und Verteilung des Stoffs beteiligt sind. Gibt's Pigment-Änderungen bei NPC1 Patienten? Eventuell in der Pigmentepithelschicht der Netzhaut, which produces melanin.