

Von Dr. rer. nat. Frank W. Pfriegeer

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

Liebe Leserin, lieber Leser,

willkommen zur **zehnten** (Jubiläums-) Ausgabe von Pfriegeer's Digest. Sie umfasst den Zeitraum vom 1. Oktober 2023 bis zum 29. Februar 2024. Die entsprechenden "Links" für die Literatur-Recherchen in PubMed lauten:

- für NPC:

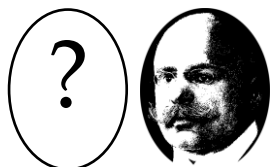
[\(\(niemann-pick c OR niemann-pick type C OR niemann-pick type C1 OR niemann-pick type c2 OR npc1 OR npc2\) AND \(\("2023/10/01"\[Date - Publication\] : "2024/02/29"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2023/9/30"\[Date - Publication\]\)\)](#)

- für ASMD:

[\(\(niemann-pick AND \("type a" OR "type B" OR "type A/B"\) OR smpd1 OR asmase OR acid sphingomyelinase\) AND \(\("2023/10/01"\[Date - Publication\] : "2024/02/29"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2023/9/30"\[Date - Publication\]\)\)](#)

In diesem Zeitraum erschienen **71 (NPC)** und **40 (ASMD)** Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, darunter **12 (NPC)** und **4 (ASMD)** Übersichtsartikel, respektive. Eine kleine Zahl der Artikel, nämlich **4**, beschäftigt sich mit beiden Krankheiten.

Wie für alle vorherigen Ausgaben gilt auch für diese: 1) Meine Auswahl ist völlig subjektiv. 2) Ich kommentiere weder Übersichtsartikel noch Fallstudien. 3) Ich beschreibe nur Artikel, die ich auch komplett lesen kann. 4) Ich bemühe mich um Richtigkeit der Angaben, kann sie aber keineswegs garantieren. 5) Bewertungen und Interpretationen reflektieren allein meine persönliche Meinung, sie sind subjektiv und erheben keinerlei Anspruch auf Gültigkeit. 6) Irrtümer jedweder Art sind nicht ausgeschlossen. 7) Tipp-, Interpunktions- und Rechtschreibfehler bitte ich zu entschuldigen. 8) Der Text wurde von mir dank meiner eigenen, natürlicherweise beschränkten Intelligenz verfasst ohne Zuhilfenahme irgendeiner künstlichen. 9) Das weitere Versenden/Verbreiten des Digest ist willkommen. 10) Übersetzungen in andere Sprachen sind willkommen, solange die ursprüngliche Version sowie meine Autorenschaft erwähnt werden. 11) Feedback gerne an fw-pfriegeer@gmx.de.



Patienten (NPC)

[PMID:37887404](#)

[Carmona et al. Urinary Metabolic Distinction of Niemann-Pick Class 1 Disease through the Use of Subgroup Discovery](#)

Wir beginnen mit dem Thema Biomarker. Spanische und britische Kollegen zeigen, dass dafür eventuell auch Stoffwechselprodukte im Urin Patienten verwendet werden können. Die Gruppe hatte bereits in einer früheren Studie derlei untersucht (Digest Nummer 7) mithilfe ausgefuchster Methoden der Untertage-Maloché (auf neudeutsch "data mining"). Die Zahl der Proben ist naturgemäss gering (12 Patienten). Man wird sehen, ob das auch mit mehr Proben anderer Patienten funktioniert.

[PMID:38131230](#)

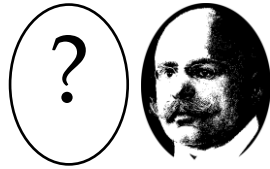
[Lian et al. Development and validation of a new genotype-phenotype correlation for Niemann-Pick disease type C1](#)

Kollegen aus Shanghai (China) sind der Frage nachgegangen, ob man von der Variante des NPC1 Proteins auf die Schwere der Krankheit schliessen kann, auf fachchinesisch heisst das Genotyp-Phänotyp Korrelation. Dazu gibt's schon einige Publikationen mit dem Tenor ein Zusammenhang sei bislang nicht gefunden. Das mag sich ändern. Es ist wohl erwiesen, dass sogenannte Null-Varianten, die dazu führen, dass kein NPC1 Protein gebildet wird, doch sehr schwerwiegende Krankheitsverläufe provozieren. Die chinesischen Kollegen haben eine relativ grosse Gruppe von 106 nicht verwandten Patienten untersucht. Ihren Ergebnissen zufolge hängt die Schwere der Krankheit davon ab, wo die Aminosäuren, die von der Variante betroffen sind, liegen. Wenn die Aminosäuren tief im Inneren des Proteins sind, dann scheint der Krankheitsverlauf schwerer, als wenn sie an der Proteinoberfläche liegen. Hätte man sich vielleicht denken können. Wie die Autoren Schwere der Krankheit definieren bleibt etwas unklar. Man wird sehen, ob das auch für andere Patientengruppen gilt. Veröffentlichungen aus China sind dabei natürlich wertvoll nicht zuletzt im Hinblick auf die erwartbar hohe Zahl an Patienten.

[PMID:38294974](#)

[Bremova-Ertl et al. Trial of N-Acetyl-L-Leucine in Niemann-Pick Disease Type C](#)

Bremova-Ertl und Kollegen stellen die Ergebnisse einer von der Firma IntraBio gesponsorten klinischen Phase 3 Studie vor zur Wirkung von N-Azetyl-L-Leuzin (NALL). Die Studie war Plazebo-kontrolliert, doppelblind (niemand wusste, wer was bekommt), und überkreuzt (*crossover*). Letzteres heisst, dass zur Halbzeit die Behandlung gewechselt wurde, also von NALL auf Plazebo oder umgekehrt. Insgesamt haben 59 Patienten für jeweils 3 Monate NALL und Plazebo bekommen. Als klinische Endpunkte (also relevante Messgrössen) wurden verschiedene neurologische Symptome erfasst. Das Hauptaugenmerk lag auf dem sogenannte

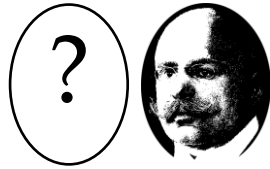


SARA score, der bekanntlich acht verschiedene Tests zusammenrechnet. Für die USA musste eine veränderte Version des SARA verwendet werden. Nun, das Ergebnis ist relativ schnell erzählt. Während der Einnahme von NALL hat sich der Zustand der Patienten gemessen am SARA Score etwas verbessert, so um -1,97 Punkte (die Skala geht von 0 = gut bis 40 = miserabel). Mit Plazebo veränderte er sich um -0,6 Punkte. Jenen Patienten, die von NALL auf Plazebo wechselten, ging's wieder etwas schlechter. Diese Mittelwerte sagen natürlich nix über die Wirkung bei einzelnen Patienten. Dafür bräuchte man die anonymisierten Werte einzelner Probanden. Behandlungs-bedingte Nebenwirkungen gab es keine. Die Wirkung von NALL basiert eventuell auf einer verbesserten Energieversorgung der Zellen (siehe , Digest Nummer 4), daher kann man das Medikament eventuell als flankierende Massnahme betrachten. Studien mit mehr Patienten und längerer Behandlungsdauer werden sicher folgen. Es bleibt spannend!

[PMID:38131307](#)

[van Gool et al. Characterization of central manifestations in patients with Niemann-Pick disease type C](#)

Noch einmal zurück zum Thema Biomarker. Eine Studie der Harvard Medical School in USA untersuchte neurologische Symptome bei erwachsenen NPC Patienten. Man mag einwenden "Na und, das haben schon viele!". Nun, hier wurden (fast) alle Register gezogen. Acht NPC Patienten und ebensoviele gesunde Patienten wurden einer ganzen Batterie von Tests unterzogen, darunter Feinmotorik, Sprache, kognitive Fähigkeit. Zusätzlich wurden die Gehirne aller Probanden mit struktureller und funktioneller Magnetresonanz-Tomographie untersucht, und Biomarker im Blut erfasst. Diese Messungen geben ein umfassendes Bild: sie bringen strukturelle und funktionelle Defekte in verschiedenen Hirnregionen und deren Verbindungen zusammen mit neurologischen Symptomen, aber auch mit klassischen Biomarkern wie den Oxysterolen. Wie so oft ist die Zahl der Patienten noch niedrig, weitere Untersuchungen sollen folgen. Jedenfalls gibt die Studie einen Vorgeschmack auf künftige neurologische Biomarker. Sie zeigen, welche Hirnregion wann wie von der Krankheit betroffen wird. Sie sagen voraus, welche Symptome wann auftauchen und sich wie entwickeln. Und sie helfen zu beurteilen, wie sich neue Therapien auf Hirnregionen auswirken. Ok, ok, ein Traum!



Patienten (ASMD)

[PMID:38042851](#) [Wasserstein et al. Continued improvement in disease manifestations of acid sphingomyelinase deficiency for adults with up to 2 years of olipudase alfa treatment: open-label extension of the ASCEND trial](#)

Der Artikel von Wasserstein und Kollegen ist schnell zusammengefasst, es geht um den Stand der Dinge in der Olipudase Alfa (Xenpozyme) Studie (ASCEND). Die eine Hälfte der 36 Patienten erhält nun seit zwei Jahren Olipudase, die andere erhielt zunächst das Placebo und seit einem Jahr Olipudase. Es gibt nur Positives zu berichten. Sämtliche Werte (Leber-, Milz-Grösse, Lungenfunktion etc.) haben sich verbessert bei den Patienten mit ein- und zweijähriger Behandlung. Kurz und gut: Je länger die Behandlung, desto besser der Patient.

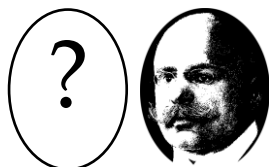
[PMID:38148059](#) [Huang et al. The Long-term Lung and Respiratory Outcomes of Acid Sphingomyelinase Deficiency: A 10- and 20-year Follow-up Study](#)

Hier eine neue retrospektive (Akten-!) Studie zu Atemwegsproblemen bei ASMD mit knapp 9000 Patienten über 20 Jahre hinweg (2000-2020). Die Aussage ist klar: die Atemwegsprobleme nehmen stetig zu, Risikofaktoren sind Alter, männliches Geschlecht und Zugehörigkeit zu ethnischen Minderheiten. Interessant ist, dass die Studie von taiwanesischen Kollegen stammt, die sich einen Datensatz von amerikanischen Patienten angeschaut haben. Letzterer kommt hinwiederum von einer Firma namens TriNetX. Diese hat ab 2015 damit begonnen, Daten von Gesundheitsorganisationen weltweit zu sammeln und diese dann kostenpflichtig anzubieten. Kunden sind die Pharmaindustrie und CROs, sogenannte *contract research organisations*. Letztere sind wenig bekannte, aber oft entscheidende Firmen; quasi wie die Wiesel, die klinische Studien für Elefanten managen.

[PMID:38303068](#) [Raebel et al. Real-life impacts of olipudase alfa: The experience of patients and families taking an enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase deficiency](#)

[PMID:38409492](#) [Matza et al. Assessment of health state utilities associated with adult and pediatric acid sphingomyelinase deficiency \(ASMD\)](#)

Weiter geht's mit Studien, die eigentlich nix mit biologischen sondern mit sozio-ökonomischen Aspekten zu tun haben – ein Traum, auch mal diesen Ausdruck im Digest zu benutzen. Raebel und Kollegen sollten im Auftrag von Niemann-Pick Organisationen mittels Fragebögen und Interviews herausfinden, wie sich die Olipudase Alfa auf die Patienten und ihre Pflegepersonen, also meist die

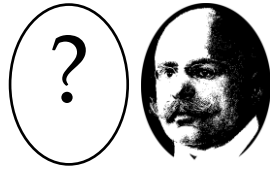


Angehörigen, auswirkt. Die Erhebung und Auswertung der Daten von insgesamt 10 Teilnehmern wurde von einer Firma erledigt (Rare Disease Research Partners). Das Ergebnis ist schnell zusammengefasst. Die Befragten sind sich einig, dass die Behandlung die Lebensqualität der Patienten sowie der Angehörigen verbessert, einige sprachen sogar von einer Normalisierung des Lebens. Einige sagen aber auch, dass weitere Ansätze notwendig sind, um die neurologischen Symptome zu bekämpfen. Auch wird gefordert, dass alle Patienten Zugang zur Behandlung erhalten sollen.

Die von Sanofi gesponsorte Studie von Matza et al. ist ein *highlight*, insofern als sie den Ausruf "Wieder was gelernt!" rechtfertigt. Hier geht's um die sogenannte *health state utility* oder *vignette*. Wenn ich's recht verstanden hab, dann ist das so was wie der Gesundheitszustandsnutzen mit Zahlen dran. Es geht um Kosten-Nutzen Rechnungen im Gesundheitssystem, und darüber hinaus in den Wirtschaftswissenschaften, ein wichtiges Thema. Ein Stichwort für Eingeweihte: EQ-5D-Y. Bekanntlich braucht's für Rechnungen Zahlen selbst im Tauschhandel "Zwei Pferde für einen Doktoranden plus eine gekühlte Tisch-Zentrifuge!" Und dann stellt sich die Frage, wie man nun einen Gesundheitszustand und dessen Änderung in Zahlen fasst. Von da kommt man dann zu Fragebögen, Zahlen, und zu diesem Artikel. Der Rest sei Schweigen, denn das übersteigt meine Kompetenz. Schuster bleib bei Deinen Leisten!

[PMID:38188692](#) [Pullikotil-Jacob et al. Survival of patients with chronic acid sphingomyelinase deficiency \(ASMD\) in the United States: A retrospective chart review study](#)
[PMID:38469089](#) [Doerr et al. Diagnostic odyssey for patients with acid sphingomyelinase deficiency \(ASMD\): Exploring the potential indicators of diagnosis using quantitative and qualitative data](#)

Und noch zwei von Sanofi gesponsorte Wiesel-Studien, die auch unter dem Aspekt Marktanalyse zu sehen sind. Pullikotil-Jacob und Kollegen haben die Krankenakten von insgesamt 110 ASMD Patienten durchforstet, getrennt nach chronisch viszeral (Typ B; 69 Patienten), chronisch neuroviszeral (Typ A/B; 9 Patienten) und "nicht Typ A" (32 Patienten). Die Daten umfassen die Jahre 1990 bis 2021. Es ging um die Sterblichkeit, natürlich ohne Behandlung mit Olipudase Alfa. Während der Studie verstarben 38 der 110 Patienten, fast drei Viertel davon, also 75%, waren jünger als 18. Bei der überwiegenden Zahl (87%) war die Todesursache "unbekannt". Die mittlere Lebenserwartung der ASMD Patienten wurde auf 37 Jahre geschätzt, während sie bei der Gesamtbevölkerung bei 79 Jahren liegt, hier wurde nicht nach Geschlecht getrennt. Nicht überraschend betreffen die häufigsten Beschwerden



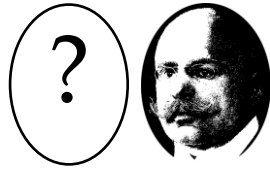
Lunge und Leber. Einige Ergebnisse weichen etwas von denen früherer Studien ab, das liegt unter anderem an unterschiedlichen Patientenkohorten, aber auch an der Qualität der Krankenakten.

In der Studie von Doerr und Kollegen geht's um die Diagnose von ASMD: wie lange dauert es, bis man endlich die richtige erhält, und welche Erfahrungen machen Patienten, ihre Angehörigen, aber auch die behandelnden Ärzte. Dazu führten beauftragte Firmen Interviews mit 12 Ärzten und 28 Patienten und Angehörigen aus verschiedenen Ländern. Für eine quantitative Analyse (Zahlen!) wurden 193 Krankenakten ausgewertet, und alle möglichen Aspekte beleuchtet, getrennt nach Alter der Patienten. Die Ergebnisse ahnt man schon, es dauert zwischen 0 (Oha!) bis 10 (Oha2!) Jahren bis endlich eine Diagnose eintrudelt. Die häufigsten Beschwerden oder Symptome, die einen ersten Arztbesuch veranlassten, waren Leber- oder Milzvergrößerung, Atembeschwerden, Blutungen, Müdigkeit, Wachstumsverzögerung. Nur 15% der Patienten bekamen gleich zu Anfang die korrekte Diagnose, die anderen wurden falsch diagnostiziert, mit chronische Leber- und Lungenfunktionsstörungen, NPC, Blutkrebs oder Gaucher Krankheit etc.

Tiermodelle (NPC)

[Eberwein et al. Glycosphingolipids are linked to elevated neurotransmission and neurodegeneration in a *Drosophila* model of Niemann Pick type C](#)
[PMID:37815467](#)

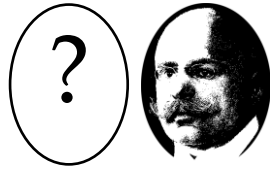
Altes Modell, neue Studie, und Biologie! Es geht um die Frage, ob neben Cholesterin auch andere Fettstoffe zur Schädigung von Nervenzellen durch NPC1 Fehlfunktion beitragen. Das Modell: Fruchtfliegen. Dazu ein kleiner Exkurs: Die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* ist ein wichtiges Tiermodell der biologischen Forschung. Vielen von uns sind Tierchen dieser Gattung schon in der eigenen Wohnung begegnet, sobald überreifes Obst irgendwo herumliegt. Meist enden derlei Begegnungen tödlich – für die Fliegen. Für die grosse Zuneigung, die manche Biologen der Fruchtfliege entgegenbringen, gibt es gute Gründe: Fliegen sind ab Zeugung binnen weniger als zwei Wochen fix und fertig, die gerne untersuchten Larven sind schon nach wenigen Tagen nutzbar. Seit Thomas Morgans Entdeckung ihrer Riesenchromosomen wurde ein ausgefuchstes Instrumentarium entwickelt. Es erlaubt, praktisch jedes Gen in jedem Zelltyp der Fliege zu manipulieren. Schliesslich sind Fruchtfliegen überaus fortpflanzungsfreudig, platzsparend (Fensterbrett), und billig im Unterhalt (faules Obst!). Ausserdem gilt: Insekten können – soweit bekannt, es gibt Millionen von Arten! – Cholesterin nicht selbst herstellen, sie müssen es über die Nahrung aufnehmen. Insekten nutzen acht (!) Versionen von NPC2, sowie zwei Versionen von NPC1, genannt NPC1a und NPC1b, wobei letztere eher im Darm der Tiere zu finden ist. Fruchtfliegen, denen NPC1a



fehlt, wurden bereits seit 2006 untersucht. Die Broadie Truppe hat 2008 Pionierarbeit in Sachen neuronale Schäden geleistet, seither wurde es etwas still um das Thema. Die neue Arbeit zeigt, dass die Eliminierung von NPC1a in Fliegenlarven die Übertragung an den sogenannten neuromuskulären Verbindungen erhöht. Über diese speziellen Synapsen kontrollieren Nervenzellen die Bewegung der Muskeln, damit die Larve kriechen kann. Die Autoren zeigen ferner, dass das Fehlen von NPC1a das Absterben von bestimmten Nervenzellen erhöht. Ähnliche Änderungen traten auf, wenn den Fliegen Proteine fehlten, welche bestimmte Glykosphingolipide (kurz GSL) herstellen. Letzere bilden eine grosse und überaus komplexe Klasse von Fettstoffen. Insekten besitzen auch welche, aber andere als Menschen. Zur Erinnerung: Miglustat hemmt die Bildung der GSL. In der NPC1a-freien Fliege verhinderte es die Erhöhung der synaptischen Übertragung, aber nicht das Nervenzell-Sterben. Natürlich stellt sich die Frage, inwieweit die Ergebnisse von der Fliege auf den Menschen übertragbar sind. Es kommt wohl auf den biologischen Vorgang an.

[PMID:37999680](#) [Nguyen et al. Comparative Hippocampal Proteome and Phosphoproteome in a Niemann-Pick, Type C1 Mouse Model Reveal Insights into Disease Mechanisms](#)

Proteomics ist nun das Stichwort. Zur Erinnerung: damit bezeichnet man die Erfassung möglichst aller in einer biologischen Probe enthaltenen Proteine mithilfe der sogenannten Massenspektrometrie. Das Ziel ist oft, Unterschiede im Proteinbestand von gesunden und kranken Zellen, Geweben oder Körperflüssigkeiten zu finden. Damit könnte man dann Biomarker identifizieren oder verstehen, wie und warum Zellen kaputt gehen durch Fehlfunktion von NPC1 oder NPC2. Es gibt bereits derlei Studien in Bezug auf NPC (s. Ausgabe 8). Die Cologne Truppe hat sich nun einen berühmten Teil des Gehirns vorgenommen, den sogenannten Hippocampus, so benannt, weil er anatomisch dem Schwanz eines Seepferdchens ähnelt. Diese Hirnregion ist sicher eine der meist-untersuchten, nicht zuletzt weil sie bei Lernen und Gedächtnisbildung beteiligt ist. Zahlen gefällig? In PubMed befassen sich 192.099 Artikel direkt damit, und "nur" 116.883 mit dem Kleinhirn. Im Zusammenhang mit Niemann-Pick kommen wir übrigens auf 289 Artikel für's Kleinhirn und nur 72 für den Hippocampus. Es besteht also Nachholbedarf. Die Autoren zeigen Veränderungen am Proteinmuster im Hippocampus von drei Wochen alten NPC1-defizienten Mäusen, also bevor neurologische Symptome auftreten. Insgesamt wurden 48 Proteinänderungen entdeckt – es gibt natürlich sehr viel mehr die unentdeckt blieben! Neben alten Bekannten, die schon in früheren Studien am Kleinhirn auftauchten, gibt es einige Neuzugänge, darunter Komponenten, die für den Transport von Stoffen innerhalb



der Zelle sowie für deren Freisetzung aus der Zelle zuständig sind. Auch fanden die Autoren Veränderungen im Phosphorylierungsmuster von Proteinen, das deren Stabilität und Funktion beeinflussen. Hier gab es Hinweise auf zwei interessante Komponenten, welche die synaptische Übertragung vermitteln beziehungsweise regulieren (für Experten: NMDA Rezeptor sowie CamKinase II). Bei derlei Experimenten wird nun das ganze Gewebe untersucht, daher gilt es herauszufinden, welches Protein sich in welchen Zellen verändert. Für manche Proteine ist das relativ klar, für andere nicht. Also weitermachen!

[PMID:38254990](#) [Tolan et al. Differential Interferon Signaling Regulation and Oxidative Stress Responses in the Cerebral Cortex and Cerebellum Could Account for the Spatiotemporal Pattern of Neurodegeneration in Niemann–Pick Disease Type C](#)

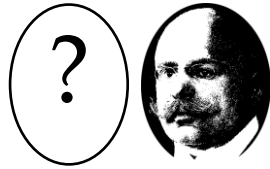
Wir bleiben beim Thema "omics", schalten aber einen Gang zurück. Die Soriano Truppe aus Kalifornien hat nicht das Proteom, sondern das Transkriptom untersucht. Das betrifft also nicht die Proteine, sondern die Baupläne, Transkripte oder Boten RNS. Ähnlich wie das "Proteom" zeigt das "Transkriptom" krankheitsbedingte Veränderungen in Zellen. Dabei sind die Boten RNS leichter zu bestimmen als Proteine, da chemisch weniger komplex. Die Autoren verglichen das Transkript-Muster im Cortex und Kleinhirn von NPC1-defiziente Mäusen (die gleichen, welche auch Cologna untersuchte), und fanden einige Unterschiede in der Genexpression von Interferon und anderen Entzündungs-relevanten Stoffen. Leider fehlt hier eine Überprüfung der Veränderungen auf Transkript- oder Proteinniveau durch unabhängige Experimente, die eigentlich Standard sein sollte. Man weiss also nicht so recht, was sich da wirklich ändert.

[PMID:38087834](#) [Guan et al. Npc1 gene mutation abnormally activates the classical Wnt signalling pathway in mouse kidneys and promotes renal fibrosis](#)

Nur kurz: Kollegen aus China finden pathologische Veränderungen im Nierengewebe von acht Wochen alten NPC1-defizienten Mäusen. Inwieweit diese sich auf die Nierenfunktion auswirken ist unklar.

[PMID:38253667](#) [Wang et al. Innate immune sensing of lysosomal dysfunction drives multiple lysosomal storage disorders](#)

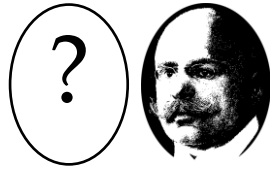
Nun zu fetter Beute, eine Studie publiziert in einer der NATURE Zeitschriften! Es geht um die Frage aller Fragen, nämlich wie und warum Nervenzellen bei lysosomalen Speicherkrankheiten kaputt gehen. Diese Studie bestätigt in Teilen eine frühere, welche Aktivierung des sogenannten STING Signals als Sündenbock



identifiziert (s. Digest Nummer 5), allerdings mit einigen Abweichungen. In der neuen Arbeit geht's hauptsächlich um die Sandhoffsche Krankheit, aber es gibt auch einige Daten zu NPC und anderen lysosomalen Speicherkrankheiten. Die wichtigste Aussage ist schnell erzählt: Gemäss den Autoren, einer Gruppe aus China, die eine Vielzahl an Experimenten durchgeführt hat, geht die Meldekette so: Fehlfunktion der Lysosomen führt zu einer Anhäufung von doppelsträngiger DNS (engl. DNA), also Reste vom Erbgutfaden im Zellinneren, dem sogenannten Zytosol. Die DNS soll aus kaputten und vom Lysosom nicht abgebauten Mitochondrien stammen, diese tragen ihr eigenes Erbgut mit sich herum. Diese DNS wird dann von einer eigens dafür zuständigen Aufklärungspatrouille erkannt. Warum gibt's die? Nun, DNS gehört in den Zellkern und hat im Zellinneren absolut nix zu suchen. Wenn dann doch mal Schnipsel dort auftauchen, so gilt Alarmstufe Rot: Bakterien- oder Viren-Infektion! Also gibt's dafür einen Abwehrmechanismus, der heisst cGAS-STING (die Abkürzung für ein langen Namen, er sei hier erspart). Dessen Aktivierung hinwiederum löst eine Entzündungsreaktion aus, die Nervenzellen eventuell killt. Wenn das alles stimmt, und man mal kurz nachdenkt – ommmmmmmm – dann hat der Zelltod also nix mit der Anhäufung von Fettstoffen (Cholesterin, Glykosphingo-wasauchimmer) zu tun, sondern mit der Anhäufung von DNS aus kaputten Mitochondrien. Das könnte durchaus Sinn machen. Warum vor allem in Nervenzellen? Nun, weil die eventuell einen hohen Verschleiss an Mitochondrien haben, und sich nicht mehr teilen und damit die Anhäufung mindern können, anders als die allseits beliebten Fibroblasten. Die Autoren schlagen einen zugegeben etwas futuristisch-riskanten therapeutischen Ansatz vor, nämlich die Einschleusung von DNase in die Zellen. DNase ist tatsächlich ein Enzym, das DNS schreddert, und zwar bis auf den letzten Basenpaarkrömel. Wie so oft wird's der Pfad nicht allein sein, aber er könnte zur Neuro-Misere beitragen. Es bleibt also spannend!

[PMID:38142760](#) [Nunes et al. Cholesterol redistribution triggered by CYP46A1 gene therapy improves major hallmarks of Niemann-Pick type C disease but is not sufficient to halt neurodegeneration](#)

Wir kommen zu einem neuen Therapieansatz und gemischten Gefühlen. Die neuen Daten weichen etwas ab von den Ergebnissen einer früheren Studie. Der Ansatz basiert wie so oft auf einem Enzym, dem sogenannten Cyp46. Dieses Enzym hängt eine Hydroxy- (OH) Gruppe an das 24te Kohlenstoffatom von Cholesterin, was sich dann 24S-Hydroxycholesterin schimpft. Diese Reaktion ist eine Art Überdruckventil. Das Enzym wird ausschliesslich im Hirn von Nervenzellen gebildet, denen es wohl hilft, überflüssiges Cholesterin loszuwerden. Durch die zusätzliche OH Gruppe wird Cholesterin wasserlöslicher. Es kommt irgendwie aus den Nervenzellen raus, gelangt über die Bluthirnschranke in's Blut, und wird dann als Gallstoff eliminiert.

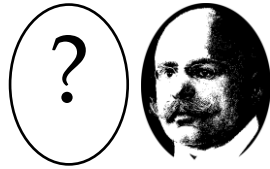


Übrigens wurde dieser faszinierende Aspekt des Cholesterin-Stoffwechsels im Gehirn erst in den letzten 10 Jahren aufgedeckt. Zurück zu NPC: die Idee war nun, die Aktivität der Cyp46 in Nervenzellen zu erhöhen, um die Anhäufung von Cholesterin abzubauen. Warum nicht! Eine frühere Studie der Ledesma Truppe zeigte, dass pharmakologische Aktivierung des Enzyms mit einem Medikament namens Efavirenz die Lebensdauer von NPC Mäusen verlängert und die neurologischen Symptome abschwächt. Die neue Studie nutzte ein anderes Mausmodell (das mit der I1061T Variante von NPC1) und einen anderen Ansatz, um Cyp46 Aktivität zu erhöhen. Hier wurde ein Gen mithilfe eines Virus in Zellen gebracht. Die Ergebnisse zeigen, dass dieser Ansatz durchaus die Anhäufung von Cholesterin in Nervenzellen verringert. Ebenso wurde die Leber verkleinert sowie der allmähliche Gewichtsverlust der NPC Mäuse abgeschwächt, letzteres allerdings nur in weiblichen und nicht in den männlichen Tieren. Messungen von allerlei Proteinen, die am Cholesterinstoffwechsel sowie bei Entzündungsreaktionen beteiligt sind, zeigten ein gemischtes Bild. Die Cyp46 Überexpression verhinderte aber nicht das Absterben von Nervenzellen im Kleinhirn, und sie verbesserte auch nicht die motorischen Funktionen der kranken Mäuse. Die unterschiedlichen Ergebnisse der neuen und früheren Studie können natürlich durch die verschiedenen Mausmodelle und die unterschiedliche Ansätze der Cyp46 Aktivierung zustande kommen. Das letzte Wort ist hier noch nicht gesprochen.

Tiermodelle (ASMD)

[PMID:37992718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37992718/) [Tsarouhas et al. A surfactant lipid layer of endosomal membranes facilitates airway gas filling in Drosophila](#)

Wir kommen zurück zur Fruchtfliege, diesmal im Zusammenhang mit ASMD. Mensch und Fliege müssen atmen. Menschen haben eine Lunge, Fliegen ein Tracheensystem. Nun stellen sich prinzipielle Fragen, nämlich wie bei der Geburt beziehungsweise beim Schlüpfen der Larven die Flüssigkeit rausgeht, so dass Mensch und Fliege den ersten Atemzug machen können. Ebenso wichtig: wie sind die Röhren innen ausgekleidet, damit der Gas-Austausch funktioniert. Beim Menschen heisst hier das englische Stichwort "Surfactant". Die Gruppe zeigt, dass ASM tatsächlich ein wichtiger Bestandteile dieser Innenverkleidung der Tracheen ist. Fehlt die ASM, dann bilden sich dort Blasen, Flüssigkeit sammelt sich an, und es kommt keine Luft rein. Sprich, die Fliegen können nicht schnaufen. Die ASM hilft wohl bei der Auskleidung der Röhren mit einer dünnen Schicht aus Fetten und Proteinen. Ob und wie ASM die Innenauskleidung der menschlichen Lunge beeinflusst, bleibt Baustelle.

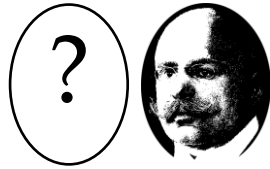


[PMID:37889874](#) [Antmann-Passig et al. Nanoreporter Identifies Lysosomal Storage Disease Lipid Accumulation Intracranially](#)

Es geht weiter mit einem neuen Ansatz, um die Anhäufung von Sphingomyelin (oder anderen Fettstoffen) in Zellen und Geweben sichtbar zu machen. Als Werkzeug dient eine Art von Nano-Cannelloni. Offiziell heisst das Material single-wall carbon-nanotubes oder auf deutsch Einzelwand-Kohlenstoff-Nanoröhren. Die Röhren sind in der Tat winzig, ungefähr ein Millionstel Millimeter im Durchmesser – da hilft auch die Lesebrille nix. Dieses künstliche Material ist sehr *en vogue*, es gibt viele mögliche Anwendungen. Die Dinger senden nach Anregung Licht aus in einem bestimmten für uns nicht sichtbaren Bereich des elektromagnetischen Spektrums (near infrared). Daher will man sie als optische Biosensoren verwenden, Stichwort Nanoreporter. Die überschaubare Arbeit zeigt, dass eine bestimmte Version dieser Nanoröhren Fettstoffe wie beispielsweise Sphingomyelin bindet. Dadurch ändern sich deren optische Eigenschaften. Kann man sie für den Nachweis der pathologischen Sphingomyelin-Anhäufung in Zell- und Tiermodell für ASMD nutzen? Die Antwort erinnert an Radio Eriwan (falls sich noch jemand daran erinnert): im Prinzip ja, aber. In Zellen funktioniert das. Im lebenden Tier noch nicht, die Experimente an einer ASMD Maus zeigen die Nanoröhren in der Nähe der Stelle, wo sie ins Hirn gespritzt wurden. Mehr aber auch nicht. Man wird sehen, wohin diese Reise geht.

[PMID:37956788](#) [Taha et al. Neurons regulate the esterification of bioactive lipid mediators in the brain of acid sphingomyelinase deficient mice](#)

Weiter geht's mit Fett! Fett, denkt man immer, sei nur Baustoff und Energielieferant gespeichert in diversen Ablagerungen. Denkste! Es gibt auch Fettstoffe mit Signalfunktion, die bestimmte Vorgänge an- und abschalten. Ein Beispiel ist Prostaglandin, das Entzündungsvorgänge steuert. Dessen Herstellung aus Arachidonsäure wird durch Aspirin gehemmt. Soweit so gut, es gibt allerdings sehr viele dieser fetten Schalter, manche sind erst seit einigen Jahren bekannt. Die Kollegen aus Spanien und Kalifornien zeigen mithilfe biochemischer Analyseverfahren, dass Mangel an ASM die Art und Menge dieser Signalstoffe verändert beispielsweise im Kleinhirn und in kultivierten Nervenzellen von Mäusen. Ausserdem fanden sie Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Tieren. Inwieweit diese Signalstoffe den Krankheitsverlauf der ASMD beeinflussen oder als mögliche Angriffsziele für Therapien darstellen, muss weiter untersucht werden.



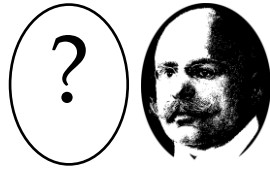
Zell-basierte Modelle (NPC)

[PMID:37958627](#) [Mioshi et al. Global Proteomics for Identifying the Alteration Pathway of Niemann-Pick Disease Type C Using Hepatic Cell Models](#)

Schon wieder *proteomics*, diesmal mit Zellen: Japanische Kollegen haben genetisch das NPC1 Gen in Lebertumorzellen ausgeschaltet und die Proteinmuster verglichen. Sie fanden, wie zu erwarten, allerlei Unterschiede, aber was ist relevant, und was ist nur Beifang. Die Autoren heben die sogenannte Ferroptose hervor, quasi der eiserne Tod. Diese Form des Zelltods wurde erst 2012 entdeckt, und ist seither schwer *en vogue*. Eine komplexe Geschichte, die durch ein Ungleichgewicht von Oxidations- und Antioxidationsprozessen in der Zelle ausgelöst wird. Stichwort: rostendes Fett genauer Lipidperoxoation. Dieser Prozess mag bei NPC eine Rolle spielen, die Frage ist, wann wie in welcher Zelle des Körpers. Man wird das in "echten Zellen" untersuchen müssen.

[PMID:37908116](#) [Egebjerg et al. Automated quantification of vacuole fusion and lipophagy in *Saccharomyces cerevisiae* from fluorescence and cryo-soft X-ray microscopy data using deep learning](#)

Jetzt geht's um's Fett fressen. Damit hat ja jeder so seine schönen wie folgenreichen Erfahrungen. Viele Zellen des Körpers tun das berufsmässig, wenn sie Fettstoffe aus den Reservespeichern herausholen und dem zellulären Stoffwechsel zuführen als Bau-, Boten- oder Brennstoff. Die NPC1 und NPC2 Proteine sind dabei direkt und indirekt beteiligt, denn das Recycling der Fettstoffe inklusive Cholesterin findet im endosomalen-lysosomalen System statt. Die Wüstner Truppe nahm Hefezellen als Modell und widmete sich der überaus wichtigen Frage, wie man eigentlich dieses Fettfressen, also die Lipophagie, untersuchen kann. Im Zentrum standen dabei die sogenannten Fetttröpfchen, also Speicherorgane, sowie die Vakuole. Letztere übt im Grunde ähnliche Funktionen aus wie das Lysosom tierischer Zellen. Die Analyse dieser Strukturen war lange Zeit ein mühsames Geschäft. Irgendeine Labormagd oder irgendein Laborknecht musste alle Vakuolen und Lipidtröpfchen auf Bildern anschauen und ausmessen. Die neue Arbeit zeigt, dass derlei auch eine künstliche Intelligenz erledigen kann. Hier sei noch erwähnt: die Autoren nutzten auch ein cooles Mikroskop. Dazu ein kleiner Ausflug: Um was zu sehen, braucht's Licht, also elektromagnetische Strahlung. Der Mensch sieht im Bereich von 400 bis 800 nm, darüber wird's warm (Infrarot), darunter wird's gefährlich, Ultraviolett, Sonnenbrand. Noch weiter "unten" im Spektrum kommt dann irgendwann die Röntgenstrahlung. Die "weiche" Version, in einem Bereich so um die 1 bis 10 Nanometer, kann man dazu nutzen, Zellen abzubilden. Da gilt der alte Satz, je kleiner die Wellenlänge, desto kleiner die Struktur, die man erkennen kann. Mit der



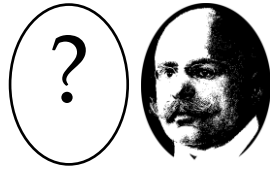
Weichröntgenstrahlungsmikroskopie kommt man auflösungsmässig in den Nanometerbereich ganz ohne Elektronenmikroskop. Man braucht dafür halt nur ein Synchrotron von der Grösse eines etwas aufgeblähten Kolosseums (240 m Durchmesser) und natürlich ein Mikroskop, da wo die Strahlung rauskommt. Die Technik ist faszierend, aber nur an wenigen Orten weltweit verfügbar.

[PMID:37890669](#) [Zhao et al. TMEM241 is a UDP-N-acetylglucosamine transporter required for M6P modification of NPC2 and cholesterol transport](#)

Es geht weiter mit einer Arbeit chinesischer Kollegen, die an Versteck-mich/Fang mich erinnert, und an einen klaren Fall von "Wer hätte das gedacht!". Es beginnt mit einem mittlerweile altbekannten und sehr beliebten, weil sehr fruchtbaren Experiment, einem genetischen *screen*, also der Suche nach Komponenten, welche den Cholesteringehalt der Zellen regulieren. Die Kollegen haben einen solchen *screen* in den mittlerweile weltberühmten HeLa Zellen durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine uralte Tumorzell-Linie, die in Laboren weltweit benutzt wird – nur so viel, sonst ufert's aus! Der *screen* sollte Proteine entdecken, welche den Cholesteringehalt der Plasmamembran, welche ja Zellen umhüllt, regeln. Kurz und gut, die Autoren fanden ein Protein mit dem kryptischen Namen TMEM241, das allerdings sehr gut versteckt war. Es werkelt eigentlich im sogenannten Golgi-Apparat. In dieser zellulären Werkstatt werden Proteine für die Reise an ihren Bestimmungsort vorbereitet – eine sehr komplexe Angelegenheit. TMEM241 stellt ein Zuckermolekül zur Verfügung, welches für eine dieser Proteinveränderungen notwendig ist. Für Experten, es transportiert UDP-N-acetylglucosamin. Fehlt TMEM241, dann passiert dasselbe wie bei NPC: Cholesterin häuft sich im endosomalen-lysosomalen System an und gelangt nicht an die Plasmamembran. Warum? Detektivarbeit: weil NPC2 nicht mehr zu seinem Einsatzort im Lysosom kommen kann. Das ist ungefähr so als würde jemand die Gummiherstellung für die speziellen Reifen vom NPC2 Taxi sabotieren. Darauf muss man erstmal kommen!

[PMID:38302739](#) [Wheeler et al. Mitochondrial dysfunction in NPC1-deficiency is not rescued by drugs targeting the glucosylceramidase GBA2 and the cholesterol-binding proteins TSPO and StARD1](#)

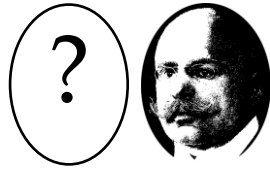
Eine neue Folge aus der allbekannten Serie "Sag's mir, auch wenn's weh tut!". Es geht um mögliche Therapieansätze für NPC, die aber nicht funktioniert haben, zumindest im berühmt-berüchtigten Fibroblasten-Modell. Basierend auf früheren Arbeiten nahmen die Autoren drei Zielproteine auf's Korn, ein Protein namens Glukozerebrosidase, genauer GBA2. Es spaltet Glukozerebrosid, einen Fettstoff, und



wird auch von Miglustat gehemmt wird. Ferner zwei Proteine namens STARD1 und TSPO, die in den Mitochondrien werkeln. STARD1 importiert wohl Cholesterin, beim anderen weiss man nicht so recht, was es macht – irgendwas mit Cholesterin. Die Frage war, ob Stoffe, die diese Proteine hemmen, die Energieversorgung von Patientenfibroblasten verbessern. Die Antwort ist "Nein". Bleibt die Frage, was Experimente an Fibroblasten darüber aussagen, was Hemmstoffe in anderen Zelltypen anrichten. Jedenfalls Dank an die Autoren, dass sie ihre negativen Ergebnisse veröffentlicht haben, auch wenn's weh tut.

[PMID:38171214](#) [Barreda et al. Target lysis by cholesterol extraction is a rate limiting step in the resolution of phagolysosomes](#)

Jetzt noch ein Artikel zum Thema "Fressen und Gefressen werden". Tatsächlich fällt im menschlichen Körper tagtäglich Zellschrott an, weil Zellen kaputt gehen, weil sie altern, oder weil sie sonstwie sterben. An manchen Tagen hat man das Gefühl, es gehe mehr kaputt als an anderen. Jedenfalls werden wohl täglich circa 0,4% der Zellen eines erwachsenen Menschen entfernt. Dieser Vorgang ist normal und notwendig – ähnlich wie die regelmässige Leerung der Müllereimer oder das Aufräumen der Werkstatt. Die Aufgabe wird von spezialisierten Zellen übernommen, den sogenannten Makrophagen, auch gerne etwas uncharmant Fresszellen genannt. Im Gehirn sind es die Mikrogliazellen. Die Zellfresserei heisst auf fachchinesisch Phagozytose. Dabei wird der Zellschrott vom Makrophagen quasi einverleibt und dann binnen Stunden verdaut. Die vorliegende Studie von Kollegen aus Kanada zeigt mit allerlei Experimenten an Zellkulturen, dass diese Verdauung nur voranschreiten kann, nachdem Cholesterin mithilfe von NPC2 und NPC1 aus der Membran des Zellschrotts entfernt wurde. Dadurch wird die Membran löchrig und die lysosomalen Verdauungsenzyme können die Zell-Leichen dann von innen quasi auflösen. Obwohl von den Autoren nicht gezeigt könnte dies auch für die Autophagie gelten und erklären, warum dieser Prozess bei NPC nicht mehr funktioniert. Dabei verwerten ja Zellen ihren eigenen internen Schrott, wie beispielsweise ausgelutschte Mitochondrien. Auch hier muss eventuell das Cholesterin aus der umhüllenden Membran entfernt werden, damit diese Zell-interne Wiederverwertung fortschreiten kann. Bei NPC geht das nicht mehr, Zellschrott akkumuliert und vergiftet die Zellen. Soweit die Idee.



Vermischtes

[PMID:37923183](#) [Zhu et al. Transcriptomic analysis following polystyrene nanoplastic stress in the Pacific white shrimp, *Litopenaeus vannamei*](#)

Neues für Aquarianer und – wie schon so oft – Liebhaber von Meeresfrüchten. Es geht um die Weißfußgarnele, auch genannt *white tiger shrimp* oder vornehm *Litopenaeus vannamei*, und um Mikroplastik. Beide, die Garnele und der Müll tummeln sich ja bekanntlich in den Weltmeeren, erstere schon seit Urzeiten, letzterer erst seit neuem. Die chinesischen Kollegen finden, dass diese Nanopartikel den Fett-Stoffwechsel der Garnele durcheinander bringen, indem sie beispielsweise die Herstellung von verschiedenen Bestandteilen des Lysosoms, darunter auch die ASM, erhöhen.