



NPC2 substitution, åreforkalkning og neurodegeneration



Christian W. Heegaard, cwh@mbg.au.dk

Sektion for Cellulær sundhed, intervention og ernæring,
Universitetsbyen 83, Bygn. 1874-213

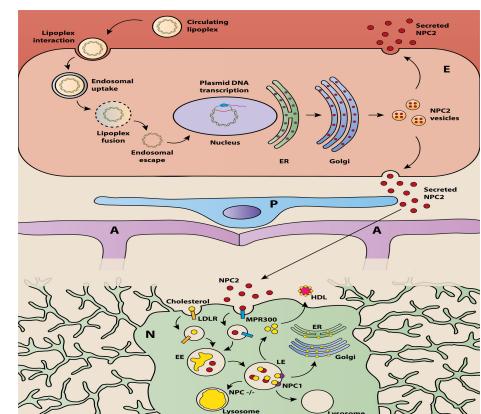
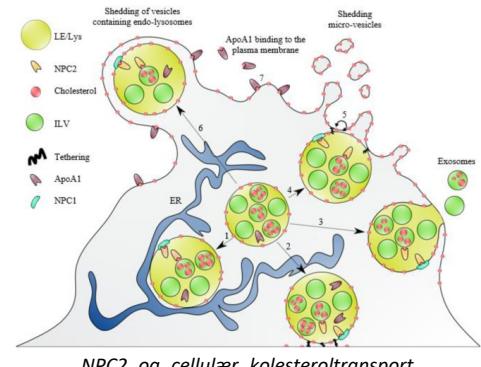
Molekylærbiologi: Ja
Molekylær medicin: Ja
Bioteknologi: Ja

Overordnet beskrivelse af forskningen: Niemann-Pick type C2 er en arvelig autosomal recessiv lysosomal aflejringssygdom, som skyldes en sjælden defekt i det sterolbindende protein NPC2. På celleniveau er sygdommen karakteriseret ved en progressiv ophobning af toksiske koncentrationer af kolesterol i lysosomerne. Patienter udvikler organsvigt og fremadskridende neurodegeneration med mental retardering. Der findes ikke en effektiv behandling, der forebygger eller helbreder sygdommen.

Vi har oprenset og strukturel karakteriseret NPC2. Vi har desuden vist, at erstatningsterapi med intravenøs infusion af NPC2 genetabale kolesterolbalancen i de viscerale organer hos NPC2 knockout mus. Hjernen helbredes ikke, idet NPC2 ikke krydse blod-hjerne-barrieren.

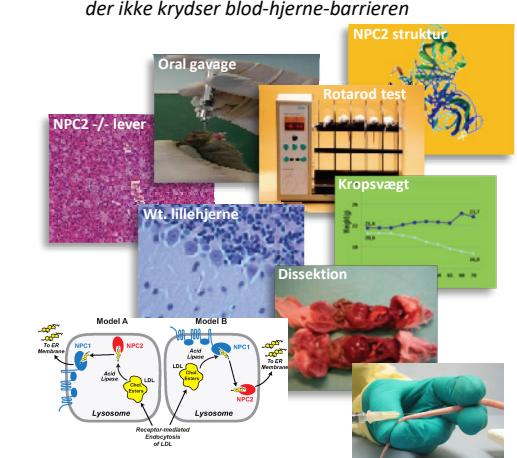
Projekter: Som led i vores arbejde med NPC2, vil du kunne bidrage til at belyse spørgsmålene:

- i. Hvorledes påvirker NPC2-suppleringsterapi lipidopbevarings-forstyrrelser som f.eks. ved makrofag-afledte skumcelledannelse, der bidrager til åreforkalkningsprocessen?
- ii. Kan viral NPC2 genterapi målrettet hjernekapillærernes endotelceller påvirke transport af NPC2 over blod-hjerne-barrieren og helbrede hjernen hos NPC2-knockout mus?
- iii. Hvilen indflydelse har NPC2 på intracellulær kolesterol transport og udsilles af kolesterol fra cellerne?



Teknikker: Generelt benytter vi molekylærbiologiske og proteinkemiske teknikker til at isolere og karakterisere native proteiner. Med baggrund i de strukturelle data søges proteinets biologiske aktivitet belyst i relevante cellekulturer og dyremodeller.

Sammen med vores samarbejdspartnere arbejder vi bl.a. via genterapi på at inducere protein sekretion fra blod-hjerne-barrierens endotelceller til CNS. Hertil anvendes NPC2 knockout mus, billeddannende massespektrometri, biokemiske-, cyto- og histokemisk-metoder. Desuden arbejder vi på en mekanistiske beskrivelse af processen bag NPC2-medieret kolesterol-efflux. Her anvendes oprenset NPC2 og forskellige mikroskopiske teknikker på dyrkede patientceller. Effekten af NPC2 suppleringsterapi til forebyggelse af skumcelledannelse undersøges in vitro vha. oprenset NPC2 og den human-monocyt-THP-1-cellelinje differentieret til makrofager.



Publikationer af relevans for projekterne:
Journal of Neurochemistry (2021), 156; 3: 290–308.
Chemistry and Physics of Lipids (2021), 235, 105047
Scientific Reports (2021) 11, 8927



AARHUS
UNIVERSITET

INSTITUT FOR MOLEKYLÆRBIOLØGI OG GENETIK