

Pfriege's Digest Niemann-Pick Typ A-C

Zusammenfassungen neuester Forschungsergebnisse zu den 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. Pfriege

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

Liebe Leserin, lieber Leser,

willkommen zur **dreizehnten** Ausgabe. Sie umfasst den Zeitraum vom 1. Januar 2025 bis zum 30. April 2025. Die entsprechenden "Links" für die Literatur-Recherchen in PubMed lauten:

- für **NPC**:

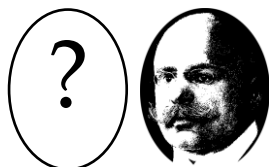
[\(\(niemann-pick c OR niemann-pick type C OR niemann-pick type C1 OR niemann-pick type c2 OR npc1 OR npc2\) AND \(\("2025/01/01"\[Date - Publication\] : "2025/04/30"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2024/12/31"\[Date - Publication\]\)\)](#)

- für **ASMD**:

[\(\(niemann-pick AND \("type a" OR "type B" OR "type A/B"\) OR smpd1 OR asmase OR acid sphingomyelinase\) AND \(\("2025/01/01"\[Date - Publication\] : "2025/04/30"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2024/12/31"\[Date - Publication\]\)\)](#)

In diesem Zeitraum erschienen **68 (NPC)** und **37 (ASMD)** Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, darunter **6 (NPC)** und **3 (ASMD)** Übersichtsartikel, respektive. **Ein** Artikel taucht in beiden Recherchen auf.

Es gilt: 1) Meine Auswahl ist subjektiv. 2) Ich kommentiere nur Artikel, die begutachtet wurden, und keine sogenannten *preprints*, Übersichtsartikel oder Beschreibungen einzelner Patienten. 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 natürlichen Intelligenz verfasst ohne Zuhilfenahme irgendeiner künstlichen. 9) Die Verbreitung 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) Im Digest wird nicht erwähnt, woher das Geld für die jeweilige Studie kam. Diese Info steht aber in einem eigenen Abschnitt jeder Veröffentlichung. 12) Die



englischen Versionen des Digest sind verfügbar über das open science Archiv [HAL](#). 13) Ein grosser Dank geht an die [Niemann-Pick Selbsthilfegruppe e.V.](#) sowie an [NPSuisse](#). 14) Rückmeldungen (Lob, Kritik, Geschenkgutscheine) gerne an fw-pfriege@gmx.de.

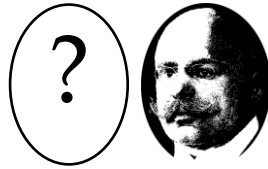
Patienten (NPC)

- [PMID:39789920](#) [Kara et al. \(2025\) Clinical manifestations and molecular genetics of seven patients with Niemann-Pick type-C: a case series with a novel variant](#)
- [PMID:40083451](#) [Dos Santos Mendes et al. \(2025\) Clinical, genotypic, and neuropsychological profile in a series of patients with Niemann-Pick type C disease](#)

Beide Artikel fassen Befunde von NPC Patienten zusammen. Kara et al. aus der Türkei berichten von sieben NPC Patienten aus fünf Familien, darunter vier mit seltenen NPC2 Varianten inklusive einer bislang nicht beschriebenen Mutation. Die Patienten zeigen das gesamte Spektrum von NPC, allerdings litten vier der Patienten an einer besonders schweren Form und drei verstarben bereits innerhalb des ersten Lebensjahres. Die brasilianischen Kollegen beschreiben acht NPC Patienten aus sechs Familien inklusive neuropsychologische und neurologische Befunde. Sieben der Patienten haben die juvenile Form und sind zwischen 17 und 36 Jahre alt, ein Mädchen von sechs Jahren hat die spät kindliche Form.

- [PMID:40009086](#) [Silva-Rodriguez et al. \(2025\) Hypometabolism and atrophy patterns associated with Niemann-Pick type C](#)

Spanische Kollegen haben NPC Patienten in's Hirn geschaut (insgesamt 22, alle zwischen 14 bis 65). Das ist nichts Neues, das haben schon andere (siehe Ausgaben 1, 2, 9, 10, 12), es geht um das alte Thema Biomarker. Bekanntlich sind die besten Biomarker solche, die man wiederholt und nicht-invasiv also "von aussen" messen kann. Interessant an dieser Studie ist, dass die Kollegen jeden Patienten mit zwei Verfahren angeschaut haben, die verschiedene Dinge messen. Zunächst einmal mit der Kernspinresonanztomographie (Kernspin), um die Struktur und damit die Grösse von Hirnregionen zu sehen. Diese ist ja ein mittlerweile gebräuchliches Verfahren, das zeigt, wie's in einem drin so aussieht – ob man das nun wissen will oder nicht. Zweitens mit der Positronenemissionstomographie (PET) in Verbindung mit einem markiertem Zuckermolekül, um die Zuckeraufnahme und damit quasi die Aktivität und Funktionsfähigkeit der jeweiligen Hirnregion zu messen. Als Bezugspunkt dienten Kernspin und PET Aufnahmen von gesunden Probanden aus anderen Studien, die bereits in der Datenwolke hingen. Die Datenmasse wurde mit allerlei Software geknetet und verwurschtet. Die interessanten Ergebnisse bestätigen zunächst die bekannte Atrophie, also Schrumpfung, im Kleinhirn und Frontallappen



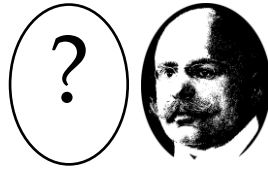
bei NPC. PET Aufnahmen schienen empfindlicher als der Kernspin; sie enthüllten verminderte Funktionsfähigkeit in Hirnregionen, wo im Kernspin noch keine Veränderungen zu sehen waren. Ausserdem stimmten wohl die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren gut mit neurologischen Symptomen wie Ataxie und kognitive Störung überein. Allerdings wurde der Schweregrad nicht quantitativ erfasst. Wiederholte PET Aufnahmen über mehrere Monate oder Jahre hinweg zeigten die Verschlechterung der Funktionsfähigkeit in verschiedenen Hirnregionen der Patienten. Ob Miglustat das verhindert, ist nicht ganz klar, es zeige eine Tendenz. Das klingt nach "solala". Insgesamt scheint also PET die Methode der Wahl, aber wie viele Patienten bekommen Zugang?

[PMID:40064165](#) [Cawley et al. \(2025\) Elevated Cerebrospinal Fluid Total Tau in Niemann-Pick Disease Type C1: Correlation With Clinical Severity and Response to Therapeutic Interventions](#)

Weiter mit Biomarkern, diesmal im Hirnwasser, und zurück zu *microtubule-associated tau protein* (s. a. Ausgabe 7). Dieses berühmte bereits 1975 entdeckte Protein ist Teil des Klettergerüsts im Inneren von Nervenzellen, an dem sich die verschiedenen Organellen Tarzan-mässig entlanghängeln. Tau ist präsent in den Fortsätzen der Nervenzellen, den sogenannten Axonen. Gehen diese kaputt, dann suppt es heraus. Es gibt bereits eine ganze Reihe von Arbeiten zu Tau und NPC (circa 65), aber noch sehr viel mehr zu Tau und Alzheimer (circa 25,000!). Die neue Arbeit bestätigt basierend auf einer relativ grossen Zahl an Patienten, frühere Hinweise, dass die Konzentration von Tau im Hirnwasser als Biomarker für den neurologischen Krankheitsverlauf von NPC taugt und die Wirksamkeit von Arzneimitteln anzeigt. Unklar ist noch, ob die Konzentration von Tau auch im Blut von Patienten erhöht ist.

[PMID:40345672](#) [Horovitz et al. \(2025\) Practical recommendations for diagnosis, management, and follow-up of Niemann-Pick type-C disease patients: a Brazilian perspective](#)
[PMID:40069543](#) [Camelo-Filho et al. \(2025\) Autosomal Recessive Ataxias in Northeast Brazil: A Regional Multicenter Case Series](#)

Kurz erwähnt zwei Artikel aus Brasilien. Horovitz et al. geben Empfehlungen, wie man mit NPCD umgehen soll unter den spezifischen Bedingungen in ihrem Land. Camelo-Filho beschreiben neun neu diagnostizierte NPC Fälle. Sie wurden im Nordosten Brasiliens aufgestöbert durch eine genauere Untersuchung von Patienten mit erblichen Ataxien.



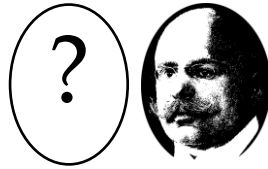
[PMID:40014475](#) [Mylvara et al. \(2025\) Prevalence of Neutralizing Antibodies to AAV2 and AAV9 in Individuals with Niemann-Pick Disease, Type C1](#)

Hier geht's um wichtige Kärnerarbeit im Vorfeld einer möglichen Gentherapie. Die Frage war schlicht: haben NPC Patienten Antikörper gegen AAV9 (oder AAV2) im Blut? Warum sollten sie? Aufgrund einer früheren aber eventuell unbeachteten Infektion, das Immunsystem hat ein elefantöses Gedächtnis. Und was soll's? Die Antikörper könnten die AAV9 Partikel mit dem gesunden NPC1 Gen erkennen und eliminieren und dadurch die Gentherapie erschweren. Die Arbeit zeigt, dass fast zwei Drittel der 21 untersuchten Patienten keine Antikörper hatten egal wie alt sie waren. Bei den meisten Patienten mit Antikörpern blieb die Konzentration stabil über Jahre hinweg. Ok, das sind jetzt relativ wenige Patienten, aber dennoch gute Nachrichten, was eine mögliche Gentherapie anbelangt – ob und wann auch immer die kommen sollte. Übrigens: die Konzentration bestimmter Antikörper im Blut zu messen, ist echte Maloche, schlimmer als die Filipin Färbung von Haut-Fibroblasten. Von daher, wirkliche Kärnerarbeit!

Patienten (ASMD)

[PMID:39774103](#) [Mistry et al. Acid sphingomyelinase deficiency and Gaucher disease: Underdiagnosed and often treatable causes of hepatomegaly, splenomegaly, and low HDL cholesterol in lean individuals](#)

In dieser Arbeit geht's um chronisch viszerale ASMD und Morbus Gaucher Typ 1 und Biomarker. Die Idee war, dass man bei abweichenden Cholesterin/Lipoprotein Werten im Blut an ASMD oder Gaucher denken sollte. Präsentiert werden Daten von unbehandelten Patienten (ASCEND: n = 36; ENGAGE: n = 40) angehäuft bei Genzyme/Sanofi-gesponserten klinischen Studien. Insgesamt zeigen die Ergebnisse Überlappungen und Unterschiede zwischen den Krankheiten. Beispielsweise haben ASMD Patienten im Vergleich zum "Normalwert" erhöhte LDL Werte, Gaucher Patienten dafür erniedrigte. Frage: sind diese vielfachen Vergleiche einzelner Messwerte ein Ding der Vergangenheit? Wäre es nicht sinnvoll, die Werte ganzheitlicher zu untersuchen (Stichwort *principal component analysis*)? Derlei *deep phenotyping* ("tief" ist Modewort geworden, wer hätte das gedacht!) könnte bislang unbekannte Muster in den Patientendaten aufzeigen.

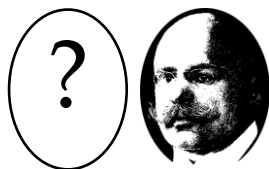


[PMID:40343149](#) [Colomer et al. \(2025\) The impact of interstitial lung disease in patients with acid sphingomyelinase deficiency \(ASMD\) - A case series](#)

Ausnahmsweise sei diese Fallstudie erwähnt, weil sie die Lungensymptome von sieben spanischen ASMD Patienten umfassend beschreibt. Sie unterstreicht, wie wichtig regelmässige Untersuchungen der Lunge sind für die Diagnose und Überwachung des Krankheitsverlaufs.

[PMID:40267638](#) [Eskes et al. \(2025\) The value of MR spectroscopy and MR elastography in assessing hepatic involvement of chronic visceral acid sphingomyelinase deficiency in adults](#)

Es geht weiter mit Biomarkern in der Leber von ASMD Patienten mit der chronisch-viszeralen Form. Nun, was zeichnet diese aus: Anhäufung von Fettstoffen, Entzündung und Versteifung (Fibrose). Die Gruppe hat untersucht, ob man den Leberschaden durch zwei nicht-invasive Messverfahren erfassen kann, die auf der Kernspinresonanz basieren, genauer gesagt die Kernspinresonanz-Elastographie und die Kernspinresonanz-Spektroskopie. Ja, lange Worte, aber keine noch so kurzen physikalische Erklärungen, allein der fehlenden Kompetenz wegen. Sagen wir mal so, die Elastographie ist eine aufgemotzte Version der Kernspinresonanz-Tomographie (Kernspin, siehe oben). Um die Steifigkeit, auf fachchinesisch Viskoelastizität, zu messen wird bei der Kernspin-Elastographie eine Art Lautsprecher, fachchinesisch pneumatischer Aktuator, klingt weniger sympathisch, auf den Bauch gelegt. Nein, daraus erschallen weder wildgewordene Walkürenritte, noch atemlose Fischerinnen oder babylonische Schwestern. Nur Gegrummel, das die Leber zum Wackeln bringt. Nun zum zweiten Ansatz: Die Spektroskopie ist die Schwester der Tomographie. Damit schaut man in ein kleines Gebiet in der Leber (oder sonstwo) und bekommt ein Spektrum, also eine Messkurve, mit Tälern und Molekül-spezifischen Bergspitzen (Fettsäuren, Cholesterin). Damit kann man ungefähre Aussagen über die Zusammensetzung des Gebiets machen, beispielsweise viel oder wenig Fett. Derlei wird bereits heftig erprobt für bestimmte Arten von Tumoren, aber auch bei Alzheimer, Schizophrenie etc. mit unterschiedlichen Molekülen als Biomarker. Allerdings sind Standardisierung und Analyse noch Grossbaustellen. Neben diesen neuen Methoden wurden die Patienten auch mit klassischen Verfahren untersucht, darunter Ultraschall und Bluttests. Die Ergebnisse sind schnell zusammengefasst: Basierend auf Elastographie oder Spektroskopie konnte man die Lebern der 13 ASMD Patienten nicht von denen der 11 "gesunden" Probanden unterscheiden. Andererseits war die Steifigkeit gemessen mit Ultraschall und Kernspin doch verbandelt. Immerhin, ein Anfang, und, kein



einzelner Biomarker entkommt wohl der leidigen Variabilität zwischen den Patienten.

[PMID:40106870](#) [Froissart et al. \(2025\) Acid sphingomyelinase deficiency: Laboratory diagnosis, genetic and epidemiologic aspects of a 50-year French cohort](#)

Eine Schatzkiste, nichts weniger als das! Merci beaucoup! Diese ebenso gehalt- wie wertvolle Arbeit fasst klinische Labordaten (Enzymaktivität, Biomarker, Genetik) von sage und schreibe 271 französischen ASMD Patienten zusammen, die zwischen 1974 und 2024 gesammelt wurden. Es ist unmöglich, hier die Vielzahl der überaus wichtigen Erkenntnisse dieser sorgfältigen Analyse darzulegen. Sie sollte Pflichtlektüre werden für alle, die sich beruflich mit ASMD beschäftigen.

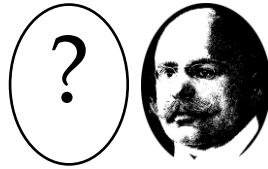
Tiermodelle (NPC)

[PMID:39838105](#) [Belabed et al. \(2025\) Cholesterol mobilization regulates dendritic cell maturation and the immunogenic response to cancer](#)

Hier wurde ein dickes Brett gebohrt, und gleichzeitig wird das Eis dünn – für den Verfasser. Es geht um einen bestimmten Zelltyp des schrecklich komplizierten Immunsystems, die dendritischen Zellen. Dendritisch (dendron, griechisch, der Baum), weil sie verzweigte Ästchen bilden, um ihre Umwelt zu überwachen. Die Zellen sitzen überall dort, wo der Körper in Kontakt mit der Aussenwelt kommt. Sie sind ein Schlüsselement der Immunabwehr gegen Eindringlinge wie Bakterien, Viren etc. Die sehr prominent veröffentlichte Arbeit zeigt, dass die Reifung dieser Zellen vom NPC1 Protein abhängt. Warum? Um wichtige Strukturen auf ihrer Oberfläche auszubilden, brauchen sie jede Menge Cholesterin. Dieses wird über NPC1 aus internen und externen Quellen mobilisiert. Es gab frühere Veröffentlichungen, die keine Fehler in NPC1-defizienten dendritischen Zellen entdeckt haben. Aber wie gesagt, komplizierte Sache und dünnes Eis. Jedenfalls könnte es sich lohnen, diese Zellen intensiver zu untersuchen in Patienten und in Tiermodellen.

[PMID:39891227](#) [Rasmussen et al. \(2025\) Endothelial and neuronal engagement by AAV-BR1 gene therapy alleviates neurological symptoms and lipid deposition in a mouse model of Niemann-Pick type C2](#)

Fortschritt! Ein Beispiel kommt aus Dänemark, wo eine Gruppe seit Jahren einen Gentherapie-Ansatz erprobt für die durch NPC2 Varianten verursachte Form von NPC (frühere Veröffentlichungen s. Digest 7 und 9). Die neue Publikation bildet mit



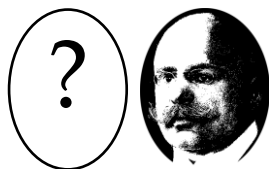
den vorhergehenden quasi eine Art "NPC2_Flix" Serie. NPC2 ist ja das Partnerlein von NPC1. Soweit bekannt schwimmt es im Inneren des endosomalen-lysosomalen Organells herum, rupft irgendwie Cholesterin und eventuell andere Fettstoffe aus Membranen oder Lipoproteinen heraus und übergibt sie dann dem grossen NPC1 oder sonsteinem Protein. NPC2 kann aber auch in die Zellen hinein und wieder herausschwimmen im Gegensatz zu seinem grossen Partner NPC1, das an Membranen gefesselt ist. Das sollte eine Proteinersatztherapie ermöglichen. Die Gruppe verwendet als Vehikel für das normale NPC2 Gen einen speziellen AAV Virus namens BR1, der vor allem Endothelzellen befällt. Diese bilden zusammen mit anderen Zelltypen die Blutgefässe und errichten die Blut-Hirn Schranke durch spezielle Kontakte untereinander. Als experimentelles Modell dient eine bereits früher charakterisierte, genetisch veränderte Maus mit zu wenig NPC2 Protein. Diese Maus entwickelt diverse Symptome ab der 8. Lebenswoche. Den kranken Mäusen wurde im Alter von 6 Wochen einmalig der Virus oder eine Pufferlösung (Kontrolle) in's Blut gespritzt. Dann wurden verschiedene Werte erfasst. Die Ergebnisse zeigen, dass der Ansatz im Prinzip funktionieren kann, aber nicht für alle pathologischen Veränderungen (Lipidanhäufung und neurologische Symptome etwas, viszeral nicht) und nicht für alle Mäuse. Allerdings ist die Zahl der getesteten Tiere klein. Immerhin, das Virus gelangt vom Blut in's Hirn und es befähigt Endothelzellen und Nervenzellen zur Herstellung von NPC2. Wie für die Gentherapie mit NPC1 gilt: es gibt wohl einige Stellschrauben, mit denen man das Ergebnis verbessern könnte.

[Xavier et al. \(2025\) Liver magnetic resonance spectroscopy as an alternative for evaluating Niemann-Pick C disease progression](#)
[PMID:39926245](#)

In dieser Arbeit aus Chile geht's, wer hätte es gedacht, schon wieder um Biomarker, aber dieses Mal in der Leber, nicht im Hirn, und es geht um die bereits oben erwähnte Kernspinresonanz-Spektroskopie. Die Arbeit zeigt, dass man damit die Lebern von NPC und von gesunden Mäusen unterscheiden kann, nicht aber die Leber von 5 und 9 Wochen alten NPC Mäusen. Das ist ermutigend, nun braucht's Messungen an NPC Patienten!

[Camunas-Alberca et al. \(2025\) Sex-dependent upregulation in oxylipins involved in inflammation resolution in the cerebellum of Niemann-Pick disease C1 mice](#)
[PMID:40306479](#)

Entzündung – das ist hier das Stichwort, Entzündung und wie sie wieder abgebaut wird. Das regeln verschieden Stoffe in Zellen, darunter die sogenannten Oxylipine (s. Ausgabe 5). Die spanischen Kollegen fanden Unterschiede in der Oxylipin Menge



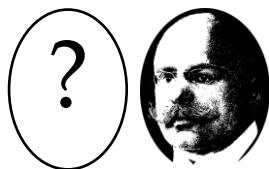
im Kleinhirn von weiblichen und männlichen NPC1-defizienten Mäusen. Derlei könnte auf Geschlechts-spezifische Entzündungsreaktion hindeuten. Allerdings, Schwachpunkt hier: es wurden nur drei Tiere pro Genotyp analysiert. Das lässt kaum Aussagen zu angesichts der grossen Variabilität zwischen einzelnen Tieren.

[PMID:40313113](#) [Gujjala et al. \(2025\) Short-lived Niemann-Pick type C mice with accelerated brain aging as a novel model for Alzheimer's disease research](#)

Eine kuriose Geschichte, eigentlich geht's um Alzheimer. Um die Mechanismen der Krankheit besser zu verstehen, wurde nach Gemeinsamkeiten zwischen verschiedenen Krankheiten, darunter NPC und Trisomie 21 gesucht. Die Kollegen werteten bereits veröffentlichte Genexpressionsdaten anderer Gruppen nochmal aus. Das kann man machen, das ist völlig legal, und das bringt sogar bisweilen was. Jedenfalls fanden sie Übereinstimmungen im Genexpressionmuster mit NPC. Daraufhin wurde ein bereits vielfach benutztes Mausmodell, das die I1061T Variante exprimiert, nochmals untersucht. Die Arbeit zeigt, dass die neurologischen Symptome in männlichen Tieren schneller voranschreiten als in weiblichen. Ausserdem liefert sie neue Genexpressionprofile im Frontallappen, einer Hirnregion, die bislang im Kontext von NPC nicht viel Beachtung fand. Lang lebe die Synergie!

[PMID:40335701](#) [Nyame et al. \(2025\) PLA2G15 is a BMP hydrolase and its targeting ameliorates lysosomal disease](#)

Zugegeben, dieser Artikel ist Anfang Mai erschienen, eigentlich zu spät für diese Ausgabe. Aber kann man kleinlich sein bei einem NATURE Paper? Die Geschichte ist schnell erzählt und gut zu verstehen, wenn man brav die Ausgaben #5, 6, 8 und 12 gelesen hat. Zunächst geht es um einen altbekannten Stoff namens *bis(monoacylglycero)phosphate* (BMP; auch *lysobisphosphatidic acid* oder LBPA genannt). Dieses spezielle Molekül werkelt im Lysosom und hilft beim Abbau und Recycling von Fett einschliesslich Cholesterin (s. vorherige Ausgaben). Was NPC anbelangt, so gilt: je mehr BMP, desto besser, sowohl im Zell- wie auch im Tiermodell, eventuell weil es einfach das Recycling fördert auch bei kaputtem NPC1. Die Arbeitsgruppe entdeckte 2023 das Enzym, das BMP herstellt. Nun hat sie das Enzym identifiziert, das BMP abbaut, es hört auf den schönen Namen PLA2G15, klingt wie R2D2. So, Obacht, jetzt mal alle 1 und 1 zusammenzählen: wie erhöht man die BMP Konzentration um NPC zu behandeln? Genau! Entweder das Herstellungsenzym aktivieren oder das Abbauenzym hemmen. Die neue Studie zeigt, dass letzteres tatsächlich hilft sowohl in NPC-defizienten Zellen wie auch im Tiermodell. Mäuse, denen sowohl NPC1 wie auch das BMP-Abbau Enzym fehlt, waren gesünder als



Mäuse, denen nur NPC1 fehlt. Der Ansatz könnte auch bei anderen lysosomalen Krankheiten helfen. Das ist erst der Anfang, da kommt noch mehr!

Tiermodelle (ASMD)

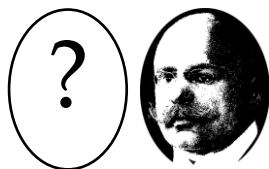
[PMID:39918923](#) [Poczobutt et al. \(2025\) Short Term Acid Sphingomyelinase Deficiency Exerts Proinflammatory and Antiapoptotic Effects During LPS-induced Lung Injury in Mice](#)

Die Studie ist interessant aus zwei Gründen, es geht erstens um ein neues Mausmodell und zweitens um die Lunge. Mäuse, denen das Enzym ASM fehlt, gibt es ja bereits seit 1995. Dieses Modell entwickelt einige der Symptome von ASMD Patienten darunter die verringerte Lebensdauer. Entsprechend werden sie ausgiebig benutzt um Fragen bezüglich ASMD oder der ASM Funktion generell zu untersuchen. Es gibt aber Fragen, die man mit diesen Tieren nicht angehen kann. Beispielsweise, was für Folgen hat eine akut verringerte ASM Aktivität mit mässiger Anhäufung von Sphingomyelin? Um das anzugehen, hat die Gruppe eine mittlerweile schon fast uralte Methode gewählt, um Mäuse genetisch zu verändern, die sogenannte Cre/loxP Technik. Keine Details! Je nach Variante der Technik kann man damit in Mäusen ein Gen der Wahl nur in bestimmten Zellen zu einem bestimmten Zeitpunkt ausschalten. Klingt toll, ist aber nicht einfach, und es dauert ewig, bis das Modell endlich über den Laufsteg wandelt. Die Gruppe untersuchte, was in der Lunge passiert, wenn man die ASM Aktivität erst in erwachsenen Mäusen verringert. Tatsächlich hatten die Mäuse weniger Sphingomyelin im Lungengewebe, dafür aber mehr von einem wichtigen Signalstoff namens Sphingosin-1-Phosphat. Ausserdem war die Entzündungsreaktion in der Lunge nach einer bakteriellen Infektion stärker als in normalen Mäusen, es starben aber weniger Zellen und die "Reparatur" verlief besser. Warum? Noch unklar! Aber, neues Modell, neues Glück!

Zell-basierte Modelle (NPC)

[PMID:39485275](#) [Bond et al. \(2025\) Heterogeneity of late endosome/lysosomes shown by multiplexed DNA-PAINT imaging](#)

Dieser Artikel hätte schon in der letzten Ausgabe erwähnt werden sollen, das wird hiermit nachgeholt. Es geht um den Teil der Zelle, der bei NPC und ASMD immer wieder auftaucht, das sogenannte "späte Endosom"-Lysosom. Es ist bekanntlich für Abbau, Recycling und vieles mehr zuständig. "Spätes" Endosom weil es sozusagen im mittleren Teil des Wertstoffhofes oder der Recyclingfirma arbeitet, also nicht gleich am Empfang, sondern weiter hinten – naja, so ungefähr. Trotz jahrezehntelanger Forschung ist dieser Teil der Zelle doch noch weitgehend *terra incognita* zumindest in hochspezialisierten Zellen. Unser Wissen gründet



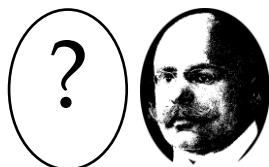
hauptsächlich auf Studien an billigen Allerwelts Zell-Modellen, das gilt auch für diese Arbeit, aber nun gut. Die Frage war, wie gleichförmig das Lysosom ist. Dazu nutzten die Kollegen verbesserte Methoden zur Proteinfärbung und Bildanalyse, ein hochauflösendes Mikroskop, das schon mal eine halbe Million aufwärts kostet, und zwei uralte und berühmt-berüchtigte Feld-Wald-Wiesen Zellen, namens HeLa und ARPE-19, sogenannte "Arbeitspferde der Zellbiologie". Die umfangreiche Studie zeigt, dass das Lysosom überhaupt nicht homogen ist. Es besteht aus verschiedenen Teilen mit unterschiedlichen Proteinen. Ein Beispiel: das NPC1 Protein kommt nur in 20 bis 60% der Lysosom-Bobbels vor, je nach Zelltyp und individueller Zelle. Behandelt man Zellen mit Stoffen, welche die Lysosomfunktion verändern, kommt die Zusammensetzung durcheinander. Ob und wie jede Lysosomabteilung funktioniert ist unklar. Wenn das in einfach gestrickten Feld-Wald-Wiesen Zellen schon so ist, wie sieht das dann in "echten" Zellen aus? Also, Vorsicht bei Verallgemeinerungen bezüglich des Lysosoms!

[PMID:39747180](#) [Pastore et al. \(2025\) Deficiency in NPC2 results in disruption of mitochondria-late endosome/lysosomes contact sites and endo-lysosomal lipid dyshomeostasis](#)

Hier mal ein seltener Artikel zum bereits erwähnten NPC2. Die Autoren untersuchten eine weitere berühmte Feld-Wald-Wiesen Zell-Linie mit dem schönen Namen HEK293. HEK steht für *human embryonic kidney*, also menschliche embryonale Niere. Das sind Tumor-Zellen, die bereits vor einigen Jahrzehnten isoliert und dann ständig weitergezüchtet wurden (so ähnlich wie Ableger- oder Stecklingsvermehrung). Die Kollegen verglichen normale HEK Zellen mit solchen, denen das NPC2 Gen fehlt. Der Fokus lag auf den bereits wiederholt erwähnten *membrane contact sites*, also Membrankontaktstellen. Diese intimen Kurz-Kontakte zwischen Organellen dienen dem Stoff- oder Signal-Austausch, beispielsweise also dem Transfer von Cholesterin vom Lysosom zu Zielorganell XYZ. Die Arbeit zeigt, dass es in NPC2-defizienten Zellen weniger Kontakte zwischen dem endosomalen-lysosomalen System und den Mitochondrien gibt. Frühere Studien an anderen Zelllinien und Fibroblasten kamen zu anderen Ergebnissen. Die wichtige Frage ist, was passiert in "echten" Zellen ohne NPC2 (oder NPC1).

[PMID:39841834](#) [Kraus et al. \(2025\) Global cellular proteo-lipidomic profiling of diverse lysosomal storage disease mutants using nMOST](#)

Jetzt zu Helden und Antihelden der Jugend: Popeye und Spinat. Dieser überaus umfangreiche Artikel umfasst eigentlich mehrere Studien an einer weiteren überaus berühmt-berüchtigten Zell-Linie, nämlich HeLa (s. Ausgabe 10). Es ist unmöglich alle Ergebnisse hier darzustellen, daher hier eine subjektive Auswahl.



Ausgangspunkt ist ein neuer technischer Ansatz, um ein altes Problem zu lösen, nämlich gleichzeitig Proteine und Fettstoffe in derselben Probe zu identifizieren mit Hilfe der Massenspektrometrie. Das klingt erstmal langweilig, ist es aber nicht. Man kann damit herausfinden, wie genetische Defekte in NPC1 oder NPC2 das Fett- und Proteinmuster verändern, und so neue therapeutische Ziele finden. Die Autoren zeigen, dass Defekte in NPC1 oder NPC2 mehrere Vorgänge stören, darunter die Autophagie, die Mitochondrienfunktion und – hier die Popeye-Spinat Verbindung – den Eisenstoffwechsel. Ausserdem konnten manche dieser Störungen durch Zugabe von Eisen zumindest teilweise behoben werden. Die Autoren zeigen auch, dass diese Defekte bei der Entwicklung von Nervenzellen aus kultivierten Stammzellen eine Rolle spielen könnten. Die Arbeit erhärtet frühere Hinweise auf Fehler im Eisenstoffwechsel bei NPCD (s. Ausgabe 9 und 10). Wieder stellt sich die Frage, was in "echten" Zellen ohne NPC2 oder NPC1 passiert.

[PMID:40243519](#)

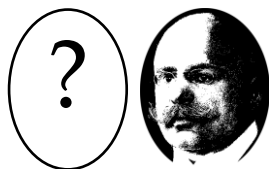
[Sanchez et al. \(2025\) Evidence of Oxytosis/Ferroptosis in Niemann-Pick Disease Type C](#)

Und weiter geht's mit Popeye, Spinat und Eisen, und einer Antwort auf die soeben gestellte Frage "Ja, aber vielleicht anders als gedacht". Jedenfalls liefern auch Sanchez und Kollegen weitere Hinweise auf eine Störung im Eisenstoffwechsel und den Sauerstoffradikalen bei NPC. Sie stiessen darauf durch eine *in silico* (= Computer) Analyse von bereits veröffentlichten Daten (siehe oben!). Ausgangspunkt war die Beobachtung, dass Purkinjezellen in bestimmten Teilen des Kleinhirns schneller kaputt gehen als die in anderen. Warum? Dazu wurden nochmals 2017er Genexpressions-Daten des Porter Imperiums analysiert. Dabei ergaben sich Unterschiede in Genen, die direkt oder indirekt am Eisenstoffwechsel beteiligt sind sowie bei der Entstehung von Sauerstoffradikalen. Zur Erinnerung, letztere sind gefährlich, weil sie Zellen verwüsten können. Weitere Experimente an Hautfibroblasten zeigten Unterschiede zwischen Zellen von Patienten und gesunden Spendern hinsichtlich ihres Eisen- und Radikal-stoffwechsels. Unklar ist, warum dem so ist, und ob diese Vorgänge "echte" Zellen killen in Hirn, Leber und Lunge von NPC Patienten. Die (Eisen) Schienen sind verlegt, der Forschungszug kann weiterzuckeln.

[PMID:40184172](#)

[Du et al. \(2025\) Small-molecule activation of TFEB alleviates Niemann-Pick disease type C via promoting lysosomal exocytosis and biogenesis](#)

Hier geht's um nichts weniger als Broccoli, Rosenkohl und einen neuen Therapieansatz für NPC. Aber der Reihe nach. Das Zielprotein ist ein alter Bekannter (s. Ausg. 5 und 9), *transcription factor EB* kurz TFEB, ein genetischer Hauptschalter,

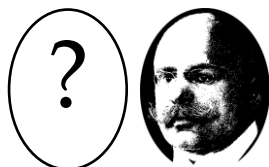


der die Herstellung von Lysosomen in Zellen anleiert. Die Idee für den Therapieansatz ist alt: Aktivierung von TFEB sollte den Zellen mit kaputtem NPC1 helfen, das ganze angestaute Zeug los- und damit gesünder zu werden. Wie dreht man den Schalter an? Da gab's schon einige Versuche von anderen Gruppen. Jetzt haben die chinesischen Kollegen was Neues ausprobiert, das Sulforaphan. Das ist ein Naturstoff aus den erwähnten, ach so beliebten *Brassica oleacea* Varianten. Es gibt bislang sage und schreibe 3.300 wissenschaftliche Artikel zu Sulforaphan und seinen diversen Wirkungen, antioxidativ, Krebs etc. aber nix im Hinblick auf NPC, es wurde also Zeit. Der Artikel besteht hauptsächlich aus Ergebnissen, die an Allerweltzellen gewonnen wurden. Da macht es tatsächlich, was es soll, lysosomale Aktivität anwerfen, Cholesterinanhäufung verringern. Die wenigen Befunde in NPC1-defizienten Mäusen zeigen eine leicht positive Wirkung auf Purkinjezellen (weniger tot) und auf die Gewichtsabnahme (nimmt ab), aber es braucht noch mehr Experimente. Immerhin, ein Anfang! Also, her mit Broccoli und Rosenkohl, auch wenn's schwer fällt!

[PMID:39485275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39485275/)

[Bond et al. \(2025\) Heterogeneity of late endosome/lysosomes shown by multiplexed DNA-PAINT imaging](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39485275/)

Hier gelangen wir an eine Grossbaustelle der biomedizinischen Forschung, die tatsächlich noch nie im Digest erwähnt wurde. Es geht um ein relativ kleines Protein, das an ganz verschiedenen Krankheiten beteiligt sein soll, nur weiss keiner so recht wie was warum. Apolipoprotein E (kurz ApoE) wurde bereits in den 1970er Jahren entdeckt, es ist, wie der Name verrät, Teil von Lipoproteinen. Das sind eine Art Mini-Knödel für den Fettaustausch zwischen Zellen (High oder Low density lipoprotein, also HDL/LDL gehören auch dazu). ApoE wird hauptsächlich in der Leber produziert, aber auch von Zellen im Gehirn. In den 1980er Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen ApoE und einer seltenen Form der Hyperlipoproteinämie (hyper = zu viel, ämie = im Blut) gefunden. In den 1990er Jahren kam heraus, dass Menschen mit einer bestimmten, seltenen Variante, dem sogenannten ApoE4, ein vielfach erhöhtes Risiko haben, im Alter an Alzheimer zu erkranken. Zusammenhänge mit weiteren Krankheiten tauchten auf, darunter auch NPC. Andererseits fand man, dass eine weitere Variante, ApoE2 eventuell vor Schaden schützt. Jetzt, 40.000 (!) Veröffentlichungen später ist immer noch nicht ganz klar, warum ApoE2 nützt und ApoE4 schadet. Die amerikanischen Kollegen sind dem nachgegangen mithilfe von den allseits beliebten Hautfibroblasten und aus Fibroblasten hergestellten Astrozyten, also Gliazellen des Gehirns. Die umfangreiche und gut geschriebene Arbeit zeigt, dass ApoE2 verschiedene durch NPC1 Hemmung ausgelöste Veränderungen in den Zellen (z.B. Cholesterin-Anhäufung) rückgängig macht, und die "Zellgesundheit" erhöht. ApoE4 schafft das nicht. Der



Grund dafür liegt wohl an der Fettsadekapazität (!), diese scheint bei ApoE2 höher als bei ApoE4, obwohl sich die beiden nur an der 112. und 158. Stelle der Aminosäurekette unterscheiden. Man wird noch mehr erfahren wollen von wegen ApoE und NPC, und das mit der Fettaufladungskapazität ist doch in vielerlei Hinsicht ermutigend.

[PMID:40215728](#) [Shammas et al. \(2025\) Mechanistic insights into arimocloamol mediated effects on lysosomal function in Niemann-pick type C disease](#)

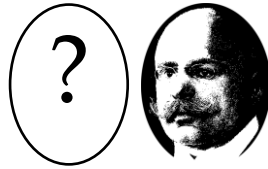
Diese Studie bringt eventuell etwas Licht in's Dunkel, was den Wirkmechanismus von Arimocloamol umgibt. Es heisst ja mittlerweile Miplyffa (Zwischenfrage: Kann der Name einen Wirkstoff ruinieren? Wohl nicht! Miracloamol wäre eine Alternative, aber eventuell auch nicht besser). Bislang war die Idee, dass Arimocloamol die Menge an sogenannten *heat-shock* Proteinen erhöht (s. Ausgaben 5 und 8), welche dann NPC1 helfen am rechten Platz zu funktionieren. Gleichzeitig gab es Hinweise, dass Arimocloamol auch NPC1-unabhängig wirkt. Die neue Studie an Allerweltszellen und Hautfibroblasten zeigt, dass Arimocloamol eventuell auch den oben bereits erwähnten Schalter, das TFE3 und das verwandte TFE3, umlegt. Dadurch stellen Zellen mehr lysosomale Bauteile her, die sogenannten CLEAR Komponenten für *coordinated lysosomal expression and regulation*, darunter auch das NPC1 Protein. Damit können sie leichter den Lyso-Müll loswerden, der bei NPC anfällt, Stichwort Klärwerk. Die Arbeit zeigt, dass diese Wirkung eventuell von der NPC1 Variante abhängt, und eigentlich nur bei hoher Dosierung eintritt. Insgesamt macht Arimocloamol wohl alles mögliche in Zellen.

Vermischtes

[PMID:39762312](#) [Li et al. NPC1 controls TGFB1 stability in a cholesterol transport-independent manner and promotes hepatocellular carcinoma progression](#)

[PMID:39905541](#) [Yuan et al. \(2025\) Acid sphingomyelinase modulates anxiety-like behavior likely through toll-like receptor signaling pathway](#)

Hier zwei Arbeiten, in denen ASM, NPC1 und NPC2 in anderen Zusammenhängen als NPC und ASMD untersucht werden. Davon gibt es tatsächlich immer viele, die beiden seien beispielhaft erwähnt. Zum einen gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen erhöhter (!) NPC1 Aktivität und Tumorbildung. Die neue Studie von Li und Kollegen, prominent veröffentlicht in *Nature Communications*, stellt eine Verbindung her zwischen NPC1 und einem berühmten Krebs-auslösenden Signal, dem *tumor growth factor-beta*. Die chinesischen Kollegen finden,



dass NPC1 irgendwie den zellulären Rezeptor von TGFbeta bindet, damit dessen Abbau verhindert, und somit eine Überaktivierung und Tumorbildung fördert. Und das ganze auch noch unabhängig von der ganzen Cholesterin-Geschichte.

Auch gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen ASM und psychiatrischen Symptomen wie Schizophrenie, Depression, wiewohl nix genaues weiss man. Yuan und Kollegen untersuchten einen Zusammenhang zwischen Angststörung und ASM. Die ASM-defizienten Mäuse zeigten in standardisierten Tests einige Verhaltensänderungen im Vergleich zu den gesunden Geschwisterchen. Diese wurden dann als erhöhte Ängstlichkeit interpretiert. Ausserdem zeigten sie Änderungen im Immunsystem (!), insbesondere eine Aktivierung des sogenannten *toll-like receptor* Signalübertragungsweges. Das ist ein wichtiger Schalter für die Immunantwort (Entzündungsreaktion). Ob und wie das nun alles zusammenpasst?

[PMID:40149401](#) [Zhu et al. Genome-Wide Identification, Gene Duplication, and Expression Pattern of NPC2 Gene Family in *Parnassius glacialis*](#)

Die Arbeit zeigt, dass der Alpen-Schmetterling *Parnassius glacialis* tatsächlich 10 verschiedene NPC2 Proteine hat. Nach Ansicht der Autoren verlieh ihm die Vervielfältigung dieses und anderer Gene Vorteile, er konnte aus dem Hochland von Tibet auswandern, und dann in tiefer gelegenen Bergregionen munter weiterflattern.