



## *Pfrieger'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. Pfrieger

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

**Liebe Leserin, lieber Leser,**

willkommen zur **fünfzehnten** Ausgabe. Sie umfasst Veröffentlichungen zwischen dem 1. September 2025 und dem 31. Dezember 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 \(\(2025/09/01\)\[Date - Publication\] : 2025/12/31\)\[Date - Publication\]\)\) NOT \(\(2020/01/01\)\[Date - Publication\] : 2025/08/31\)\[Date - Publication\]\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/((niemann-pick c OR niemann-pick type C OR niemann-pick type C1 OR niemann-pick type c2 OR npc1 OR npc2) AND ((2025/09/01)[Date - Publication] : 2025/12/31)[Date - Publication])) NOT ((2020/01/01)[Date - Publication] : 2025/08/31)[Date - Publication]))

- für **ASMD**:

[\(\(niemann-pick AND \("type a" OR "type B" OR "type A/B"\) OR smpd1 OR asmase OR acid sphingomyelinase\) AND \(\(2025/09/01\)\[Date - Publication\] : 2025/12/31\)\[Date - Publication\]\)\) NOT \(\(2020/01/01\)\[Date - Publication\] : 2025/08/31\)\[Date - Publication\]\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/((niemann-pick AND ()

In diesem Zeitraum erschienen **59 (NPC)** und **41 (ASMD)** Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, darunter **9 (NPC)** und **5 (ASMD)** Übersichtsartikel, respektive. **Zwei** 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 französische *open science* Archiv [HAL](#), die noch fehlenden Ausgaben folgen nach und nach. 13) Ein grosser Dank an die [Niemann-Pick Selbsthilfegruppe e.V.](#), an [NPSuisse](#) und an alle, die den Digest auf ihren Webseiten beherbergen. 14) Rückmeldungen (Lob, Kritik, Geschenkgutscheine) gerne an fw-pfrieger@gmx.de.

## Patienten (NPC)

[PMID:41260183](#)

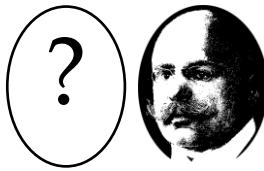
[Porter FD, Alexander DM, Albert OK, Robbins KP, Labor DA, Borruso AJ, Farhat NY, Jiang X, Berry-Kravis E. Utility of 24\(S\)-hydroxycholesterol as a proximal biomarker to monitor long-term intrathecal adrabetadex therapy in individuals with Niemann-Pick disease, type C1. Mol Genet Metab. 2025 Dec;146\(4\):109254. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109254.](#)

Gehen wir's einfach an mit einer kurzen aber wichtigen Veröffentlichung zum Dauerthema Biomarker, hier nun 24-Hydroxycholesterol. Der Stoff wird bekanntlich von Nervenzellen gebildet und zeigt somit deren Cholesterin-Stoffwechsel an. Die Studie an 10 NPC Patienten mit Krankheitsbeginn zwischen 0 bis 13 Jahren zeigt einen messbaren Anstieg der 24OH Konzentration 48 Stunden nach intrathekaler Behandlung mit Hydroxypropyl-beta-Zykrodextrin (Adrabetadex) und zwar in sieben von 10 Patienten. Ein weiterer Hinweis, dass die Behandlung Wirkung zeigt, und dass das Hydroxy-Zeug als Marker taugt.

[PMID:41529425](#)

[Agrawal N, Bianconi S, Jaeger R, Farhat NY, Alexander DM, Sinaii N, Hadigan C, Berry-Kravis E, Porter FD. Characterization of liver disease in a cohort of individuals with Niemann-Pick Disease, Type C1. Mol Genet Metab. 2025 Dec 29;147\(3\):109716. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109716.](#)

Noch eine Arbeit aus der Berry-Kravis / Porter Schatzkiste, hier geht's um die Leber. "Moment, Leber?" denkt man "Gut, die ist betroffen bei NPC, alter Hut, da wissen wir Bescheid". Denkste! So viel weiss man gar nicht über die Schädigung der Leber und eventuelle Zusammenhänge mit anderen Symptomen. Basierend auf Daten (Ultraschall, Steifigkeit/Elastographie, Enzymwerte) von 93 NPC Patienten unterscheiden die Autoren drei Gruppen bezüglich der Leberschäden bei der Geburt: nix (32% der Fälle), mild/moderat (Gelbsucht, Lebervergrösserung; 43%) und schwer (Cholestasis, Aszites, Hepatitis; 22%). Eine wichtige Erkenntnis: liegt irgendeine Leberschädigung bei Geburt vor, egal ob mässig oder schwer, dann treten neurologische Symptome im Schnitt ungefähr vier bis sechs Jahre früher auf als ohne. Wobei, was heisst "im Schnitt", also Mittelwert, bei einer Krankheit, wo die Streuung der Werte (Standardabweichung) so breit ist wie der Eiffelturm hoch. Eine wichtige Frage ist natürlich, warum die Leberschädigung so unterschiedlich ausfällt:



ist's die NPC1 Mutation selbst, oder andere Gene, oder was ganz anderes, oder alles zusammen. Hoffentlich kann dieser wertvolle Datensatz weiter analysiert werden.

[PMID:41274250](#)

[Diksha, Gaurav V, Kamla D, Mathuria YP, Kapshikar R, Kumar A, Gupta SK, Ghosh DK. Non-invasive and rapid diagnosis of Niemann-Pick disease type C1 by immunocytochemical detection of leaky lysosomes in squamous epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2025 Dec 31;793:152969. doi: 10.1016/j.bbrc.2025.152969.](#)

Indische Kollegen schlagen einen neuen, relativ schnellen und billigen Diagnosetest vor. Er basiert auf einem Protein namens Galectin-3, und einem Abstrich von der Mundschleimhaut. Galectin-3 gelangt in geschädigte Lysosomen, wo es durch eine Färbemethode (für Eingeweihte: immunozytochemisch) nachgewiesen werden kann. Es war auch mal im Gespräch als Biomarker im Blut. Im Abstrich finden sich sogenannte Plattenepithelzellen aus der Schleimhaut, deren Lysosomen bei NPC wohl kaputt gehen. Die ersten Ergebnisse zeigen: der Test funktioniert. Ein erster Schritt, weitere werden folgen müssen: wie zuverlässig, wie spezifisch, wie empfindlich.

## Patienten (ASMD)

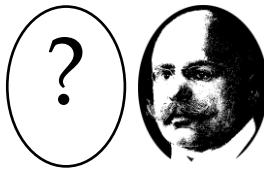
[PMID:40937531](#)

[Scarpa et al. \(2025\) Long-Term Safety and Clinical Outcomes With Olipudase Alfa Enzyme Replacement Therapy in Children and Adolescents With Acid Sphingomyelinase Deficiency. J Inherit Metab Dis. 2025 Sep;48\(5\):e70086. doi: 10.1002/jimd.70086. PMID: 40937531; PMCID: PMC12426810.](#)

Der Artikel gibt eine erste Antwort auf die Frage, wie es jungen Patienten mit chronisch-viszeraler ASMD (also Typ B) geht nach vier bis acht Jahren Behandlung mit Olipudase. Die Daten von 20 Patienten wurden im Rahmen der von Sanofi gesponsorten ASCEND-PED Studie erhoben. Milz und Leber erreichten in fast allen Patienten eine normale Grösse nach 4 bis 6 Jahren. Die Körpergrösse, Lungenfunktion sowie die Blutwerte von Cholesterin, LDL, HDL, Lysosphingomyelin sowie Chitotriosidase, die aktivierte Fresszellen anzeigt, verbesserten sich ebenfalls. Es gab keine neuen Nebenwirkungen über das hinaus, was bereits früher berichtet wurde (s. Digest 8; Dias et al., 2021, 2022).

[PMID:41029409](#)

[Morsy et al. Real-life impacts of olipudase alfa: experiences of adults receiving enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase deficiency-results from an international survey study. Orphanet J Rare Dis. 2025 Sep 30;20\(1\):493. doi:](#)



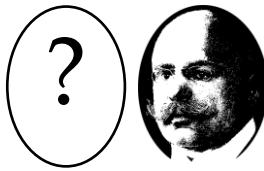
[10.1186/s13023-025-03997-6](https://doi.org/10.1186/s13023-025-03997-6). PMID: 41029409; PMCID: [PMC12487063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36348706/).

In dieser Veröffentlichung quasi aus den "INPDA Laboratorien" geht's um das wirkliche Leben, das wirkliche Leben von ASMD Patienten vor und während Behandlung mit Olipudase. Ähnlich wie in einer vorherigen Studie mit jungen ASMD Patienten veröffentlicht 2024 (Raebel et al., s. Digest #10) konnten hier nun erwachsene Englisch-sprechende Patienten einen Fragebogen ausfüllen, einige wurden dann noch direkt befragt. Die Daten stammen von 11 Patienten, absolut gesehen mag das wenig erscheinen, aber es geht ja um eine seltene Krankheit, und es gab Auswahlkriterien, insbesondere Olipudase Behandlung, die ja leider nicht allen Patienten zur Verfügung steht. Die Hälfte der Patienten zeigte erste Symptome bereits im Alter von 2 Jahren und jünger. Die Ergebnisse sind klar, die Belastung durch die Symptome ist riesengross, die Behandlung verbessert einiges. Nur als Beispiel: alle Patienten klagten vor der Behandlung über Bauchschmerzen und Kurzatmigkeit, die meisten davon wöchentlich oder noch öfter. Nach der Behandlung waren diese Symptome bei fast der Hälfte (40%) der Patienten weg, beim Rest traten sie noch monatlich oder wöchentlich auf. Unklar ist, wie lange die Patienten schon in Behandlung waren. Die stundenlangen Infusionen sind machbar, Tabletten wären besser, oder gar einmalige Gentherapie.

## Patienten (ASMD und NPC)

[Sidorina A, Catesini G, Deodato F, Boenzi S, Martinelli D, Rizzo C, Dionisi-Vici C. New multiplex LC-MS/MS method for lipid biomarker analysis of inherited neurodegenerative metabolic diseases. J Lipid Res. 2025 Dec 20;67\(1\):100967. doi: 10.1016/j.jlr.2025.100967.](https://doi.org/10.1016/j.jlr.2025.100967)  
[PMID:41429203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36348706/)

Wieder zurück zu Biomarkern, Stichwort "Siebene auf einen Streich". Es geht um einen weiteren "multiplex" Ansatz, also Messung mehrerer Biomarker im Blut auf einen Schlag. Das ist nix Neues (s. Duceppe 2025; Digest 12), neu ist immer nur, welche Biomarker, und welche und wie viele Proben. Das ist vor allem wichtig für den NeugeborenenScreen, wo man so viele Krankheiten als möglich erkennen will. Die Studie deutet an, dass man durch gleichzeitige Messung von Lysosphingomyelin und N-palmitoyl-O-phosphocholineserine (früher als Lysosphingomyelin-509 bezeichnet) im Blut zwischen ASMD (7 Patienten) und NPC (16 Patienten) unterscheiden kann. Was das Blut von Neugeborenen anbelangt, so gab es ähnliche Unterschiede, aber die Zahl der Patienten war kleiner (ASMD: n = 2; NPC: n = 7). Die Frage ist, ob sich der Ansatz auch bei anderen Patientenkohorten bewährt.



## Tiermodelle (NPC)

[PMID:41456743](#)

[Tait S, Fratini F, Boussadia Z, Gaddini L, Marra M, Le Pera L, Venturini G, Ferrante A. Investigation of dipyridamole-elicited signaling in the brain of Niemann Pick type C mice: A multi-omic study. Brain Res Bull. 2026 Jan;234:111708. doi: 10.1016/j.brainresbull.2025.111708.](#)

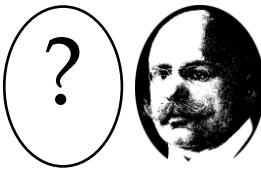
Aller guten Dinge sind drei, hier ist es eine dritte Veröffentlichung (Digest 6, 12). Es geht um den Wirkstoff Dipyridamol, ein "altes" Medikament gegen Thrombosen und Embolien. Er hemmt die Aufnahme von Adenosin in Zellen ebenso wie bestimmte Enzyme (für Kenner: Phosphodiesterasen). Adenosin hinwiederum ist eins von diesen Allerweltsmolekülen, das allein oder verbandelt mit anderen unzähligen zellulären Vorgänge regelt, eine Art Ballistol für die Zelle. Die vorherigen Studien zeigten positive Wirkungen von Dipyridamol in Patienten Fibroblasten und in NPC1-defizienten Mäusen. Die neue Arbeit veranstaltet eine Art Vergleichsorgie von Transkriptom- (also Genexpression) und Proteomdaten (Proteinherstellung) von Mäusen, und liefert mögliche Erklärungen für frühere Beobachtungen. Sie zeigt, dass zwei Hirnregionen, der Hippokampus (weil Seepferdchen-ähnliche Form) und das Kleinhirn, unterschiedlich auf NPC1 Defizienz und auf Dipyridamol reagieren. Das deutet darauf hin, dass im Kleinhirn Nervenzellen eher kaputt gehen als im Hippokampus, weil Mikrogliazellen unterschiedlich aktiviert werden. Das Dipyramidol scheint nur im Hippokampus zu wirken, wo es einen bestimmten Signalübertragungsweg (für Liebhaber: cGMP-PKG) aktiviert. Vielleicht ein Angriffspunkt für neue therapeutische Ansätze?

## Tiermodelle (ASMD)

[PMID:41024105](#)

[Xiong et al. Modular inflammation network discovery from large-scale phenotypic screening in genetically heterogeneous mouse brains. J Neuroinflammation. 2025 Sep 29;22\(1\):218. doi: 10.1186/s12974-025-03556-7. PMID: 41024105; PMCID: PMC12481786.](#)

So, hier wieder ein Beweis für "Unverhofft kommt oft" und dafür, dass auch Firmen manchmal Sinnvolles tun. Ok, Spässle gmacht. In der Studie der Firma Genentech, quasi DEM Biotech-Urgesteins-*powerhouse*, geht's allgemein um Entzündungsreaktionen im Gehirn, die Signale, die zellulären Hauptdarsteller, und ihre Netzwerke. Um diese besser zu verstehen, wurden in einer Art Herkulesarbeit sehr viele genetisch modifizierte Mäuse untersucht. Und Bingo, eine davon weist eine Mutation im *Smpd1* Gen auf, welches ASM kodiert, die Variante heisst C248S. Hier wurden "nur" Entzündungs-relevante Veränderungen im Gehirn untersucht. Es wäre super zu wissen, wie's der Maus sonst so geht (Symptome, Lebensdauer, etc.).



[Rovic et al. Acid sphingomyelinase is a gatekeeper of placental labyrinthine architecture and function.](#)

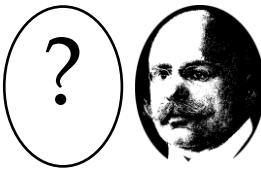
[PMID:40888736](#)

[Development. 2025 Oct 1;152\(19\):dev204425. doi: 10.1242/dev.204425. Epub 2025 Oct 6. PMID: 40888736; PMCID: PMC12539202.](#)

Und weiter geht's mit Überraschungen. Die Studie zeigt, dass das Enzym ASM für die korrekte Entwicklung der Plazenta, auch genannt Mutterkuchen, benötigt wird, zumindest in der Maus. In Mäusen, denen ASM fehlt, weist die Plazenta einige Veränderungen auf, die das Wachstum des Fötus behindern, insbesondere ist die Bildung des sogenannten Labyrinths gestört, wo die Blutgefäße von Mutter und Embryo aufeinander treffen und den Stoffaustausch bewerkstelligen. Hier sei angemerkt, dass die Plazenta grösstenteils von Zellen des Fötus gebildet wird, nur ein Teil dieses überaus komplizierten Teilzeit-Organs stammt von der Mutter. Daher nicht überraschend konnte eine Transplantation von ASM-defizienten Mausföten in die Gebärmutter gesunder Mausmütter deren Wachstumsstörung nicht ausgleichen.

[Beard CA, Hermanson KN, Snider JM, Hara A, Dahl BK, Allopenna JJ, Marron MT, Newcomb B, Low BE, Wiles MV, Jenkins RW, Obeid LM, Hannun YA, Snider AJ. Retention of lysosomal acid sphingomyelinase protects from Niemann-Pick Disease. Neurobiol Dis. 2025 Nov;216:107147. doi: 10.1016/j.nbd.2025.107147. Epub 2025 Oct 15. PMID: 41106691.](#)

Und noch ein Tiermodell für ASMD: hier wurde mit der CRISPR-CAS Genschere eine Maus geschnipstelt, welche die Variante S505A herstellt, entspricht beim Menschen S507A, also gleicher Aminosäurentausch nur zwei Perlen weiter auf der Kette. Warum? Man weiss seit langem, dass eine Form der ASM nicht im Lysosom werkelt, sondern von Zellen freigesetzt wird, vor allem als Teil von Entzündungsreaktionen. Was die dann genau macht, dazu gibts jede Menge Ideen. Die Frage war, wie's der Maus geht, wenn sie eine Form des Enzyms, besagte S505A Variante, besitzt, die nicht mehr freigesetzt werden kann. *Tout va bien*, es geht ihr gut! Sie zeigt keine viszeralen oder neurologischen Symptome. Unklar bleibt wie diese Maus auf entzündliche Vorgänge reagiert.



[PMID:41214365](#)

[Tzou FY, Hong CL, Chen KH, Vaughan JP, Lin WS, Hsu CH, Rivas-Serna IM, Hsu KY, Ho SM, Panganiban MR, Hsieh HT, Li YJ, Hsiao Y, Yeh HC, Yu CY, Tang HW, Chou YH, Wu CL, Lo CC, Mazurak VC, Clandinin MT, Huang SY, Chan CC. Functional profiling and visualization of the sphingolipid metabolic network in vivo. EMBO Rep. 2025 Dec;26\(24\):6380-6417. doi: 10.1038/s44319-025-00632-0.](#)

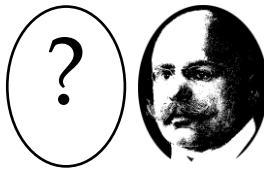
Nun zur Abwechslung eine Veröffentlichung, die zum Träumen verleitet. Wieder geht's um Tiermodelle, diesmal allerdings die Fruchtfliege, für Eingeweihte: *Drosophila melanogaster*, das Supermodell für genetische Manipulationsorgien. Hier wurden genetische Modelle für alle (!) 52 Proteine hergestellt, die am Sphingolipidstoffwechsel beteiligt sind, darunter auch die Fliegenversion von ASM. Noch eine Herkulesarbeit! Die Kollegen zeigen, dass im Fliegenhirn die ASM hauptsächlich von Gliazellen und nicht von Nervenzellen gebildet wird. Es scheint also eine Art Aufgabenteilung zu geben zwischen Nerven- und Gliazellen was den Sphingolipidstoffwechsel anbelangt zumindest in der Fliege (s. u. Sandhoff). Warum Traum? Nun, man stelle sich vor derlei viele Modelle in der Maus machen zu können.

## Zell-basierte Modelle (NPC)

[PMID: 40963079](#)

[Moiz B, Vargas VA, Brandon KD, Sangha G, Weber C, Li A, Pepper T, Walls M, Qin A, Hart S, Davidson C, Stroka K, Porter FD, Clyne AM. Cholesterol Depletion with U18666A and Methyl- \$\beta\$  Cyclodextrin Increased Small Molecule Permeability Across Brain Microvascular Endothelial Cells. Ann Biomed Eng. 2025 Nov;53\(11\):3222-3236. doi: 10.1007/s10439-025-03841-9.](#)

Barriere-freier Zugang ist prima, nur nicht für's Hirn. Es wäre schlecht, wenn all das Zeug, was im Blut so rumschwimmt, da hinein gelangte. Andererseits wär's super, wenn therapeutisch wirksames Zeug in's Hirn käme. Das alles verhindert eine Schranke zwischen Hirn und Blutgefäßsystem, eine Art Dichtungsring, auch *tight junctions* genannt, welche von spezialisierten Endothelzellen gebildet werden (s. Digest #7). Manche fettlösliche Stoffe überwinden die Schranke, sie durchwandern die fettige Zellmembran, ähnlich dem "Le passe muraille" (dt. "Ein Mann geht durch die Wand"). Nun weiss man überraschend wenig über die Blut-Hirn Schranke bei NPC. Ist sie kaputt? Es gibt nur sehr wenige Untersuchungen im Mausmodell, gar keine in Patienten. Die neue Arbeit geht der Frage nach mit einem Zellkulturmodell, das einige aber nicht alle Eigenschaften der Schranke nachahmt (s.a. Artikel derselben Gruppe in Digest 12). Die Arbeit zeigt, dass Behandlung der Zellen mit



U18666A, welches NPC1 hemmt, oder mit hohen Konzentrationen von Methyl-beta-Zyklodextrin die Barriere löchrig macht. Der Effekt von Ulalala wird durch niedrige Konzentration von Hydroxypropyl-beta-Zyklohexin repariert. Die unvermeidliche Frage ist natürlich, was diese Ergebnisse mit der Situation in Patienten zu tun haben.

[Ndoj K, Tantucci M, Sanza P, Zubak K, Marodin G, Kingma J, Snijder F, Veenendaal T, Kober DL, Zelcer N, Klumperman J. NPC1 trafficking via VPS41-dependent LAMP carriers regulates endosomal cholesterol homeostasis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2025 Dec 30;122\(52\):e2521979122. doi: 10.1073/pnas.2521979122.](#)

[PMID: 41452985](#)

Jetzt wird's brachial fundamental. Die Frage ist einfach: wie kommt der Bagger zur Baustelle oder das NPC1 zum Lysosom? Die Proteinherstellung erfolgt – je nach Protein – in mehreren Schritten an verschiedenen Orten. An einem Ort wird die Aminosäurenkette aufgefädelt (endoplasmatisches Retikulum). Woanders wird der Proteinklumpen veredelt (Golgi Apparat). Von dort muss er dann zum Arbeitsplatz. Es gibt schon einige Studien zum Thema, allerdings mit einem nicht ganz astreinen technischen Ansatz: die Zellen wurden gezwungen, von aussen eingebrachtes, künstliches markiertes NPC1 herzustellen. Das Zelcer Labor hat es geschafft, das Zell-eigene NPC1 zu markieren, so dass man dessen "natürlichen" Weg verfolgen kann, obschon in der HeLa Zell-Linie (Digest 10). Die Ergebnisse zeigen einen neuen Pfad auf, kleine Transportbläschen, die Proteine wie NPC1 und LAMP1 schon vorsortiert vom Golgi Apparat zum Lysosom schaukeln. Dieser Transportweg braucht ein Protein das auf den wunderbaren Namen VPS41 hört. Bleibt abzuwarten, ob dieser Transportweg auch in "echten" Zellen funktioniert.

## Moleküle (NPC)

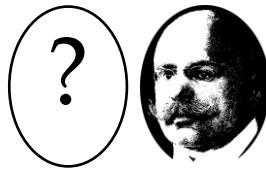
[Pan X, O'Hare J, Mowdawalla C, Mota S, Wang N, Hussain MM. Bmal1 is involved in the regulation of macrophage cholesterol homeostasis. JCI Insight. 2025 Sep 30;10\(21\):e194304. doi: 10.1172/jci.insight.194304.](#)

[PMID: 41026540](#)

[Deota S, Pendergast JS, Kolthur-Seetharam U, et al. The time is now: accounting for time-of-day effects to improve reproducibility and translation of metabolism research. Nat Metab. 2025;7\(3\):454-468.](#)

[PMID:40097742](#)

Hier mal wieder Beifang. In Pan et al. geht es nicht um NPC, aber die Ergebnisse sind eventuell wichtig für die Gemeinde. Die Kollegen berichten, dass die zelluläre Herstellung von NPC1 und NPC2 von einem *clock gene* also einem Uhr-Gen reguliert werden – nicht zu verwechseln mit einem Gen vom Ur! Die Uhr Gene, darunter



Bmal1, sind quasi Schalter, die zusammen mit den Lichtverhältnissen regulieren, wie sich der Körper an den Tag-Nacht Zyklus anpasst. Die Arbeit zeigt: wenn Bmal1 fehlt, geht die Herstellung von NPC1 und NPC2 in die Knie, zumindest in Makrophagen. Das wirft die Frage auf, ob sich die zelluläre Herstellung von NPC1 und NPC2 über den Tag-Nacht Zyklus hin ändert in der Leber, im Hirn oder in anderen Ecken des Körpers.

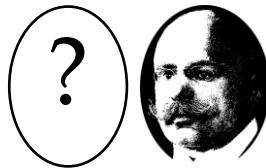
In diesem Zusammenhang sei – ausnahmweise – auf einen Übersichtsartikel verwiesen (Deota et al.), Pflichtlektüre für alle, die an NPC, ASMD oder irgendeiner Krankheit präklinisch oder klinisch forschen. Es geht ganz allgemein um Stoffwechsel-Veränderungen während des Tag-Nacht Zyklus und deren Einfluss auf alles, was mit Krankheiten zu tun hat, von Symptomen, über Biomarker bis hin zu Arzneimittelwirkungen.

[Lv H, Yang H, Guo X, Li J, Xie Y, Jiang C, Shi J, Huang Q, Shao D. Mechanism of LEPR-mediated cholesterol metabolism involved in NK cell function suppression under simulated microgravity. NPJ Microgravity. 2025 Nov 21;11\(1\):83. doi: 10.1038/s41526-025-00473-0.](#)

Ähnliches Thema, wichtige Erkenntnis für Astronauten und alle, die es noch werden wollen: Schwerelosigkeit verringert die Produktion von NPC1 und NPC2 in den natürlichen Killerzellen, wichtigen Akteuren des Immunsystems. Nein, nicht neidisch werden, die Zellen waren nicht im All, nur in einer Art Salatschleuder, genauer gesagt in einem *rotating wall vessel* Bioreaktor.

[Liparulo I, Bazhin A, Van Wyhe GK, Gunawan AL, Dadina N, Kwon JH, Schepartz A, Goun E, Stahl A. A clickable CoQ imaging probe reveals that cellular uptake and lysosomal trafficking depend on CD36 and NPC1. Redox Biol. 2026 Feb;89:103936. doi: 10.1016/j.redox.2025.103936.](#)

Spass im All beiseite, zurück zur Erde. Hier kommt was Neues, Überraschendes und möglicherweise Wichtiges, mal wieder nur weil jemand, hier Kollegen aus den USA, ein neues Werkzeug entwickelt hat. Es geht um einen körpereigenen nicht wasserlöslichen Stoff (also ein Lipid) mit dem schönen Namen Coenzym Q10, im folgenden CoQ abgekürzt. Es ist auch bekannt als Ubiquinon-10. "Ubi" weil es überall vorkommt, also vom Bakterium über den Elefanten bis zum Mensch. Zehn meint die Zahl der Legosteine, für Kenner Isopren-Einheiten, aus denen es besteht. Diese Zahl schwankt je nach biologischer Art, die Maus hat Q9, der Mensch Q10. Das CoQ arbeitet als Elektronenüberträger in zellulären Membranen, darunter in den Mitochondrien, den Energiewandlern der Zelle. An anderer Stelle wirkt es



antioxidativ als zelluläres Rostschutzschmittel. Was die Versorgung der Zelle mit CoQ anbelangt, so ähnelt diese der von Cholesterin. Ähnlich wie Cholesterin können Zellen CoQ selbst herstellen. Die beiden Moleküle teilen sich einen Teil der Herstellungsschritte (für Profis: Mevalonat-Pfad). Und ähnlich wie Cholesterin können Zellen CoQ importieren über Lipoproteine. Die Studie liefert erste Hinweise, dass NPC1 irgendwie dem CoQ hilft, das endosomale-lysosomale System zu verlassen und seine Ziele in der Zelle zu erreichen. Das mag indirekt erfolgen, weil NPC1 zuerst Cholesterin rauschaufeln muss, bevor ein spezifischer (Biologie!) aber bislang mysteriöser Transporter sich um das CoQ kümmern kann. In jedem Fall gilt: Geht NPC1 kaputt, geht die Versorgung mit CoQ kaputt, gehen die Mitos in die Knie sowie der Rostschutz, es folgt oxidativer Stress. Der Schadensumfang im einzelnen Zelltyp steigt mit dessen Abhängigkeit von der intrazellulären CoQ Umverteilung durch NPC1. Tatsächlich zeigten frühere Studien einen CoQ Mangel bei NPC Patienten. Aber die Einnahme von zusätzlichem CoQ half nix. Die neue Studie erklärt eventuell warum: wenn das NPC1 kaputt ist, kann das von aussen kommende CoQ in der Zelle nicht richtig verteilt werden. Wie sieht es bei ASMD aus? Fragen über Fragen, man darf gespannt sein.

## Vermischtes

[PMID: 41137896](#) [Panyawechamonti K, Kajiura H, Misaki R, Fujiyama K. Production and purification of tag-free recombinant human acid sphingomyelinase in Nicotiana benthamiana. Plant Cell Rep. 2025 Oct 25;44\(11\):247. doi: 10.1007/s00299-025-03618-3. PMID: 41137896.](#)

Prüfungsfrage: was haben ASM und Tabak miteinander zu tun? Bislang nix. Richtig, bis vor kurzem. Das hat sich geändert. Japanischen Kollegen ist es gelungen, funktionsfähiges ASM Protein von der Tabakpflanze herstellen zu lassen. Und warum? Eventuell für veganes Enzym tonnenweise und direkt vom Acker?

[PMID: 41207335](#) [Kim JM, Kim BY, Kim YH, Yoon HJ, Choi YS, Lee KY, Kim DW, Lee KS, Jin BR. The role of the Niemann-Pick type C2 protein as a sperm-binding protein in honeybees. Insect Biochem Mol Biol. 2026 Jan;186:104443. doi: 10.1016/j.ibmb.2025.](#)

Nachrichten aus Südkorea, für Honig-Liebhaber im Gefolge von Esel-, Schweine- und Garnelenzüchter! NPC2 ist auch wichtig für das Sperma von *Apis mellifera*, der westlichen Honigbiene!



## Über den Tellerand

Diese neue, "experimentelle" Kapitel soll, in lockerer Folge, interessante Arbeiten vorgestellen, die zwar nix mit NPC oder ASMD zu tun haben, aber dennoch interessant sind.

[Brando et al. Inhaled xenon modulates microglia and ameliorates disease in mouse models of amyloidosis and tauopathy. Sci Transl Med. 2025 Jan 15;17\(781\):eadk3690. doi: 10.1126/scitranslmed.adk3690.](#)

Diese Studie erprobte Einatmung des Edelgases Xenon als therapeutischen Ansatz in Mausmodellen für Alzheimer, es scheint über Mikrogliazellen zu wirken.

[PMID: 39813317](#) [Wu et al. Microglia replacement halts the progression of microgliopathy in mice and humans. Science. 2025 Jul 10;389\(6756\):eadr1015. doi: 10.1126/science.adr1015.](#)

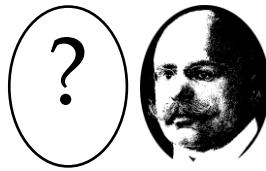
Und auch hier geht's um Mikrogliazellen und eine seltene neurologische Krankheit namens ALSP für Englisch *adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia*. Die chinesischen Kollegen berichten eine positive Wirkung einer Knochenmark Transplantation im Mausmodell und in Patienten, wohl indem kranke Mikrogliazellen durch gesunde ersetzt werden.

[PMID: 40945514](#) [Croce et al. A rare genetic variant confers resistance to neurodegeneration across multiple neurological disorders by augmenting selective autophagy. Neuron. 2025 Nov 19;113\(22\):3780-3797.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2025.08.018.](#)

Hier geht's um einen natürlichen Schutz gegen Neurodegeneration. Diesen bietet anscheinend ein Gen mit dem unterirdischen Namen WDFY3, auch genannt "Alfy". Das Protein ist an der Autophagie beteiligt. Eine bestimmte Mutation erhöht die Herstellung des Proteins und verzögert den Ausbruch von Chorea Huntington um mehrere Jahre.

[PMID: 40945514](#) [Frosch et al. Microglia-neuron crosstalk through Hex-GM2-MGL2 maintains brain homeostasis. Nature. 2025 Oct;646\(8086\):913-924. doi: 10.1038/s41586-025-09477-y.](#)

In dieser Studie aus Deutschland geht's um die Sandhoff Krankheit, das Enzym Beta-Hexosaminidase und – schon wieder – Mikroglia. Die Autoren zeigen an Maus- und Patientenproben, dass Mikrogliazellen sehr viel HEXB herstellen, um GM2 abzubauen, und dass sie das Enzym auch an Nervenzellen liefern können. Positive Wirkung zeigte Transplantation von gesunden Knochenmarkszellen in HEXB-



defiziente Mäuse, einem Modell für die Sandhoff Krankheit. Nach der Transplantation bevölkern gesunde Mikrogliazellen das Gehirn.

[Lunke et al. Feasibility, acceptability and clinical outcomes of the BabyScreen+ genomic newborn screening study. Nat Med. 2025 Dec;31\(12\):4236-4245. doi: 10.1038/s41591-025-03986-z.](#)  
[PMID: 41068466](#)

Eine grossangelegte Studie aus Australien zeigt den Nutzen des Neugeborenen-Screenings durch Genomsequenzierung. Hier wurden 605 Gene mit krankmachenden Varianten angeschaut in 1000 Babys. Sechzehn Kinder mit Krankheitsrisiko wurden identifiziert, während das Standard NeugeborenenScreening nur ein Kind entdeckte.