

Pfriegeer's Digest Niemann-Pick Typ A-C

Zusammenfassungen neuester Forschungsergebnisse zu Niemann-Pick Krankheiten, saure Sphingomyelinase-Mangel (ASMD) und Niemann-Pick Typ C (NPC), 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, Straßburg, Frankreich

Liebe Leserin, lieber Leser,

willkommen zur **elften** Ausgabe von Pfriegeer's Digest. Sie umfasst den Zeitraum vom 1. März 2024 bis zum 31. Juli 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 \(\("2024/03/01"\[Date - Publication\] : "2024/07/31"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2024/02/29"\[Date - Publication\]\)\)](#)

- für ASMD:

[\(\(niemann-pick AND \("type a" OR "type B" OR "type A/B"\) OR smpd1 OR asmase OR acid sphingomyelinase\) AND \(\("2024/03/01"\[Date - Publication\] : "2024/07/31"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2024/2/29"\[Date - Publication\]\)\)](#)

In diesem Zeitraum erschienen **71 (NPC)** und **45 (ASMD)** Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, darunter **7 (NPC)** und **3 (ASMD)** Übersichtsartikel, respektive. Eine kleine Zahl der Artikel, nämlich **4**, beschäftigt sich mit beiden Krankheiten.

Es gilt: 1) Meine Auswahl ist subjektiv. 2) Ich kommentiere nur Artikel, die begutachtet wurden, aber keine *preprints*, Übersichtsartikel oder Fallstudien. 3) Ich beschreibe nur Artikel, die ich komplett lesen kann. 4) Ich bemühe mich um Richtigkeit der Angaben, kann sie aber keineswegs garantieren. 5) Irrtümer jedweder Art sind nicht ausgeschlossen. 6) Bewertungen und Interpretationen reflektieren allein meine persönliche Meinung, sie sind subjektiv und erheben keinerlei Anspruch auf Gültigkeit. 7) Eventuelle 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 Versenden/Verbreiten des Digest ist willkommen, solange keine Änderungen am Text oder Layout vorgenommen werden. 10) Übersetzungen in andere Sprachen sind willkommen, solange die ursprüngliche Version sowie meine Autorenschaft erwähnt werden. 11) Rückmeldungen gerne an fw-pfriegeer@gmx.de

**Patienten (NPC)**

[PMID:38533577](#) [Eratne et al. Plasma neurofilament light chain is increased in Niemann-Pick Type C but glial fibrillary acidic protein remains normal](#)

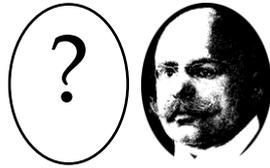
Wir beginnen mit einem altbekanntem Thema, den sogenannten Biomarkern. Hier sei angemerkt, dass diese nicht unbedingt spezifisch sein müssen für eine bestimmte Krankheit, für manche Zwecke reicht es, wenn sie über den Zustand eines Gewebes oder Zelltyps Auskunft geben, insbesondere über das Absterben von Nervenzellen im bekanntlich schlecht zugänglichen Hirn. Idealerweise sind diese Marker natürlich im Blut, das man leicht anzapfen kann. In der Studie der australischen MiND Initiative ("Markers in Neuropsychiatric Disorders") geht's um zwei Proteine, das Neurofilament, das aus Nervenzellen stammt, sowie das *glial acidic fibrillary protein* (GFAP), das aus einem bestimmten Typ von nicht-neuronalen Zellen, den Astrozyten, stammt. Beide Proteine sind Teil des sogenannten Zytoskeletts, welches, man ahnt es, die Form und Stabilität von Zellen bestimmt. Man weiss seit langem, dass Astrozyten mehr von dem GFAP herstellen, wenn irgendetwas schief läuft im Hirn. Warum dem so ist, weiss man noch nicht so recht. Die Botschaft der Studie ist klar: die Konzentration von Neurofilament im Blut war in allen 11 NPC Patienten erhöht im Vergleich zu gesunden Spendern, die von GFAP dagegen nicht. Neurofilament taugt also als Marker für sterbende Nervenzellen.

[PMID:39048052](#) [Mishra et al. Accumulation of alkyl-lysophosphatidylcholines in Niemann-Pick disease type C1](#)

Wir bleiben beim Thema und kommen zu einem weiteren Biomarker, der allerdings etwas verwirrt. Es handelt sich um Fettstoffe mit dem schönen Namen Alkyl-Lysophosphatidylcholin oder auch *lyso-platelet activating factor*. Diese finden sich in erhöhter Konzentration in verschiedenen Hirnregionen von NPC Mäusen und Katzen im Vergleich zu gesunden Tieren. Aber, und jetzt kommt's, die Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit ist bei NPC Patienten niedriger als in gesunden Probanden. Woher dieser Unterschied kommt? Keine Ahnung. Interessant ist noch, dass dieser Marker eventuell auf Behandlung mit Zyklodextrin reagiert, die Zahl der untersuchten Personen war allerdings klein. Man wird sehn, ob der Biomarker weitere Studien überlebt.

[PMID:38673803](#) [Farhat et al. Sterol O-Acyltransferase 1 \(SOAT1\): A Genetic Modifier of Niemann-Pick Disease, Type C1](#)

Eine sehr interessante Studie, worum geht's? Ganz einfach um die Frage, welche Faktoren bestimmen, wann Patienten welche Symptome zeigen und wie schwer der Krankheitsverlauf sein wird. Natürlich sind die ersten Auslöser bestimmte



Varianten des NPC1 Proteins. Das kann aber nicht alles sein, denn bekanntlich zeigen manche Geschwister mit der gleichen Variante ganz unterschiedliche Krankheitsverläufe und Symptome. Farhat und Kollegen bestätigen das anhand von 11 Geschwisterpaaren. Also muss es weitere Faktoren geben, die den Verlauf und die Schwere der Krankheit bestimmen. Diese zu identifizieren, ist absolut dringlich, denn sie bestimmen wohl auch die Wirksamkeit von Therapien. Die Kollegen vom NIH haben nun einen genetischen Faktor identifiziert und damit Pionierarbeit geleistet. Der Faktor ist ein altbekanntes Enzym genannt *sterol O-acyltransferase 1* (SOAT1) oder *acyl-CoA cholesterol acyltransferase-1* (ACAT-1). Dieses Proteinmaschinchen tut nichts anderes als Cholesterin zu verestern, was dessen Transport und Speicherung ermöglicht. Frühere Arbeiten hatten gezeigt, dass Abwesenheit von SOAT1 den Krankheitsverlauf von NPC1-defizienten Mäusen verlangsamt (s. Digest Ausgabe 7). Die neue Arbeit zeigt, dass Patienten mit einer bestimmten Variante von SOAT1 einen früheren Krankheitsausbruch, mehr neonatale Leberschäden und mehr epileptische Anfälle zeigen als ihre Geschwister. Warum dem so ist, ist momentan unklar. Natürlich muss dieser Befund in weiteren Patientkohorten erhärtet werden. Aber es ist ein Anfang, und da kommt noch mehr.

[PMID:38863022](#)

[Solomon et al. Swallowing characterization of adult-onset Niemann-Pick, type C1 patients](#)

Eine weitere Studie aus dem Porter Imperium widmet sich den Schlucksymptomen bei 14 Patienten, bei denen die Krankheit erst im Erwachsenenalter auftrat. Die Mehrzahl davon waren Frauen im Mittel so um die 43 Jahre alt. Untersucht wurde das mit standardisierten Tests (ASHA NOMS, NIH-PAS, für Experten). Das Ergebnis ist eindeutig. Tatsächlich konnten alle Patienten in dieser Gruppe normal schlucken und atmen.

Patienten (ASMD)

[PMID:38592326](#)

[Giacomarra et al. Gaucher Disease or Acid Sphingomyelinase Deficiency? The Importance of Differential Diagnosis](#)

Hier geht's um die grundlegende Frage, welche Krankheit ein Patient hat, also: die Diagnose. Bekanntlich haben manche Krankheiten ähnliche Symptome, so dass Patienten manchmal die falsche Diagnose erhalten. Italienische Kollegen sind diesem Problem nachgegangen mit einer grossen (n = 627) Gruppe von Patienten aus ganz Italien mit einem Verdacht auf Morbus Gaucher. Die Kollegen bestimmten nun nicht wie üblich nur die Aktivität der Glucocerebrosidase sondern ausserdem die ASM (sauren Sphingomyelinase), die beiden Enzyme, die für Gaucher und ASMD relevant sind. Der Verdacht auf Gaucher bestätigte sich bei 8 Patienten. Aber, heureka, die Kollegen fanden auch drei Patienten mit ASMD, zwei mit der chronisch



neuroviszeralen Form (Typ A/B), sowie einen chronisch viszeralen Fall (Typ B). Die Moral von der Geschichte "Traue Deinem Verdacht nicht!".

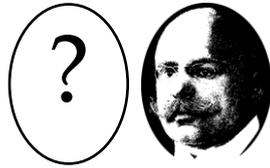
[PMID:38615062](#) [Mengel et al. A retrospective study of morbidity and mortality of chronic acid sphingomyelinase deficiency in Germany](#)

In einer von Sanofi finanzierten Studie wurden die Krankenakten von 33 deutschen ASMD Patienten ausgewertet, davon 24 mit der chronisch viszeralen und 9 mit der chronisch neuroviszeral Form. Die Daten stammen aus den Jahren 1990 bis 2021. Die Ergebnisse decken sich weitgehend mit denen früherer Studien aus anderen Ländern. Neun Patienten starben in diesem Zeitraum, hauptsächlich an Leber- oder Lungenversagen. Die fünf Typ A/B Patienten wurden durchschnittlich 9 Jahre alt, während die vier Typ B Patienten im Durchschnitt mit 31 Jahren starben. Die Zahl der Patienten ist naturgemäss klein, aber immerhin liegt nun eine detaillierte Untersuchung für Deutschland vor. Diese liefert natürlich auch eine Basis, um künftig die Wirksamkeit der Olipudase-Behandlung besser bewerten zu können.

[PMID:38739391](#) [Change et al. Newborn Screening for 6 Lysosomal Storage Disorders in China](#)

[PMID:38992987](#) [Hickey et al. Newborn screening for acid sphingomyelinase deficiency in Illinois: A single center's experience](#)

Die Untersuchung von Neugeborenen auf molekulare Anzeichen für NPC oder ASMD ist ein wichtiger Ansatz. Zwei neue Studie widmen sich dem Thema, die erste gibt einen raren Einblick in die Situation in China, die zweite schaut auf den Staat Illinois (USA). Die Ergebnisse sind sehr unterschiedlich. Die chinesischen Kollegen haben von Januar bis Dezember 2021 Neugeborene aus Krankenhäusern in Shanghai auf sechs verschiedene lysosomale Speicherkrankheiten getestet darunter ASMD. Unter den 50.108 Babies fanden sich 27 Fälle mit einer Speicherkrankheit, darunter allein 5 mit chronisch-viszeralem ASMD. Diese Zahlen scheinen sehr hoch sowohl für lysosomalen Speicherkrankheiten allgemein (1:1.856) als auch für ASMD im besonderen mit einem 1 Patient unter 10.000 Geburten. Die Studie aus Illinois fand dagegen eine viel niedrigere Inzidenz von 0.78 ASMD Patienten pro 100.000 Babies. Man darf gespannt sein, was weitere Untersuchungen in anderen Regionen ergeben.



[PMID:38866761](#) [Sako et al. Allele frequency of pathogenic variants causing acid sphingomyelinase deficiency and Gaucher disease in the general Japanese population](#)

Japanische Kollegen haben mithilfe von Datenbanken die Häufigkeit von Varianten (Allelen) des SMPD1 Gens untersucht, welche zu ASMD führen. Es stellt sich heraus, dass gemäss der Allel-Häufigkeit die Zahl der japanischen ASMD Fälle bei ungefähr eins zu 128.000 Einwohnern liegen müsste, das wären dann mindestens 680 Betroffene. Gemäss einer Umfrage gab es 2021 in Japan aber nur 3 (!) Patienten mit ASMD. Es gibt also wohl ein Diagnose Problem in Japan.

Tiermodelle (NPC)

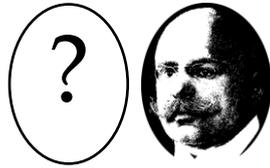
[PMID:38599016](#) [Goicoechea et al. S-Adenosyl-L-methionine restores brain mitochondrial membrane fluidity and GSH content improving Niemann-Pick type C disease](#)

Hier geht's um Mitochondrien, die sogenannten "Kraftwerke" der Zellen. Bei NPC geht's den Mitos bekanntlich schlecht, zumindest in manchen Zellen, nicht zuletzt weil deren Membran mit Cholesterin vollgestopft wird. Spanische Kollegen finden in einem Mausmodell von NPC, dass ein bestimmtes Stoffwechselprodukt, das sogenannte S-Adenosylmethionin, zur Mangelware wird. Dieser Stoff ist für verschieden Stoffwechselreaktionen wichtig, vor allem die überaus beliebte Übertragung von sogenannte Methylgruppen. Gut, wenn's fehlt, dann schüttet man nach! Die Ergebnisse zeigen, dass die Gabe von S-Adenosylmethionin den Tieren gut tut, sie leben etwas länger und die neurologischen Symptome werden etwas abgeschwächt. Die Betonung liegt auf "etwas", Wunder wirkt das nicht. Eventuell gehört das in's Mito-Booster Regal, wo schon das altbekannte N-Azetyl-DL-Leuzin (Tanganil) oder die verfeinerte Version N-Azetyl-L-Leuzin (IB1001) stehen.

Zell-basierte Modelle (NPC)

[PMID:38821960](#) [Kataura et al. Targeting the autophagy-NAD axis protects against cell death in Niemann-Pick type C1 disease models](#)

Bekanntlich gehen bei NPC Zellen kaputt, darunter vor allem Nervenzellen. Auf die Frage warum, gibt es verschiedene Antworten. Eventuell stirbt jeder Zelltyp seinen eigenen Tod. Unter den möglichen Kandidaten sind verminderte Autophagie, also Schrott-Recycling, und die damit einhergehende Ansammlung kaputter Zellteile, insbesondere Mitochondrien, und ein schwächerer Energiestoffwechsel. Ein internationales Team hat diesen *highway to hell* in verschiedenen Zellmodellen untersucht, darunter Fibroblasten von Maus und Mensch, sowie Nervenzellen, die aus Stammzellen hergestellt wurden. Das Team hat zwei Stoffe gefunden, welche die kaputte Autophagie-Mito Kaskade reparieren und das Absterben der verschiedenen



Zelltypen verhindern können. Zum einen das von der FDA zugelassene Celecoxib, was die Cyclooxygenase 2 ausbremst und daher entzündungshemmend wirkt. Hier ist der Wirkmechanismus bei NPC unklar. Zum anderen ein Stoff mit dem eingängigen Namen Dihydro-Nicotinamid-Ribosid, eine künstlich veränderte Form von Vitamin B3. Dieser wird hinwiederum für die Herstellung von Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid gebraucht, was hinwiederum essentiell ist für die biologische Elektronen-Übertragung. So eine Art Ballistol, das alle möglichen zellulären Oxidations/Reduktions Reaktionen schmiert, darunter auch die Energieumwandlung in dem Mitos. Also eventuell noch ein Mito-Energie-Booster.

[PMID:38719150](#) [Brown et al. ORMDL mislocalization by impaired autophagy in Niemann-Pick type C disease leads to increased de novo sphingolipid biosynthesis](#)

Diese Arbeit untersucht eine bislang unverstandene Beobachtung und liefert eine überraschende Erklärung. Worum geht's? Fehlfunktion von NPC1 führt bekanntlich zu einer Anhäufung von Cholesterin, aber auch von anderen Stoffen, darunter den vielfach erwähnten Sphingolipiden wie Sphingomyelin. Zellen basteln diese Stoffe in einem mehrstufigen Verfahren mit allerlei Enzymen. Dabei sind diese Herstellungsschritte rückgekoppelt. Das heisst, wenn sich von dem, was hinten rauskommt, zu viel ansammelt, dann wird die Produktion gedrosselt. Den ersten Schritt in Richtung Sphingolipidsynthese macht ein Enzym namens Serine-Palmitoyltransferase. Das besteht aus mehreren Untereinheiten und einem weiteren Protein mit dem schönen Kürzel ORMDL, das eben für die Produktionsdrosselung zuständig ist. Die Studie zeigt nun in verschiedenen Zellmodellen, dass die Rückkopplung versagt, wenn NPC1 kaputt ist. Dadurch wird sozusagen ungebremst Sphingolipid produziert. Warum? Weil das ORMDL in defekten Autophagosomen stecken bleibt – unklar warum – und nicht am Arbeitsort erscheint. Hemmung hinüber, schon geht's drunter und drüber. Das kennt man ja auch aus anderen Situationen. Die Arbeit zeigt auch, dass das bereits erwähnte N-Azetyl-L-Leuzin dieses Problem behebt zumindest in Zellen.

[PMID:38877068](#) [Lauritsen et al. Ratiometric fluorescence nanoscopy and lifetime imaging of novel Nile Red analogs for analysis of membrane packing in living cells](#)

Ein Beitrag aus Dänemark gibt endlich Gelegenheit, Goethe zu zitieren "Am farbigen Abglanz haben wir das Leben". Oder: man sieht (in der Zelle) nur, was man färben kann. Das gilt insbesondere für Fettstoffe oder Lipide, denn diese sichtbar zu machen, ist nicht einfach. Oft sind es Naturstoffe, die man dafür nutzen kann. Filipin aus Bakterien bindet an Cholesterin, Lysenin aus dem Kompostwurm *Eisenia fetida*

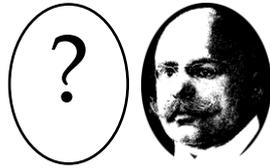


bindet an Sphingomyelin. In der Studie geht's um eine Methode, mit der man den Zustand von Membranen darstellen kann, die ja bekanntlich Zellen und deren Innereien (Organellen) umhüllen. Die Kollegen haben einen altbekannten Farbstoff genannt Nilrot chemisch verändert. Mit den neuen Molekülen können bestimmte Eigenschaften von Membranen und pathologische Veränderungen, beispielsweise durch defektes NPC1, besser sichtbar gemacht werden; allerdings braucht's dazu ausgefuchste Lichtmikroskopie.

[PMID:38886558](#)

[Palmulli et al. CD63 sorts cholesterol into endosomes for storage and distribution via exosomes](#)

Französische Kollegen machen eine überaus spannende Entdeckung, die weitere Untersuchungen nach sich ziehen wird. Es geht um ein altbekanntes Protein namens CD63. Dieses taucht bisweilen in Studien zu NPC (und ASMD). Es dient als Marker für das endosomale-lysosomale System der Zellen. Ausserdem ist CD63 Teil von sogenannten extrazelluläre Vesikeln (s. Ausgabe 6 und 9), nach wie vor ein *hot topic*. Dazu gleich mehr. Die Kollegen haben untersucht, was passiert, wenn man das Protein den Zellen wegnimmt. Nun, erstmal erstaunlich wenig, die Veröffentlichung enthält eine lange Litanei von negativen Ergebnissen. Da braucht man als Doktorandin oder Doktorand starke Nerven. Aber es hat sich gelohnt dran zu bleiben. Ein wichtiges Experiment zeigte: wenn CD63 fehlt, dann führt die Hemmung von NPC1 NICHT zu einer Anhäufung von Cholesterin. Oha! Warum? Die Kollegen vermuten, dass das CD63 irgendwie die Sortiererei von Cholesterin innerhalb der Zelle beeinflusst, insbesondere in sogenannte intraluminale Vesikel. Letztere bevölkern das endosomale-lysosomale System. Wenn genug davon sich zusammenkuscheln, nennt man das multivesikuläre Körper. Und aus diesen wird Cholesterin bekanntlich über NPC2 und NPC1 wieder herausgeschaufelt. Wenn also kein Cholesterin in diesen intralumenalen Vesikeln hockt, weil das CD63 fehlt, kann es sich auch nicht anhäufen, wenn man NPC1 blockiert. Es geht noch weiter: diese Vesikel können auch von der Zelle rausgeschmissen werden, dann heissen sie extrazelluläre Vesikel. Die Kollegen vermuten, dass die Zellen damit Cholesterin von einer Zelle zur nächsten bugsieren. Nun, das ist alles sehr spannend, aber – die Experimente wurden ausschliesslich mit Zell-Linien durchgeführt. Diese haben mit ausdifferenzierten Zellen ungefähr so viel zu tun, wie ein Steinzeit-Faustkeil mit einem vollausgestatteten Schweizer Offiziersmesser. Man wird sehen, wie CD63 in welcher Zelle die Cholesterin-Verteilung beeinflusst. Es wär' interessant zu sehen, ob Mäuse ohne CD63 resistent sind gegenüber Fehlern im NPC1 Protein. "Allez les bleus!"



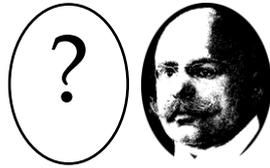
Moleküle (NPC)

[PMID:38568972](#) [Frain et al. Conformational changes in the Niemann-Pick type C1 protein NCR1 drive sterol translocation](#)

Es ist Zeit für eine neue Kategorie, Moleküle. Es geht in der Arbeit weder um Zellen noch Tiere noch Patienten, es geht allein um's Protein, NPC1, genauer gesagt um die Struktur des NPC1 Proteins von Hefezellen. Diese Version, genannt NCR1, ist ja bekanntlich ähnlich aufgebaut wie die des Menschen. Man mag fragen, wozu das alles? Eigentlich ganz einfach: nur, wenn man die Struktur kennt, also genau weiss, wie das Protein, also die Maschine, aussieht, kann man seine Funktion verstehen; es stecken ja immerhin schlappe 500 Millionen Jahre Entwicklungsarbeit dahinter – mehr als für den Dieselmotor. Die Aufklärung der NPC1 Struktur hat in den letzten Jahre grosse Fortschritte gemacht, nicht zuletzt aufgrund verbesserter Methoden. Die Arbeit der dänischen Kollegen bringt weitere Hinweise, wie das NPC1 das Sterol transportiert. Letztendlich geht's um Energie. Die braucht's, um das Cholesterin aus dem lysosomalen Morast zu hieven. Die neue Studie zeigt, dass die Energie von der Ungleichverteilung von positiv geladenen Wasserstoffatomen, also Protonen, kommt: drinnen im Lysosom sind mehr als draussen im wässrigen Zellsaft. Dieser Konzentrationsunterschied ist eine Art Energiespeicher, den das NPC1 Protein ausnutzt. Das geht ganz vereinfacht gesagt so: NPC1 bindet an einer bestimmten Nische ein Wasserstoffatom, das führt zu Verbiegungen im Protein, das Sterol rutscht weiter, das Wasserstoffatom flutscht raus, die Verbiegungen schnappen wieder zurück, und der Zyklus kann wieder beginnen. Derlei Protonengetriebene Transport-Maschinchen sind ein Renner in Lebewesen. Während der Evolution entstanden eine Vielzahl von Proteinen, die mithilfe eines Protonengradienten alles mögliche über Membranen transportieren. NPC1 ist wohl ein's davon. Die neue Studie ist ein grosser Schritt vorwärts und bestätigt frühere Vermutungen. Nun, wie immer wird nicht jeder überzeugt sein, ein fundamentaler Aspekt, es bleibt spannend.

[PMID:38686625](#) [Javanshad et al. Endogenous Protein-Protein Interaction Network of the NPC Cholesterol Transporter 1 in the Cerebral Cortex](#)

Und noch ein Eintrag in der neuen Kategorie, nun geht's darum, mit welchen Proteinen der Zelle das NPC1 sich verbandelt. Das weiss man aus eigener Erfahrung, Partner lassen Rückschlüsse zu auf eigene Vorlieben, Gewohnheiten, Aktivitäten. Das ist bei Proteinen nicht anders. Die Colonia Truppe liefert einen weiteren Katalog an möglichen Bindungspartnern für NPC1. Derlei Listen gibt's bereits, in jeder Studie kommen neue Partner dazu und alte fallen werden ausrangiert. Die Studie ist insofern spannend, als hier mal in Nervenzellen geangelt



wurde. Es zeigt sich, dass NPC1 eventuell auch mit Teilen von Synapsen und des Zytoskeletts interagiert. Diese sind in Nervenzellen überaus wichtig. Man darf gespannt sein, welche Partner hier nun die Zeiten überdauern.

Moleküle (ASMD)

[PMID:38782304](#) [Scrima et al. ASM variants in the spotlight: A structure-based atlas for unraveling pathogenic mechanisms in lysosomal acid sphingomyelinase](#)

Ein Herkulesarbeit aus Dänemark. Die Kollegen haben sich quasi sämtliche bislang bekannten Varianten der ASM – das sind über 400 – vorgeknöpft, und mithilfe von Computermodellen untersucht, wie sich jede Variante auf die Form und damit die Funktion des Enzyms auswirkt. Die umfangreiche Arbeit deutet darauf hin, dass viele der Varianten, welche schwere Formen der Krankheit provozieren, die Stabilität des Proteins mindern, so dass es frühzeitig in der Zelle abgebaut wird. Auch gibt's Varianten, die direkt in die Enzymfunktion eingreifen. Allerdings konnten "nur" einzelne Varianten untersucht werden, aber nicht all die verschiedenen Zweier-Kombinationen, die in heterozygoten Patienten auftreten.

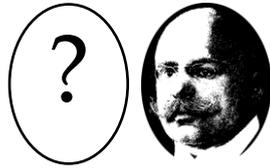
Vermischtes

[PMID:38922499](#) [Kim et al. Transcriptome analysis of East Asian common octopus, *Octopus sinensis*, paralarvae](#)

Wer hätte das gedacht: chinesische Kollegen berichten, dass im ostasiatischen Oktopus (*Octopus sinensis*) das NPC1 Protein hochreguliert wird, während er sich entwickelt.

[PMID:38856177](#) [Allende et al. Lysosomal cholesterol accumulation in aged astrocytes impairs cholesterol delivery to neurons and can be rescued by cannabinoids](#)

Eine Studie aus Argentinien kümmert sich um bestimmte Zellen im Hirn genannt Astrozyten, also nicht-neuronale Zellen. Die sind genauso wichtig wie Nervenzellen, aber weniger gut untersucht. Die Studie setzt eine frühere Arbeit fort (Guix et al., 2021 s. Digest #5). Es geht nicht wirklich um NPC, es geht um's Altern. Ja, kann man studieren, sogar in Zellkultur, wo Zellen in einer lauwarmen Nährsuppe dümpelnd vor sich hinaltern. Erinnerst ein bisschen an Dauer-Jacuzzi, auch da schrumpelt so einiges. Hier wurde allerdings dem Altern künstlich nachgeholfen – grad das Gegenteil der bei manchen Menschen so beliebten künstlichen Verjüngungsversuche. Der Trick hier ist erhöhter oxidativer Stress. Die Studie zeigt, dass Astrozyten mit zunehmendem Alter immer weniger NPC1 Protein produzieren, was dann zu einer Anhäufung von Cholesterin führt. Aber Achtung, es



gibt Abhilfe. Cannabis! Die Zugabe eines Endocannabinoids oder eines aus Pflanzen gewonnenen Cannabinoids verringert die Cholesterin-Anhäufung in den alternden Astrozyten. Ob das Phänomen auch in alternden Organismen auftritt?