

A therapy with miglustat, 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin and allopregnanolone restores splenic cholesterol homeostasis in Niemann-Pick disease type C1

Anna-Maria Neßlauer¹, Anne Gläser^{1,2}, Markus Gräler³, Robby Engelmann⁴, Brigitte Müller-Hilke⁴, Marcus Frank⁵, Christine Burstein⁶, Arndt Rolfs⁷, Andreas Wree¹, Martin Witt^{1&}, and Anja U. Bräuer^{1,2,8*&}



Lipids Health Dis. 2019 Jun 28;18(1):146.
doi: 10.1186/s12944-019-1088-2.

Juli 2019

Abteilung Anatomie

Universität Oldenburg, Universitätsmedizin Rostock, Universität Jena

Die Therapie mit Miglustat, 2-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin und Allopregnanolone stabilisiert die Cholesterol- Homöostase bei Niemann-Pick- Typ C1 Erkrankung

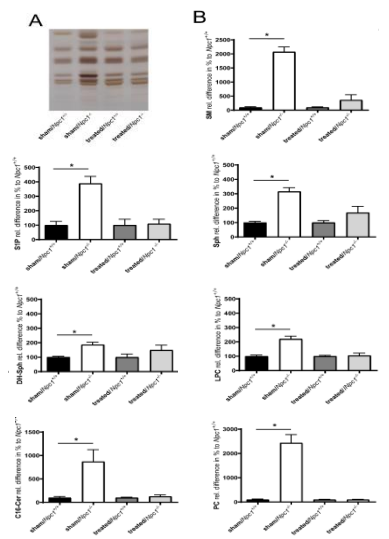
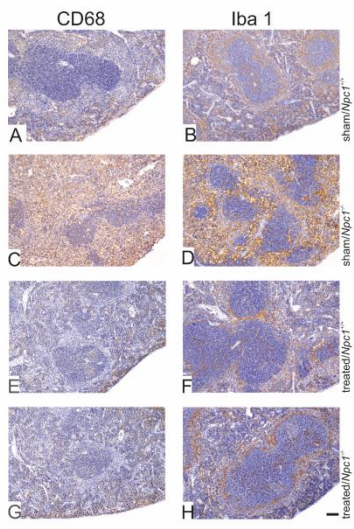
von Anja U. Bräuer, Martin Witt
editiert von Markus Kipp (Rostock)

Die Niemann-Pick Typ C1 (NPC1) Erkrankung ist eine seltene, unheilbare und komplexe, autosomal-rezessiv vererbare, lysosomale Speichererkrankung. Es liegt hierbei eine intrazelluläre Cholesterin-Transportstörung vor, die durch das Fehlen des NPC1-Proteins in den Endo- bzw. Lysosomen verursacht wird. Neben anderen neuronalen und viszeralen Symptomen entwickeln NPC1-Patienten eine Milzdysfunktion, isolierte Spleno- oder Hepatosplenomegalie und Infektionen. Die genauen Mechanismen der Splenomegalie und Veränderungen von Genen des Lipidstoffwechsels bei NPC1-Patienten sind noch wenig erforscht.

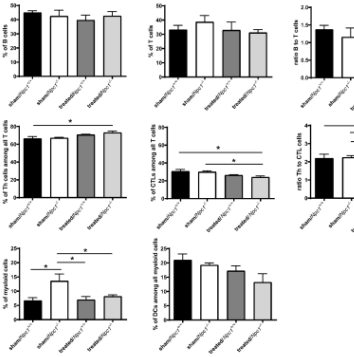
In dieser Arbeit wurde das bekannte BALB/c Nctr-Npc^{1m1n/J} - Mausmodell verwendet, um eine additive splenoprotektive Wirkung einer Kombinationsbehandlung von Miglustat, 2-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin und Allopregnanolone zu untersuchen. Insbesondere wurden auf die Auswirkungen der Therapie auf die Milzmorphologie (Fig.1,2), des Lipidstoffwechsels (Fig. 3) und des lymphatischen Systems (Fig. 4) der Milz fokussiert.

Die Analysen zeigten zwar einen positiven Effekt der Kombinationsbehandlung auf die Milzmorphologie (Fig.1,2), Stabilisierung der Lipidhomöostase (Fig. 3) und Blockierung der Entzündung (Fig. 2), allerdings sind die Veränderungen mit Nebenwirkungen verbunden. Diese sind veränderte Regulation von cytotoxischen T-Lymphozyten, T-Helferzellen und myeloischen Zellen (Fig. 4).

Die Kombinationstherapie hat Potenzial für einen weiteren therapeutischen Ansatz in der Therapie von NPC1, wenngleich noch nicht alle Mechanismen und Signalwege verstanden worden sind.



Die Analysen zeigten zwar einen positiven Effekt der Kombinationsbehandlung auf die Milzmorphologie (Fig.1,2), Stabilisierung der Lipidhomöostase (Fig. 3) und Blockierung der Entzündung (Fig. 2), allerdings sind die Veränderungen mit Nebenwirkungen verbunden. Diese sind veränderte Regulation von cytotoxischen T-Lymphozyten, T-Helferzellen und myeloischen Zellen (Fig. 4).



Weitere Informationen
Department für Humanmedizin
Abteilung Anatomie
Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften
anja.braeuer@uni-oldenburg.de