



*Pfriegeer'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. Pfriegeer

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

**Liebe Leserin, lieber Leser,**

willkommen zur **vierzehnten** Ausgabe. Sie umfasst Veröffentlichungen zwischen dem 1. Mai 2025 und 30. August 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 \(\("2025/05/01"\[Date - Publication\] : "2025/08/31"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2025/04/30"\[Date - Publication\]\)\)](#)

- für ASMD:

[\(\(niemann-pick AND \("type a" OR "type B" OR "type A/B"\) OR smpd1 OR asmase OR acid sphingomyelinase\) AND \(\("2025/05/01"\[Date - Publication\] : "2025/08/31"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2025/04/30"\[Date - Publication\]\)\)](#)

In diesem Zeitraum erschienen **69 (NPC)** und **28 (ASMD)** Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, darunter **9 (NPC)** und **3 (ASMD)** Übersichtsartikel, respektive. **Drei** Artikel tauchen in beiden Recherchen auf.

Es gilt: 1) Meine Auswahl ist subjektiv. 2) Ich kommentiere nur Artikel, die begutachtet wurden, aber weder *preprints*, Übersichtsartikel (*reviews*) noch Beschreibungen einzelner Patienten (Fallstudien). 3) Ich beschreibe nur Artikel, die ich von vorne bis hinten lesen kann. 4) Ich bemühe mich um Richtigkeit der Angaben, kann sie aber keinesfalls 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 ebenso wie falsch oder seltsame erscheinende Ausdrücke. 8) Der Text wurde von mir Dank meiner eigenen natürlichen und natürlich limitierten 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



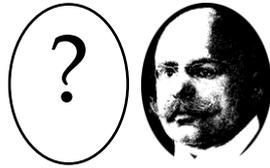
Studie kam. Diese Info steht aber in einem eigenen Abschnitt jeder Veröffentlichung. 12) Die englischen Versionen des Digest sind verfügbar über das *open science* Archiv [HAL](#), die Ausgaben 2-6 folgen nach und nach. 13) Ein grosser Dank an die [Niemann-Pick Selbsthilfegruppe e.V.](#), an [NPSuisse](#) und alle, welche den Digest auf ihren Webseiten beherbergen. 14) Rückmeldungen (Lob, Kritik, Geschenkgutscheine) gerne an [fw-pfriege@gmx.de](mailto:fw-pfriege@gmx.de).

### Patienten (NPC)

[PMID:40525490](#)

[Farmer et al. Convergent Validity of the Fine Motor, Speech, and Cognitive Domains of the 5-Domain Niemann-Pick Disease Type C Clinical Severity Scale. J Child Neurol. 2025 Jun 17;8830738251346348.](#)

Beginnen wir gleich mal mit einem wahrlich wichtigen Thema, den Krankheitsskalen. Diese sollen ja bekanntlich den Schweregrad der Krankheit bei einem Patienten messen basierend auf verschiedenen Kategorien. Sie sollen anzeigen, wie die Krankheit bei Patienten fortschreitet, und – ganz wichtig – ob und wie eine Behandlung wirkt (s. Ausgaben 4, 6, 10 und 12). Es gibt verschiedene Skalen, beispielsweise die "Skala zur Beurteilung und Bewertung von Ataxie" (englisch "*scale for the assessment and rating of ataxia*", SARA), die hammermässige, 17 Domänen umfassende NPC klinische Schweregrad Skala, auf englisch *clinical severity scale* (abgekürzt NPC-CSS-17) und abgespeckte Formen, die weniger Domänen umfassen. So, jetzt aufgepasst! Diese Skalen sind eigentlich Punktesysteme, ähnlich wie Schulnoten. Sie sind also um's mal mathematisch auszudrücken diskret statt kontinuierlich. Die Punktzahlen werden nach festgelegten Kriterien vergeben. Beispiel Feinmotorik 0 für "normaler willkürlicher Bewegungsablauf", 2 für "leicht gestört", bis hin zu 5 für "schwer gestört". Die Punkte der verschiedenen Domänen werden dann addiert. Das ergibt für die 5 Domänen mit maximal 5 Punkten pro Domäne einen Wertebereich von 0 (sehr gut) bis 25 (sehr schlecht). Die Frage aller Fragen ist natürlich, wie gut derlei Bewertungssysteme die wirkliche Situation der Patientin oder des Patienten abbilden. Die Einschätzung hat was subjektives. Ausserdem werden die Werte in klinischen Studien gemittelt über alle Patienten. Da kommen dann lustige Dezimalstellen (also die hinter dem Komma) mit unklarer Bedeutung in's Spiel: "Verbesserung von 4,3 auf 3,8" (siehe nächster Artikel)! Nun, ähnliche Sinn-Fragen kennt man aus dem Umfeld Schule. In der vorliegenden, überaus wichtigen Arbeit wurde nun die 5-Domänen NPC-CSS auf's Korn genommen mit umfangreichen Daten vom NIH und dem Rush University Medical Center in Chicago (USA). Frühere Arbeiten hatten bereits die Eignung dieser Skala untersucht. Hier wurden nun erstmals die NPC-CSS Punkte für Kognition, Sprache und Feinmotorik mit den Ergebnissen unabhängiger Standardtests verglichen, also beispielsweise die Feinmotorik unter anderen mit dem "9-Loch-Stäbchen-Test", der ja eine kontinuierliche Messgrösse liefert: die Zeit bis die Aufgabe erfüllt ist.



Insgesamt wurden die Daten von 128 Patienten ausgewertet, nicht alle Patienten haben alle Tests gemacht, manche Patienten konnten die jeweiligen Tests mehrfach ausführen, für manche Domänen (Feinmotorik und Sprache) konnten schwer betroffene Patienten nicht in Betracht gezogen werden, auch mussten jeweils verschiedene altersgemässe Tests verwendet werden. Die Studie zeigt, dass die NPC-CSS Werte in den drei untersuchten Domänen im Mittel (!) relativ gut mit den Werten aus den Standardtests übereinstimmen, zumindest in bestimmten Wertebereichen. Schaut man sich aber die Kognitionswerte genauer an (dafür gibt's eine Abbildung in der Arbeit), erkennt man: die mit Standardtests gemessenen Intelligenzquotienten der Patienten zeigen eine sehr viel grössere Bandbreite als das grobmaschige NPC-CSS Punktesystem. Auch gibt es Überlappungen: Patienten mit ähnlichen IQ Werten gemäss Standardtest erhielten unterschiedliche NPC-CSS Punkte. Je nun, kein System ist perfekt. Am Ende kann man NPC – wie vieles andere (Schulleistungen) – mit Punktesystemen nicht komplett beschreiben.

[PMID:40520915](#) [Mengel et al. Efficacy results from a 12-month double-blind randomized trial of arimoclomol for treatment of Niemann-Pick disease type C \(NPC\): Presenting a rescored 4-domain NPC Clinical Severity Scale. Mol Genet Metab Rep. 2025 May 28;43:101233. doi: 10.1016/j.ymgmr.2025.101233.](#)

[PMID:40663813](#) [Mengel et al. Long-term efficacy and safety of arimoclomol in Niemann-Pick disease type C: Final results of the phase 2/3 NPC-002 48-month open-label extension trial. Mol Genet Metab. 2025 Aug;145\(4\):109189. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109189. Epub 2025 Jul 7.](#)

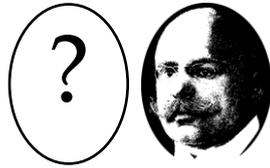
Hier geht's um Arimoclomol, was ja mittlerweile umgetauft wurde zum Marketingfreundlichen Miplyffa, und die Ergebnisse der klinischen Studien. Die erste Veröffentlichung zeigt, was geschieht nach 12-monatiger Behandlung mit Arimoclomol oder Plazebo (Ausgabe 4 und 5) unter Anwendung der bewährten Pippi-Langstrumpf Strategie "Ich mach mir die Welt wie sie mir gefällt". Nein, Scherz beiseite, so schlimm ist es nicht. Kurz gesagt wurden die Daten neu analysiert: die Kognition wurde aus der Fünf-Domänen Krankheitsskala rausgenommen (da waren's nur noch vier; s. vorheriger Artikel), weil die Ergebnisse eventuell nicht vergleichbar sind aufgrund unterschiedlicher Testbedingungen und Alter der Patienten. Gleichzeitig wurde die Bewertungsskala für die Schluckbeschwerden "geglättet". Nun sehen die Ergebnisse besser aus (s. Ausgabe 5). Mit Arimoclomol und Miglustat wird's langsamer schlimmer als mit Plazebo.



Ob's gar nicht mehr schlimmer wird? Eine erste Antwort findet sich in der zweiten Veröffentlichung mit den Ergebnissen der Folgestudie (*open label extension*), an der zunächst 41 Patienten teilnahmen. Traurigerweise sind 2 Patienten verschieden, insgesamt haben 29 die 48-monatige Behandlung mitgemacht. Das Mass der Dinge waren die erwähnten Fünf- und Vierdomänen Skalen. Man kann die Ergebnisse – basierend auf Mittelwerten (!) über alle Teilnehmer – so zusammenfassen. Beim Übergang von Plazebo zu Arimoclolomol zeigte sich ein positiver Effekt, vor allem wohl beim Schlucken. Auf lange Sicht hin schreitet die Krankheit weiter voran, aber die Verschlechterung pro Jahr gemessen scheint reduziert im Vergleich zu Werten von unbehandelten Patienten aus anderen Studien. Hier aber gleich mal mit der roten Fahne winken: das sind Mittelwerte. Wie haben sich die Werte in den verschiedenen Domänen in den einzelnen Patienten verändert?

[Patterson et al. Disease-Modifying, Neuroprotective Effect of N-Acetyl-L-Leucine in Adult and Pediatric Patients With Niemann-Pick Disease Type C. Neurology. 2025 Jul;105\(1\):e213589. doi: 10.1212/WNL.0000000000213589. Epub 2025 Jun 13.](#)  
[PMID:40513057](#)

Wir bleiben beim Thema und kommen zu N-Azetyl-L-Leuzin (NALL), Marketing-technisch genannt Levacetylleucine oder – noch besser – AQNEURSA (siehe Ausgaben 4, 5, 10 und 11). Patterson und Kollegen berichten die neuesten Ergebnisse einer von der Firma Intrabio gesponsorten zweiten klinischen Studie. Zur Erinnerung: in der ersten Studie (s. Ausgabe 11) bekamen die Patienten älter als 4 Jahre entweder für 3 Monate Plazebo und dann für 3 Monate NALL oder umgekehrt, also zuerst NALL und dann Plazebo. In der daran anschliessenden zweiten Studie bekamen alle, die wollten, NALL, das waren insgesamt 49, davon nahmen 41 auch Miglustat. Was wurde gemessen? Nun, drei Skalen wurden verwendet (siehe vorherige Artikel): die 5 Domänen sowie eine 15 Domänen Version der NPC-CSS sowie die SARA. Die Ergebnisse sind, zumindest was die Mittelwerte (!) über alle Teilnehmer anbelangt (siehe oben), vielversprechend: Behandlung mit NALL verlangsamt den Fortschritt der Krankheit, eventuell gibt es sogar Verbesserungen. Da es in dieser Folge-Studie keine Plazebogruppe gab, wurden zum Vergleich bereits veröffentlichte Werte früherer Studien herangezogen, auch das kennt man (s. oben). Wieder gilt: wie haben sich die Werte in den verschiedenen Domänen in jedem einzelnen Patienten verändern? Übrigens, hier noch ein kurzer Hinweis auf ein Prozentzahlenspiel. Wer Zahlen nicht mag, kann das Folgende einfach überspringen. Die Arbeit sagt mit NALL würde es 18% besser als ohne (engl. *baseline*). Was heisst denn das? Nun, hier wird etwas willkürlich eine jährliche Verschlechterung um +1.5 Punkte im 5 Domänen NPC-CSS bei unbehandelten



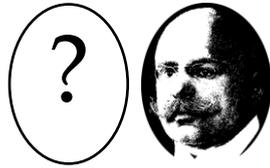
Patienten als 100% gesetzt. Dieser Wert wurde einer früheren Studie entnommen (Mengel et al., 2020; s. Ausgabe 4). Dann wird gesagt -0.27 Punkte im Schnitt pro Jahr bei NALL Behandlung seien eine Verbesserung um 18 Prozent (also 0,27 geteilt durch 1,5 mal 100). Das klingt nach was, aber was bedeutet's *realiter*?

[PMID:40701909](#) [Gascón-Bayarri et al. Efficacy and safety of efavirenz in Niemann-Pick disease type C. Neurotherapeutics. 2025 Jul 22:e00706. doi: 10.1016/j.neurot.2025.e00706.](#)

Und es geht weiter mit einer klinischen Studie aus Spanien, hier wurde Efavirenz (Hintergrund s. Ausgabe 10) ausprobiert in Patienten mit der adolescent/adulten Form von NPC. Es nahmen 16 Patienten älter als 14 Jahre teil, alle bekamen den Wirkstoff, es gab keine Plazebokontrolle. Im Vordergrund stand die Wirkung auf kognitive Fähigkeiten, schliesslich wird das Zielprotein von Efavirenz, das Enzym Cyp46, von Nervenzellen gebildet. Dort fungiert es ja als eine Art Überlaufventil und hilft überflüssiges Cholesterin loszuwerden. Die Wirksamkeit wurde anhand von drei Domänen ermittelt, Demenz, Sprachgedächtnis und Executive Funktion. Dafür wurden verschiedene Tests durchgeführt, zuerst jeweils vor Behandlung, und dann zu bestimmten Zeiten während der Behandlung. Insgesamt zeigten alle Patienten eine positive Reaktion, es gab keine Verschlechterung in zwei der drei untersuchten Domänen über 52 Wochen hinweg. Wobei das natürlich immer eine Frage der Definition ist, was als "positiv" gewertet wird. Schaut man sich die Test-Ergebnisse genauer an, ergibt sich ein gemischtes Bild. Positive Veränderungen in manchen, nicht allen Tests, zeigten vor allem jene Patienten, bei denen der Beginn der Symptome nicht allzu lange zurücklag. Die Autoren geben eine Schwelle von 12 Jahren an. Das heisst mal wieder: je früher behandelt wird, desto besser!

[PMID:40866990](#) [Karimzadeh et al. Clinical characteristics and treatment outcomes in patients with Niemann-Pick disease type C \(NPC-C\): a cross-sectional study. Orphanet J Rare Dis. 2025 Aug 27;20\(1\):459. doi: 10.1186/s13023-025-03897-9.](#)

Die Studie gibt einen Überblick über 58 iranische NPCD Patienten, die zwischen 2013 und 2024 in einem Teheraner Krankenhaus, und berichtet über die Wirkung von Miglustat. Was letzteres anbelangt, so gibt's wenig Neues. Allerdings besteht die Kohorte aus vielen jungen Patienten, das Durchschnittsalter, bei dem Symptome auftraten, lag bei 3,35 Jahren. Auch die Kollegen nutzen eine Skala um die Wirkung von Miglustat zu messen, allerdings ist diese nochmal anders. Hier geht's um Kategorien (schlechter, stabil, besser) und Prozentzahlen, also Schluckbeschwerden zu Anfang bei 5 (9,6% aller) Patienten, stabil geblieben in 3 (5,8%) Patienten und schlechter geworden bei 2 (3,8%) Patienten. Noch eine Variation über das Thema.



### Patienten (ASMD)

[PMID:40420295](#)

[Villeneuve et al. Advanced strategies for detecting acid sphingomyelinase deficiency type B with attenuated phenotypes. Orphanet J Rare Dis. 2025 May 26;20\(1\):252. doi: 10.1186/s13023-025-03746-9.](#)

"Papier ist geduldig", ja bisweilen sogar nützlich, vor allem wenn es in elektronischer Form vorliegt. Die Arbeit zeigt, dass ASMD Patienten retrospektiv gefunden werden können. Wie? Dazu nehme man die elektronischen Akten von gaaaaaaaaaaaaaaaaanz vielen Leuten (hier um die 60.000), die zwischen 2012 und 2023 in's Universitätskrankenhaus in Toulouse (Frankreich) kamen. Man durchsuche diese nach bestimmten Kriterien und lasse dann die Ergebnisse nochmal von Experten überprüfen. Et voilà.

[PMID:40717061](#)

[Eskes et al. Exploring Exhaled Breath Analysis in Adults With Chronic Visceral Acid Sphingomyelinase Deficiency to Identify Potential Biomarkers of Pulmonary Involvement. J Inherit Metab Dis. 2025 Jul;48\(4\):e70039.](#)

Mal was Neues und überaus Interessantes aus den Niederlanden. Es geht um Atemprobleme bei ASMD, Biomarker und einen überraschenden Ansatz. Bekanntlich ist die Fehlfunktion der Lungen ein sehr grosses Problem, das die Lebensqualität von ASMD (und auch NPC) Patienten stark einschränkt, dennoch kaum untersucht wird. Die Autoren haben untersucht, ob die ausgeatmete Luft von Patienten irgendwelche Stoffe enthält, die als Biomarker dienen könnten. Die Idee an sich ist nicht neu, das gibt's schon für andere Krankheiten, vor allem Lungenkrebs, aber eben noch nie für ASMD oder NPC. Hochwillkommene Pionierarbeit! An der Studie nahmen 15 Patienten teil sowie 34 Kontrollausatmer. Die Inhaltsstoffe im Atem wurden mit modernsten Methoden untersucht, ebenso etablierte Biomarker im Blut. Parallel wurden sowohl Funktion und Struktur der Lunge angeschaut, letztere mit Computertomographie. Also ein sehr umfangreicher Datensatz. Die Studie zeigt drei Stoffe, kurzkettige Kohlenstoffverbindungen mit seltsamen Namen (2-hydroperoxyhexane, 6-heptyn-2-one and 4-pentenyl acetate), welche für die Atemluft von ASMD Patienten charakteristisch und mit anderen Markern sowie dem Zustand der Lunge verbandelt sind. Woher diese Stoffe kommen ist noch unklar, sie könnten durch fehlerhafte Fett-oxidierung entstehen. Sozusagen als Sahnehäubchen liefert die Studie auch eine Art Note für die Lungenschädigung basierend auf den MRI Bildern. Weiter so, vielleicht auch für NPC.



[PMID:40806768](#) [Van Baelen et al. High-Resolution Mass Spectrometry Method for Targeted Screening and Monitoring of Fabry, Gaucher and ASMD Using Dried Blood Spots and Capitainers: Impact of Sample Matrix on Measurement Results. Int J Mol Sci. 2025 Aug 7;26\(15\):7641.](#)

Hier geht's um drei bekannte Biomarker für drei Krankheiten, darunter Lyso-Sphingomyelin für ASMD. Die Autoren stellen eine verbesserte Methode vor, um die Menge der Biomarker möglichst genau zu bestimmen, und zwar in den berühmten *dried blood spots* also auf Filterpapier geträufelten und angetrockneten Blutstropfen. Diese sind ja für das Neugeborenen screening wichtig.

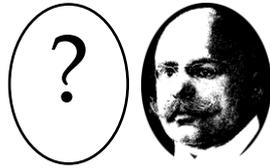
[PMID:40810828](#) [Youssef et al. Outcome of enzyme replacement therapy for hematological and visceral manifestations in children with acid sphingomyelinase deficiency: a single center experience in upper Egypt. Mol Cell Pediatr. 2025 Aug 14;12\(1\):11. doi: 10.1186/s40348-025-00199-9.](#)

Eine wichtige Studie zur Wirkung von Olipudase kommt aus einem Krankenhaus in Asyut in Ober-Ägypten. Ok, es gibt schon viele Studien dazu. Stimmt! Aber eben nicht für Patienten im Kindesalter (2–6 Jahre, fünf mit Typ A/B also chronisch neuroviszeral und fünf mit Typ B, also chronisch viszeral). Die Ergebnisse nach zwölfmonatiger Behandlung mit Olipudase sind klar, die Behandlung wirkt gemessen an den positiven Veränderungen der erfassten Werte als da wären Gewicht, Hämoglobin, Blutplättchen, Cholesterin, Leber- und Milzgrösse, Knochendichte. Zwei Patienten mit verminderter Lungenfunktion zeigten erhebliche Verbesserungen.

### Tiermodelle (NPC)

[PMID:40869913](#) [Servín-Muñoz et al. Gene Expression Profile of the Cerebral Cortex of Niemann-Pick Disease Type C Mutant Mice. Genes \(Basel\). 2025 Jul 24;16\(8\):865.](#)

Hier mal wieder eine sogenannte Genexpressions-Studie, ein beliebtes Thema (s. Ausgaben 2, 5, 6, 9, 13). Zur Erinnerung, man will herausfinden, welche zellulären Vorgänge bei NPC verändert sind, abgeschaltet, angeschaltet, oder sonstwie gestört. Ein vielverfolgter Ansatz zielt darauf ab, das Muster der Gen-Expression und damit indirekt der Proteinherstellung zu untersuchen. Welche Proteine und damit zelluläre Prozesse werden in Zelle xyz durch die Krankheit hoch- und welche runter-reguliert. Das kann man auf verschiedene Weise angehen, die vorliegende Arbeit nahm den sagen wir mal einfachsten – und auch kostengünstigsten – Weg. Hier wurde untersucht, wie sich das Genexpressionsmuster im Kortex von Mäusen mit



normalem und mutiertem NPC1 unterscheidet. Das Tiermodell mit dem schönen Namen *imagine* wurde 2017 von Gomez-Grau und Kollegen vorgestellt, die Tiere tragen eine Variante, die bei einem spanischen Patienten gefunden wurde, sie produzieren kein bis sehr wenig NPC1 Protein. Die Studie zeigt, wie andere auch, Gene, die herauf- und runterreguliert werden, also Krankheitsbedingte Veränderungen in dem oder dem Vorgang. Allerdings zeigt der hier gewählte Ansatz nicht, in welcher Zelle (Neuron, Glia etc.) was passiert. Dazu bräuchte es sehr viel aufwändigere *single cell* also Einzelzell Studien, die auch bereits durchgeführt wurden allerdings mit anderen Tiermodellen und anderen Hirnregionen (s. Ausgabe #2 und #9).

[PMID:40847051](#) [Yamada et al. Inability of  \$\alpha\$ -cyclodextrins to accommodate cholesterol potentially underlies their lack of efficacy and ototoxicity in Niemann-Pick disease type C treatment. \*Sci Rep.\* 2025 Aug 22;15\(1\):30857. doi: 10.1038/s41598-025-15599-0.](#)

Alpha, beta, gamma, es gibt diese drei und viele mehr, aber im Zusammenhang mit Zyklodextrin hört man immer nur von beta. Warum eigentlich? Die japanischen Kollegen haben sich das ganz genau angeschaut. Gamma und beta funktionieren im Zell- und Mausmodell, alpha nicht, weil sein Tassen-Durchmesser zu klein ist für's Cholesterin, und was auch immer sonst noch in's Zyklodextrin passt und Schäden hervorruft.

### Tiermodelle (ASMD)

[PMID:40543381](#) [Kell et al. Secondary accumulation of lyso-platelet activating factors in lysosomal storage diseases. \*Mol Genet Metab.\* 2025 Aug;145\(4\):109180. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109180. Epub 2025 Jun 17.](#)

Stichwort Biomarker, genauer gesagt, die *lyso-platelet activating factors* (Lyso-PAFs), das sind spezielle Fettmoleküle, die bereits im Kontext mit NPCD beschrieben wurden als sogenannte sekundäre Speicherstoffe, sekundär weil sie mit dem Protein, was eigentlich kaputt ist, also NPC1 oder ASM, erstmal nix zu tun haben (Ausgabe 11). Die neue Studie zeigt, dass der Gehalt an Lyso-PAFs im Hirngewebe von ASM-defizienten Mäusen erhöht ist und zwar je älter desto mehr. Ausserdem zeigt die Arbeit Anhäufung von Lyso-PAFs in Tiermodellen von anderen lysosomalen Speicherkrankheiten, darunter auch Sandhoff und GM1 Gangliosidase. Das ist vielleicht nicht überraschend, diese Krankheiten haben wohl mehr gemein als man denkt.



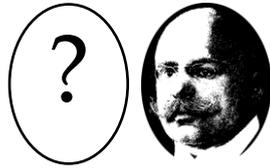
[PMID:40609755](#)  
[Naya-Forcano et al. Sphingomyelin-induced glucocorticoid receptor alterations lead to impaired presynaptic plasticity in acid sphingomyelinase deficient neurons. Neurobiol Dis. 2025 Sep;213:107016.](#)

Diese Arbeit legt vielleicht eine neue Fährte zu einem besseren Verständnis der neurologischen Symptome bei ASMD und deren Behandlung, ein wahrlich vernachlässigtes Thema. Es geht um Glukokortikoide, oder wem das erstmal zu fremd klingt, Cortisol. Es handelt sich dabei um natürliche Steroidhormone. Sie werden aus Cholesterin gebildet und haben ganz viele Funktionen im Körper inklusive Hirn. Eine pharmakologisch genutzte Funktion ist sicher die Hemmung von Entzündungsreaktionen und damit die Schmerzstillung. Nur mal so: PubMed listet schlappe 90.000 Artikel über diese Hormone. Glukokortikoide werden in der Nebenniere gebildet und binden in den Zielzellen an spezielle Proteine, Rezeptoren, welche dann die Expression von Zell-abhängigen Genen steuern. Ausserdem gibt es direkte, Genom-unabhängige Wirkungen. Die Glukokortikoid-Konzentration schwankt mit dem Tag/Nacht Zyklus, und geht durch die Decke bei Stress. Die Ledesma Truppe untersuchte Glukokortikoide im Gehirn von ASM-defizienten Mäusen und fand eine verringerte Menge an Rezeptoren, insbesondere an den Synapsen, eventuell aufgrund der Anhäufung von Sphingomyelin. Jedenfalls übertrugen die Synapsen die elektrische Aktivität anders. Kann man das reparieren? Man kann, zumindest in der Zellkultur, durch Behandlung mit Cortisol. Diese Beobachtungen unterstützen die positive Wirkung von Glukokortikoiden in ASM-defizienten Mäusen, welche die Gruppe bereits 2014 berichtete.

### Zell-basierte Modelle (NPC)

[PMID:40768564](#)  
[Pirone et al. Drug-Induced Reversible Lysosomal Changes Tracked in Live Cells by Holo-Tomographic Flow Cytometry. ACS Nano. 2025 Aug 19;19\(32\):29601-29615. doi: 10.1021/acsnano.5c08530. Epub 2025 Aug 6.](#)

Dieser Artikel wäre fast durch die Lappen gegangen! Es geht um eine neue optische Methode, um Zellen mit defektem NPC1 von gesunden zu unterscheiden, und zwar *label-free*, also ohne dass man sie irgendwie mit irgendwas färbt, Beispiel das altbekannte Filipin. Die Färberei bringt ja doch einiges durcheinander (Stichwort Bolognese auf weissem Hemd). Oft, wie bei Filipin, muss man die Zellen umbringen, um färben zu können. Hier also ein neuer Ansatz. Er beruht auf einer cleveren Beleuchtung der Zellen und einer intensiven Bilddatenverwurschtung.



[PMID:40565243](#) [Parente et al. Exploration of Bromodomain Proteins as Drug Targets for Niemann-Pick Type C Disease. Int J Mol Sci. 2025 Jun 16;26\(12\):5769.](#)

Aus der Reihe "Hallo, ich bin der Neue"! Dieser Artikel, den der Digest Autor geschrieben hat, liefert erste Hinweise für einen neuen Therapieansatz aus Experimenten mit den berühmt-berüchtigten Patienten Fibroblasten. Es geht um die Hemmung von sogenannten Bromodomain and Extraterminal Domain (kurz BET) Proteinen. Obacht, Biologie, Vergleiche hinken arg: Diese Proteine erkennen bestimmte Muster auf den sogenannten Histonen (Histon-Azetylierung für die, die's genauer wissen wollen), und krallen sich daran fest. Die Histone hinwiederum sind so eine Art von Spulen, auf die der DNA Faden (Erbinformation) dynamisch auf und abgewickelt wird. Da wo nun die BET Proteine sich eingekrallt haben, kann weniger gut Erbinformation ausgelesen werden. Ein BET Protein Hemmstoff verhindert das Festkrallen und wirft die Herstellung von bestimmten Proteinen wieder an. Gut, das Ganze ist komplizierter und noch grösstenteils unerforscht. Die Studie zeigt, dass Hemmung der BET Proteine tatsächlich die Herstellung von NPC1 anschmeisst und auch pathologische Veränderungen in den Zellen wie die Cholesterin-Anhäufung rückgängig macht. Übrigens: die Veröffentlichung des Artikels hat ein Jahr gedauert, vier Zeitschriften wollten die Story nicht. "Bleiben Sie dran, da kommt noch mehr!"

[PMID:40516874](#) [Wang et al. Itraconazole and posaconazole, inhibitors of NPC1 sterol transport, act as pharmacological chaperones after washout. J Biol Chem. 2025 Jul;301\(7\):110370. doi: 10.1016/j.jbc.2025.110370. Epub 2025 Jun 16.](#)

Es geht weiter mit Wirkstoff-Kandidaten, jetzt Itraconazol und Posaconazol. Sie hätten eigentlich schon mal früher erwähnt werden können. *Mea culpa*. Die schrecklichen Namen entschuldigen nichts. Beide Wirkstoffe werden bei Pilzinfektionen verschrieben. Frühere Arbeiten zeigten, dass beide Stoffe auch an NPC1 binden. Sie helfen den krankmachenden Varianten, sich korrekt zu falten und damit dem gnadenlosen Abbau durch die Qualitätskontrolle zu entkommen. Super! Aber, die Stoffe hemmen auch die Funktion von NPC1. Mist! Die neue Arbeit zeigt an Hautfibroblasten von Patienten, dass eine stossweise Behandlung mit dem einen oder anderen Wirkstoff (also Zugabe-Wegnahme-Zugabe-Wegnahme etc.) eine positive Wirkung erzielt: sie verringert die Anhäufung von Cholesterin und bringt das kaputte NPC1 Protein an seinen Arbeitsort. Ob derlei auch in NPC Tiermodellen, ja gar in Patienten, funktioniert, wird man sehen müssen.



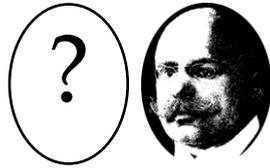
[PMID:40603986](#) [Wüstner et al. Dynamic mode decomposition for analysis and prediction of metabolic oscillations from time-lapse imaging of cellular autofluorescence. Sci Rep. 2025 Jul 2;15\(1\):23489.](#)

Jeder kennt's, manchmal geht's rauf, manchmal runter usw. Das kann situationsbedingt wunderbar oder furchtbar sein. Auch in Zellen geht's auf und ab, beispielsweise der Energiestoffwechsel, auf fachchinesisch er oszilliert und das im Minutentakt. Gesunde Zellen schwingen aber eventuell anders als kranke. Die Frage ist, kann man gesunde und kranke allein aufgrund des "Rauf und Runter" im Energiestoffwechsel unterscheiden. So weit so einfach. Die Arbeit aus Dänemark geht der Frage nach, aber – "Warnung vor dünnem Eis", sehr komplexen Methoden. Zitat aus der Biophysikvorlesung: "Wenn Sie es nicht verstehen, dann gewöhnen Sie sich wenigstens daran". Ok! Daher schon mal gleich die Antwort plus kursorische Zusammenfassung: Man kann, zumindest in der Bäckerhefe! Die Autoren entwickelten ein Verfahren (keine Details, Stichworte für *freaks* sind *dynamic mode decomposition*, *time delay embedding*, *machine learning* sowie die gute alte Zeitlupe), das es erlaubt, Hefezellen mit und ohne NPC1 oder NPC2 voneinander zu unterscheiden und zwar anhand von zeitlichen Änderungen in der Konzentration von bestimmten Stoffwechselprodukten. Nein, kein Hokusfokus, einfach nur moderne Datenanalyse. Die spannende Frage ist, ob derlei auch in anderen Zelltypen oder in Geweben funktioniert.

[PMID:40554661](#) [Lin et al. An Integrated Platform for High-Throughput Extraction and Mass Spectrometry-Based Quantification of Cholesterol and Sphingosine. Anal Chem. 2025 Jul 15;97\(27\):14177-14188. doi: 10.1021/acs.analchem.4c06628. Epub 2025 Jun 24.](#)

Den Cholesteringehalt zu messen, sollte doch eigentlich einfach sein, denkt man. Es kommt drauf an, wo, wie genau und wie schnell. Die vorliegende Arbeit aus den NIH Laboratorien in den USA stellt ein automatisiertes *high throughput* (also Hochdurchsatz) System vor, mit dem man sehr genau binnen zwei Stunden die Cholesterin Menge in Zellen messen kann, und zwar in sogenannten *384-well plates*. Darin sind also 384 Höhlen, in denen Zellen hausen. Man kann damit den Einfluss von vielen verschiedenen Bedingungen (beispielsweise Wirkstoffkandidaten) auf den zellulären Gehalt an Cholesterin bestimmen.

[PMID:40436106](#) [Igarashi et al. Neurogenin 2-induced central neurons generated from NPC patient-derived iPSC display attenuated neurite outgrowth while accumulating cholesterol. Biochim](#)



[Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2025 Aug;1870\(6\):159639. doi: 10.1016/j.bbali.2025.159639. Epub 2025 May 26.](#)

Neues Modell, neue Freude – und eventuell Verdruss. Es geht hier um Nervenzellen, die aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen hergestellt werden. Diese überaus trendige Modell ist aufregend aus verschiedenen Gründen, es ist menschlich, leicht manipulier-, und in grossen Mengen herstellbar. Die Entwicklung auf diesem Gebiet ist rasant. Die japanischen Kollegen erzeugten wie andere zuvor (s. Ausgabe 6) Nervenzellen aus Hautfibroblasten von gesunden Spendern und NPC Patienten, und untersuchten diese dann. Sie nutzten dafür eine Art Turbomethode, die bereits 2013 erstmals vorgestellt wurde. Damit kann man binnen zwei Wochen Nervenzell-ähnliche Gebilde im Plastikschälchen sehen, mit älteren Methoden dauerte das sehr viel länger. Es fanden sich Unterschiede zwischen kranken und gesunden Zellen, Behandlung mit Miglustat führte zu einer Verringerung der Cholesterinhäufung – das hatte man so in anderen Zellen bislang nicht gesehen –, und ein *drug screen* lieferte mindestens zwei Wirkstoffe (Lacosamide und Phenelzine), die irgendwann vielleicht als Therapiekandidaten dienen können täten. Die Arbeit zeigt: das Modell entwächst seinen Kinderschuhen, aber es besteht Stolpergefahr: ein grosses Manko dieser Studien ist bislang, dass seltenst das gemessen wird, was für Nervenzellen eigentlich wichtig ist: ihre synaptische Aktivität.

### Zell-basierte Modelle (NPC und ASMD)

[PMID:40427492](#) [Guerra et al. c-Abl/TFEB Pathway Activation as a Common Pathogenic Mechanism in Lysosomal Storage Diseases: Therapeutic Potential of c-Abl Inhibitors. Antioxidants \(Basel\). 2025 May 20;14\(5\):611. doi: 10.3390/antiox14050611.](#)

Die Arbeit der Zanlungo Truppe aus Chile baut auf ihre früheren Beobachtungen (s. Ausgabe 3), dass eine Hemmung des ABL1 (auch c/Abl genannt) Proteins die Lysosomherstellung ankurbelt und die Cholesterinhäufung bei NPCD verringert. Die neue Ergebnisse zeigen, dass diese positive Wirkung auch in pharmakologischen Zellkultur-Modellen für ASMD und der Gaucher Krankheit hervorgerufen wird durch Behandlung mit Imatinib, Neurotinib oder Vitamin E.

### Vermischtes

[PMID: 40333988](#) [Appu et al. Niemann Pick C1 mistargeting disrupts lysosomal cholesterol homeostasis contributing to neurodegeneration in a Batten disease model. Sci Adv. 2025 May 9;11\(19\):eadr5703. doi: 10.1126/sciadv.adr5703. Epub 2025 May 7.](#)



Eine spannende Geschichte, aber es geht eigentlich um was anderes und um Palmitoylierung. Nein, Palmitoylierung ist keine hippe Animatour-befeuerte Aktivität im Club-Med Urlaub unter Palmen! Der Reihe nach: Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen sind lysosomale Speicherkrankheiten. Eine schreckliche Form, die sogenannte NCL1, auch infantile NCL genannt, wird hervorgerufen durch einen Defekt in einem Enzym, das die eben genannte Palmitoylierung rückgängig macht. Bei der Palmitoylierung wird einem Protein X eine Fettsäure angehängt wird, meist die Palmitinsäure (ursprünglich im Palmöl entdeckt). Dieser Vorgang sorgt dafür, dass das Protein X von seinem Geburtsort zu seinem Funktionsort kommt. Dort angekommen, muss das Protein X wieder von der Fettsäure befreit werden, damit es funktionieren kann. Das erledigt das besagte Enzym, mit dem wunderschönen Namen *palmitoyl-protein thioesterase-1* kurz PPT1. Die Arbeit zeigt, dass bei NCL1 – also PPT1 kaputt – das NPC1 Protein aufgrund der fehlenden Ent-Palmitoylierung (!) nicht zu seinem Wirkort kommt. Tatsächlich odysst es an die Plasmamembran. Somit ist also NCL1 quasi eine Kombination aus NPC und wahrscheinlich anderen Krankheiten, da ja noch weitere Proteine nicht an ihren Wirkort gelangen können. Na und? Nun, kaputte Ent-Palmitoylierung von NPC1 könnte also auch NPC mit auslösen oder beeinflussen.

[PMID: 40870568](#)

[Lin et al. Functional Analysis of NPC2 in Alarm Pheromone Recognition by the Red Imported Fire Ant, \*Solenopsis invicta\* \(Formicidae: Solenopsis\). \*Insects\*. 2025 Jul 25;16\(8\):766. doi: 10.3390/insects16080766.](#)

[PMID: 40780340](#)

[Rao et al. Niemann-Pick type C2 protein PpseNPC2-1 binding volatile nerolidol mediates prey localization of the pond wolf spider \*Pardosa pseudoannulata\*. \*Int J Biol Macromol\*. 2025 Sep;322\(Pt 1\):146675. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.146675. Epub 2025 Aug 6.](#)

Mal wieder zurück zum Thema Ungeziefer, Insekten, allerdings aus zwei Richtungen. Was man dafür hält ist ja sehr variabel, aber in der ersten Arbeit geht's um ein wirkliches Problemviech, die rote Feuerameise, eine invasive Art aus Südamerika, die weltweit grosse Schäden anrichtet. Die chinesischen Kollegen fanden heraus, dass diese Ameisen das Npc2 Protein brauchen um den "Alarmruf" ihrer Artgenossen zu riechen. Npc2 bindet den "Alarmstoff" mit dem alarmierenden Namen *2-ethyl-3,6-dimethylpiazine* (EDMP).

In der zweiten Arbeit geht's um die wandernde Wolfsspinne *Pardosa pseudoannulata*, die wohl in der industriellen Landwirtschaft eingesetzt wird, um pflanzenfressende Insekten zu vertilgen. Die Forscher zeigen, dass die Spinne Npc2 braucht, um ihre



Beute zu finden. Die Geschichte geht ungefähr so: manche Pflanzen, die von pflanzenfressenden (herbivoren) Insekten befallen werden, produzieren Nerolidol. Diesen Stoff wiederum riecht die Spinne dank Npc2. Dadurch findet die Spinne die Pflanze und ihre Beute. Npc2 scheint also alles mögliche zu binden, zumindest in Insekten. Wurde das Molekül also immer spezialisierter im Laufe der Evolution, bis es in Säugetieren "nur noch" Cholesterin bindet?