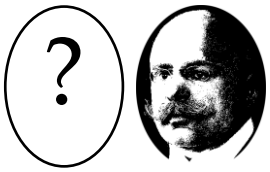
Pfrieger's Digest



Ausgabe 17
Mai – September 2026

Niemann-Pick Krankheiten

Pfrieger's Digest für Niemann-Pick Krankheiten
Zusammenfassungen neuester Forschungsergebnisse zum sauren Sphingomyelinase Mangel (ASMD) und der Niemann-Pick Typ C (NPC) Krankheit, 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 **siebzehnten** Ausgabe. Sie umfasst Veröffentlichungen zwischen dem 1. Mai 2026 und dem 30. September 2026. 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 (("2026/05/01"[Date - Publication] : "2026/09/30"[Date - Publication])) NOT (("2020/01/01"[Date - Publication] : "2026/04/30"[Date - Publication]))

- für **ASMD**:

((niemann-pick AND ("type a" OR "type B" OR "type A/B") OR smpd1 OR asmase OR acid sphingomyelinase) AND (("2026/05/01"[Date - Publication] : "2026/09/30"[Date - Publication])) NOT (("2020/01/01"[Date - Publication] : "2026/04/30"[Date - Publication]))

In diesem Zeitraum erschienen **85** (**NPC**) und **55** (**ASMD**) Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, darunter **9** (**NPC**) und **9** (**ASMD**) Übersichtsartikel. **Fünf** Artikel tauchen in beiden Recherchen auf.

NEU-NEU-NEU
Falls der Digest gefällt sind Spenden an die Selbsthilfegruppe mit dem Vermerk "Pfriegers Digest" herzlich willkommen (Niemann-Pick Selbsthilfegruppe e.V. Sparda Bank Südwest e.G. IBAN: DE 72 5509 0500 0005 1452 36; BIC: GENODEF1S01IBAN; oder PayPal.Me/NiemannPickShG.
NEU-NEU-NEU

Alle bisherigen englischen Versionen des Digest sind frei verfügbar über das *open science* Archiv HAL.

Ausserdem gilt das folgende Kleingedruckte: 1) © 2026 Frank W. Pfrieger. Urheberrechts- und KI-Nutzungsvorbehalt: Jede Nutzung dieses Dokuments und seiner Inhalte für das Text- und Data-Mining (TDM) gemäß § 44b UrhG bzw. Art. 4 der EU-Richtlinie 2019/790 ist ausdrücklich untersagt. Dies umfasst insbesondere die Vervielfältigung, das Einlesen, die Analyse und das Speichern des Textes zum Zwecke des Trainings von Systemen der Künstlichen Intelligenz (KI/AI), Machine Learning oder generativen Modellen. Eine Lizenzierung oder Nutzung ist nur mit vorheriger schriftlicher Zustimmung des Rechteinhabers zulässig. 2) Meine Auswahl ist subjektiv. 3) Ich kommentiere nur Artikel, die begutachtet wurden, aber weder *preprints*, Übersichtsartikel (*reviews*) noch Beschreibungen einzelner Patienten (Fallstudien). 4) Ich beschreibe nur Artikel, die ich vollständig lesen kann. 5) Ich bemühe mich um Richtigkeit der Angaben, kann sie aber keinesfalls garantieren. 6) Irrtümer jedweder Art sind nicht ausgeschlossen. 7) Bewertungen und Interpretationen reflektieren allein meine persönliche Meinung, sie sind subjektiv und erheben keinerlei Anspruch auf Gültigkeit. 8) Eventuelle Tipp-, Interpunktions- und Rechtschreibfehler bitte ich zu entschuldigen ebenso wie falsch oder seltsam erscheinende Ausdrücke. 9) Der Text wurde von mir Dank meiner eigenen natürlichen und natürlich limitierten Intelligenz verfasst ohne Zuhilfenahme irgendeiner künstlichen. 10) Die Verbreitung des Digest ist willkommen, solange keine Änderungen am Text oder Layout vorgenommen werden und der Autor klar benannt wird. 11) Übersetzungen in andere Sprachen sind willkommen, solange die ursprüngliche Version sowie meine Autorenschaft erwähnt werden. 12) Im Digest wird nicht erwähnt, woher das Geld für die jeweilige Studie kam. Diese Info steht aber in einem eigenen Abschnitt jeder Veröffentlichung. 13) Dank an die Niemann-Pick Selbsthilfegruppe e.V. und an alle, die den Digest auf ihren Webseiten beherbergen oder sonstwie weiterleiten. 14) Rückmeldungen (Lob, Kritik) an fw-pfrieger@gmx.de.

Patienten (NPC)

PMID:42036217

Hiwot et al. 2025 Consensus Clinical Management Guidelines for Niemann-Pick Disease Type C. J Inherit Metab Dis. 2026 May;49(3):e70185. doi: 10.1002/jimd.70185. PMID: 42036217; PMCID: PMC13110917.

Es gibt Leute, die Gebrauchsanweisungen lesen, und es gibt die anderen. Tatsächlich gibt es auch eine Art "Gebrauchsanweisung" für NPC, ein ausserordentlich wichtiges und regelmässig auf den neuesten Stand gebrachtes Standardwerk, das umfassend beschreibt, wie man die Krankheit diagnostiziert und behandelt. Ein internationales Expertenteam legt nun eine neue Fassung vor, die letzte stammt aus dem Jahr 2018.

PMID:42308595

López de Frutos et al. The RAINBOW study: a phase 2 trial evaluating the 3-month pharmacokinetic and pharmacodynamic data and 18-month clinical and safety outcomes of nizubaglustat in GM2 gangliosidoses or Niemann-Pick type C disease. Mol Genet Metab. 2026 Aug;148(4):110164. doi: 10.1016/j.ymgme.2026.110164. Epub 2026 May 26. PMID: 42308595.

Ein neues Medikament für NPC und GM2 Gangliosidosen in Sicht? Die Veröffentlichung enthält erste Ergebnisse einer gut durchdachten klinischen Studie mit Nizubaglustat. Was ist das? Nizuba ist, man ahnt es, ähnlich wie Miglu. Das sind nicht die Namen von Ureinwohnerstämmen, sondern Varianten einer chemischen Verbindungsfamilie namens Iminozucker. Diese hemmen allerlei Enzyme am Fusse des grossen Sphingolipidstoffwechselgebirges, darunter das Enzym, das einen wichtigen Ausgangsstoff, nämlich Glykosylzeramid, herstellt, und lustigerweise auch seinen Gegenspieler, also eines der Enzyme, das diesen Ausgangsstoff wieder abbaut. Was das dann bewirkt in der Zelle der Begierde, weiss man nicht so richtig. Das hängt ab von Wirkstoffkonzentration, Wirkstoff-Affinitäten und Enzymmengen in der Zelle. Miglu ist ja schon länger im G'schäft mit bekannten Wirkungen und Nebenwirkungen. Nizuba ist sozusagen ein Neuling, etwas anders gestaltet und mit anderem Wirkungsspektrum. Taugt's was? Basierend auf den ersten Ergebnissen kann man noch nicht viel sagen, dazu ist die Zahl der Patienten zu klein (GM2 Gangliosidose: n = 7; NPC: n = 6) und die Dauer der Behandlung (3 Monate) zu kurz. Man wird weitere Ergebnisse abwarten müssen.

PMID:42693440	Solomon et al. Aspiration and silent aspiration in Niemann-Pick disease type C1: longitudinal findings from the NIH natural history study. Orphanet J Rare Dis. 2026 Aug 22;21(1):312. doi: 10.1186/s13023-026-04543-8. PMID: 42693440; PMCID: PMC13539892.

Hier geht's um Schluckstörungen, ein massives Problem bei NPC, sie betreffen die Mehrzahl der Patienten, und sind Risikofaktor für Lungenentzündungen, die Todesursache bei zwei Drittel der Patienten. Die vorliegende Studie ergänzt frühere Arbeiten des NIH Porter Imperiums (Digest 3, 7, 11). Hier geht's speziell um das stille Verschlucken, Verschlucken weil etwas in die Luft statt in die Speiseröhre gerät, still weil es keinen Hustenreflex oder dergleichen gibt, es bleibt also unbemerkt. Dieses gefährliche Symptom zeigt knapp ein fünftel der 130 untersuchten NPC Patienten, es geht einher mit fortschreitender neurologischer Beeinträchtigung (hohe NSS und ASIS) sowie Gewichtsverlust. Die Ursachen sind gleichzeitige sensorische und motorische Dysfunktion, heisst auf deutsch, die Sinneszellen in der Luftröhre spüren nicht, dass da was steckt, und gleichzeitig aktivieren die Motoneurone nicht die für Husten zuständigen Muskeln. Die Schluckstörungen darunter das stille Verschlucken sind also wichtige Symptome, die man regelmässig untersuchen und in klinische Studien einbeziehen sollte.

PMID:42376638	Mengel et al. Arimoclomol in infants with Niemann-Pick disease type C: Results from the phase 2/3 open-label pediatric substudy. Mol Genet Metab Rep. 2026 Jun 19;48:101332. doi: 10.1016/j.ymgmr.2026.101332. PMID: 42376638; PMCID: PMC13310637.
PMID:42551329	Berry-Kravis et al. Long-term real-world safety and effectiveness of arimoclomol in individuals with NPC: Outcomes from the US early access program over a 4-year period. Mol Genet Metab. 2026 Sep-Oct;149(1-2):110223. doi: 10.1016/j.ymgme.2026.110223. Epub 2026 Jul 28. PMID: 42551329.

In beiden Veröffentlichungen geht's um Arimoclomol. Mengel und Kollegen berichten von einer Teilstudie mit Kleinkindern zwischen 6 bis 24 Monaten. Fünf Patienten, die alle auch mit Miglustat behandelt wurden, nahmen daran teil, vier mit der früh- und ein Kind mit der spät-infantilen Form. Vier erhielten Arimoclomol länger als 12 Monate. Die Dosierung scheint ok, aber was die Wirkung anbelangt so so kann man nix sagen, die Zahl der Patienten ist zu klein. Drei brachen die Studie ab, eines der Kinder aufgrund von Nebenwirkungen.

Es gibt ja "Malen nach Zahlen", die zweite, aufwändige Studie erinnert an so was wie "Ahnen nach Zahlen". Berry-Kravis und Kollegen berichten Ergebnisse des early open access, also des Zugangs zu Arimoclomol vor seiner Zulassung. Hier geht's um sage und schreibe 109 Patienten, die Hälfte davon über 18 und zwei Drittel mit Miglustat behandelt, also eine relativ grosse Kohorte, allerdings schwanken das Alter bei Behandlungsbeginn sowie Behandlungsdauer und Untersuchungszeitpunkt, für die wenigen Patienten mit der früh infantilen Form (siehe Mengel et al.) gibt's keine Ergebnisse. Die Veröffentlichung quillt über von Zahlen der auf fünf, und dann nochmal auf vier Domänen geschrumpften Schweregradskala (engl. *NPC clinical severity scale*). Wenn man eine Wirkung erahnen will, dann vielleicht dass die Werte über die verschiedenen Behandlungsdauern hinweg im Mittel (!) weitgehend stabil bleiben. Es bleibt jedem überlassen, über die Aussagekraft von Mittelwerten bei dieser Krankheit zu sinnieren. In jedem Fall gilt: Verbesserungen wären besser! Beide Studien listen Nebenwirkungen.

PMID:42324936

Basan et al. Diverse clinical spectrum of Niemann-Pick C: insights from a single center. J Pediatr Endocrinol Metab. 2026 Jun 23;39(9):902-909. doi: 10.1515/jpem-2026-0131. PMID: 42324936.

Diese Veröffentlichung von türkischen Kollegen beschreibt 14 NPC Patienten bei Diagnose zwischen 9 Monate und 24 Jahre alt, die zwischen 2018 und 2025 untersucht wurden. Es gibt wie zu erwarten ein breites Symptomspektrum, nennenswerte Variabilität zwischen Geschwistern mit gleichen Varianten, aber durchweg erhöhte Werte von N-palmitoyl-O-phosphocholine oder LysoSM-509 bei allen Patienten. Tatsächlich sind in der Kohorte auch seltene Patienten mit NPC2 Varianten.

Patienten (ASMD)

PMID:42036217

Wasserstein et al. Adults With Acid Sphingomyelinase Deficiency Have Sustained Improvements in Clinical Outcomes With up to 5 Years of Olipudase Alfa Enzyme Replacement Therapy: ASCEND Trial Final Results. J Inherit Metab Dis. 2026 May;49(3):e70192. doi: 10.1002/jimd.70192. PMID: 42047222; PMCID: PMC13122735.

Es kommt irgendwann unweigerlich der Moment, da wird der Wunsch, Shakespeare zitieren zu wollen, unerträglich, auch wenn's nur halb passt. "Ende gut alles gut", aber die Geschichte geht weiter. Wasserstein und Kollegen berichten die endgültigen Ergebnisse der ASCEND Studie zur Wirkung von Olipudase alpha (Xenpozyme,

Digest 8, 9, 10, 11, 14–16) an 35 Patienten aus aller Herren Länder. Im Lauf der bis zu fünf Jahre dauernden Behandlung mit zwei-wöchentlichen Infusionen verbesserten sich die erfassten Werte für Leber, Milz, Knochen und Lunge sowie Biomarker im Blut, allerdings schwankt das Aussmass von Patient zu Patient und von Organ zu Organ. Am besten schneiden wohl Leber und Milz ab.

PMID:42375814 — Robin et al. Clinical Characteristics of 19 Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Case Series From Multiple Centers in Argentina. JIMD Rep. 2026 Jun 28;67(4):e70104. doi: 10.1002/jmd2.70104. PMID: 42375814; PMCID: PMC13310959.

Diese rückblickende Aktenstudie beschreibt 19 ASMD Patienten aus verschiedenen Krankenhäusern in Argentinien, die zwischen 1988 bis 2022 diagnostiziert wurden, davon vier mit Typ A also infantil neuroviszeral, die meisten mit Typ B, chronisch viszeral und der Rest mit der Zwischenform. Es zeigt sich das üblich-üble breite Symptomspektrum und bisweilen endloses – hier bis zu 35 Jahre! – Warten auf die richtige Diagnose.

PMID:42339202 — Farhan et al. Acid sphingomyelinase deficiency: Phenotypic, biochemical, and molecular heterogeneity in a series of 47 Iraqi patients from a single center. Mol Genet Metab Rep. 2026 Jun 16;48:101328. doi: 10.1016/j.ymgmr.2026.101328. PMID: 42339202; PMCID: PMC13285672.

Dieser umfassende Bericht aus dem Irak beschreibt eine relativ grosse Zahl ASMD Patienten, die zwischen 2007 bis 2024 in einem Krankenhaus in Baghdad untersucht wurden. Die Patienten (20 Typ A; 4 Typ A/B; 23 Typ B) mit überwiegend blutsverwandten Eltern tragen 13 Varianten, darunter drei neue, ihre Symptome und Biomarkerwerte entsprechen denen anderer Kohorten mit einigen Abweichungen.

PMID:42641356 — Rivaux et al. Multiplex MSMS measurement of lysosomal enzymes enables incidental diagnosis of acid sphingomyelinase deficiency in patients evaluated for Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2026 Sep-Oct;149(1-2):110238. doi: 10.1016/j.ymgme.2026.110238. Epub 2026 Aug 19. PMID: 42641356.

Zauberwort Multiplex, oder auf gut deutsch, mehreres gleichzeitig. Das ist nicht jedermanns Sache, kommt natürlich darauf an was. Die Arbeit der französischen Gruppe zeigt, dass sich das lohnt in Hinblick auf Diagnose. Sie nutzten dafür eine Version der Massenspektrometrie, welche die Aktivitäten gleich mehrerer

lysosomaler Enzyme in getrockneten Blutstropfen misst. Ja, das geht, sie konnten damit und durch weitere Untersuchungen aus 1.700 Verdachtsfällen für ASMD gleich mal 56 ASMD Patienten identifizieren, sowie 8 weitere ASMD Patienten aus rund 4.000 Verdachtsfällen für Gaucher.

PMID:42571428 — Cifuentes-Uribe et al. Plasma KL-6 reflects pulmonary severity and longitudinal response to enzyme replacement therapy in acid sphingomyelinase deficiency type B. Mol Genet Metab Rep. 2026 Jul 30;48:101343. doi: 10.1016/j.ymgmr.2026.101343. PMID: 42571428; PMCID: PMC13452365.

Nur kurz, aber wichtig: die gleiche Gruppe wie oben stellt hier einen neuen möglichen Biomarker für die Lungenprobleme bei ASMD (und vielleicht NPC) vor. Es handelt sich um ein Protein aus der Lunge und im Blut mit dem schönen deutschen Namen "Krebs von den Lungen-6" (KL-6). Die Datenlage ist noch etwas dürftig, aber weitere Untersuchungen sollten sich lohnen.

PMID:42800888 — Assiri et al. From guidelines to real-world practice: clinical, biochemical, and genetic insights in a series of Moroccan patients with acid sphingomyelinase deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab. 2026 Sep 28;39(11):1160-1171. doi: 10.1515/jpem-2026-0194. PMID: 42800888.

Hier geht's um klinische Praxis unter "erschwerten Bedingungen". Die marokkanischen Kliniker zeigen, wie sie mit einem kosteneffizienten Ansatz fünf ASMD Patienten richtig diagnostizieren konnten.

Tiermodelle (NPC)

PMID:42668108 — Luke et al. Lack of cathepsin B increases severity in Niemann-Pick disease, type C1 mice. Neurosci Lett. 2026 Oct 30;886:138716. doi: 10.1016/j.neulet.2026.138716. Epub 2026 Aug 29. PMID: 42668108; PMCID: PMC13540384.

Hier eine kurze, aber schöne Folge aus der Endlos-Serie "Denkste, so nicht – Willkommen in der Biologie!" Die Frage war, welche Faktoren den Krankheitsverlauf von NPC wie beeinflussen. Der Kandidat hier heisst Cathepsin B, eine sogenannte Protease. Diese Enzyme zerhacken bestimmte Proteine. Normalerweise wohnt Cathepsin B im Lysosom, es kann aber ausbrechen und in anderen Regionen der Zelle wüten. Die Idee war, basierend auf früheren Arbeiten, dass Cathepsin B mitverantwortlich ist für das Absterben von Nervenzellen, und dass eine Behandlung mit einem Wirkstoff, der das Enzym hemmt, therapeutisch

sinnvoll wär. Gut, was macht man nun, um das zu überprüfen – jetzt alle mal nachdenken: wenn dem so ist, dann müsste es Mäusen, denen sowohl das NPC1 wie auch das Cathepsin B fehlt, eigentlich besser gehen als jenen, denen nur NPC1 fehlt. Soweit die Theorie. Die Veröffentlichung der Porter Gruppe zeigt allerdings genau das Gegenteil. Den Mäusen geht's schlechter! Sie haben höheren Gewichtsverlust, schlimmere neurologische Symptome und sie sterben früher! Und schon schwimmen die früheren Annahmen auf dem breiten Fluss langsam aber sicher in den grossen Ozean der widerlegten Ideen. Und es gilt wie immer: gut, dass jemand das überprüft und die Ergebnisse veröffentlicht hat!

PMID:42256287 Munkacsi et al. Multi-omics reveal phosphatidic acid phosphatases modify Niemann-Pick type C disease severity. iScience. 2026 May 28;29(6):116121. doi: 10.1016/j.isci.2026.116121. PMID: 42256287; PMCID: PMC13233811.

Wir bleiben beim Thema, auch in dieser bemerkenswerten Studie geht es um Faktoren, welche den Krankheitsverlauf von NPC beeinflussen. Und es wird olympisch! Die Autoren üben sich in einer bekannten olympischen Sportart, dem Dreisprung: Hefe - Maus - Mensch. Erster Sprung: die Hefe hilft hier weder in Form von Gebäck noch Alkohol, sondern wieder einmal als Forschungs-Modell (Digest 4, 9–12, 14, 16). Die Autoren stiessen durch einen einen "konditionellen synthetischen Lethalitätsscreen" – klingt ungesund – auf ein Enzym namens *phosphatidic acid phosphatase*, auch genannt Lipin, eine überaus wichtige Komponente im zellulären Stoffwechsel. Es wird unter anderem gebraucht, um sogenannte Triglyzeride (offiziell triacylglyerol) herzustellen, diese sind Hauptbestandteile von Körperfett oder Hüftgold, was ja eigentlich als Energiespeicher dient. Zweiter Sprung: die Studie zeigt: wenn der Maus zusätzlich zum NPC1 noch zwei ihrer drei Lipine fehlen, dann stirbt sie schneller als wenn nur NPC1 fehlt, oder wenn nur die Lipine fehlen. Also, Lipine schützen vor NPC1 Defizienz. Letzter Sprung: Menschen haben natürliche Varianten von Lipin Genen (wie auch von NPC1). Die Autoren zeigen anhand einiger Patientendaten, dass manche dieser Varianten den Krankheitsverlauf bei NPC eventuell verschärfen. Ein Anfang ist gemacht! Weitere Studien werden zeigen, ob das stimmt und was dahintersteckt.

PMID:42208871

Kang et al. Npc1 deficiency impairs brain vascular integrity in mouse model of Niemann-Pick disease type C1. Neurobiol Dis. 2026 Aug;226:107462. doi: 10.1016/j.nbd.2026.107462. Epub 2026 May 27. PMID: 42208871.

Hier eine neue Ausgabe der Serie "Vertrauen bringt nix, lieber nochmal schaun". Das Objekt der Kontrolle ist in diesem Fall die regelmässig erwähnte Blut-Hirn Schranke. In der vorliegenden Arbeit geht's allerdings nicht um die Frage, ob diese oder jene Behandlung an der Schranke scheitert, sondern ob sie bei NPC kaputt geht. Es gab vor Jahren eine Studie, die keine gravierenden Schäden an der Schranke von NPC1-defizienten Mäusen fand. Hier gilt: es kommt drauf an, wie genau man schaut. Eine chinesisch-deutsche Gruppe zeigt mit unterschiedlichen Methoden, dass die Schranke in NPC1 defizienten Mäusen eventuell doch geschädigt ist zumindest ab einem bestimmten Alter in bestimmten Hirnregionen, darunter Thalamus, Cortex und Cerebellum. Die Veränderungen könnten allerdings nur die hier untersuchte Mauskolonie betreffen. Man sollte das also überprüfen mit anderen Mauskolonien und Tier-Modellen und natürlich bei NPC Patienten (zur Schranke siehe auch "Über den Tellerrand").

PMID:42585307

Zhao et al. Mito-TEMPO improves survival rates in npc1-knockout zebrafish by reducing oxidative stress and enhancing mitophagy via Sod2. Sci Adv. 2026 Aug 14;12(33):eaee0509. doi: 10.1126/sciadv.aee0509. Epub 2026 Aug 12. PMID: 42585307; PMCID: PMC13464641.

Die Studie chinesischer Kollegen widmet sich dem oxidativen Stress und den Mitochondrien in Zell- und Fisch-Modellen von NPC. Zur Erinnerung: der bei Wissenschaftlern und Aquarianern gleichermassen beliebte Zebrafisch *Danio rerio*, hat das NPC1 Protein und braucht es, denn wenn man es ihm wegnimmt, wird er zum Fischstäbchen (Digest 3, 4, 8, 16). Die antioxidative Chemikalie, die hier ausprobiert wurde, heisst Mito-Tempo. Den Ursprung dieses Zeugs zu verfolgen, machte etwas Mühe. Hier half die Erkenntnis, dass es auch Mito-Tempo oder Mito-Tempol oder Mitotempol heisst. Im Anfang waren Piperidinenitroxid TEMPO (für freaks: 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxy) oder TEMPOL (4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxy). Diese antioxidativ wirkenden Substanzen wurden bereits in den 1950er Jahren synthesisiert. Sie eliminieren gefährliche Radikale in der Zelle – nicht auf der Strasse. Im Jahr 2008 wurden TEMPOL und TEMPO verbandelt mit fettliebenden Triphenylphosphonium (TPP), natürlich, womit denn sonst! Dieser Stoff hält sich gerne in Mitochondrien auf, jetzt nicht fragen warum. So, nach Behandlung der NPC1-defizienten Fische mit Mitotempo leben einige, nicht alle, länger. Allerlei weitere Versuche an Zellkulturmodellen für NPC zeigen, dass

MitoTempo die Radikale verringert und die Erneuerung von kaputten Mitochondrien anwirft. Die Ergebnisse sind allerdings jetzt vielleicht nicht unbedingt so, dass man für längere Zeit auf Tischen tanzen oder an Decken springen möchte, aber ein Anfang ist gemacht.

PMID:42564822 Fioriello et al. Neurodegeneration in the olfactory system in Niemann Pick type C1 disease. iScience. 2026 Jul 27;29(8):116945. doi: 10.1016/j.isci.2026.116945. PMID: 42564822; PMCID: PMC13446202.

Wir kommen zu einem Thema, das wie ein Komet kommt und geht (reimt sich!). Es geht um den Geruchssinn, und zwar ausnahmsweise mal nicht bei Insekten, sondern bei Maus und Mensch. Frühere Studien hatten gezeigt, dass das Riechepithel in der Nase von verschiedenen NPC Mausmodellen beschädigt ist. Dort wohnen bekanntlich die Sinneszellen, welche Geruchsmoleküle binden und helfen zu entscheiden, ob's gut riecht oder stinkt. Die neue Studie bestätigt die Schäden in einem weiteren Mausmodell (I1061T Variante). Wie sieht's bei Patienten aus? Die vorliegende Studie bringt "anekdotische Evidenz", ein Kind sowie seine Eltern zeigten verminderte Riechfähigkeit (der Arzt sprich von Hyposmie). Das kann auch nur ein Schnupfen sein! Aber, eine frühere Studie an heterozygoten Trägern von NPC1 Allelen zeigte, dass deren Geruchssinn beeinträchtigt ist. Also, taugt das als Biomarker? Man kann die Riechfähigkeit messen!

PMID:42662950 Koufer et al. Codon-optimized Npc1 mRNA corrects Niemann-Pick type C1 disease phenotypes in vitro and in vivo. Mol Ther Nucleic Acids. 2026 Jul 18;37(3):103022. doi: 10.1016/j.omtn.2026.103022. PMID: 42662950; PMCID: PMC13521171.

Kein Digest ohne Neuigkeiten von der Gentherapiefront. Hier mal zur Abwechslung nicht mit Viren sonder mit Boten RNS-haltigen Fetttröpfchen. Deren Vorteil ist a) billig, b) ungiftig, und c) sehr flexibel. Man kann in die Tröpfchen Boten RNS fast jedweder Länge packen und ihre Oberfläche beliebig ändern. Das hatten wir schon (Digest 3, 7), nun ein neuer Versuch. Der Trick war hier die Boten RNS zu "optimieren". Vereinfach gesagt: man kann einzelne Buchstaben im Code, die sogenannten Tripletts, die eigentlich selten sind, durch häufigere ersetzen. Das ändert nix am Text, aber es erleichtert das Ablesen der Boten RNS in der Zelle und damit die Herstellung des Proteins, in diesem Fall natürlich NPC1. Auch das wurde früher schon probiert aber nur in Zellen (Digest 3). Die neue Studie zeigt, dass die Tröpfchen-basierte Gentherapie im Mausmodell wirkt, sogar nach nur einer Injektion in die Blutbahn, allerdings, wie zu erwarten, erstmal nur in der Leber, über

die Blut-Hirn Schranke kommen die Tröpfchen kaum oder gar nicht. Immerhin ein Anfang, es bleibt spannend.

Tiermodelle (ASMD)

PMID:42587127 Guerrero-Valero et al. Targeting CD44 reverses sphingomyelin-induced oligodendrocyte maturation arrest in acid sphingomyelinase deficiency. EMBO Mol Med. 2026 Sep;18(9):3767-3789. doi: 10.1038/s44321-026-00503-8. Epub 2026 Aug 12. PMID: 42587127; PMCID: PMC13562706.

Hier mal wieder was für's Gemüt. Sie entdeckte ein neues therapeutisches Zielprotein entdeckt für die neurologischen Formen von ASMD; derlei zu finden ist bekanntlich ganz oben auf der Bubble-, nein, falsch der Eimerliste. Der gegenwärtig teil-verfügbare Enzymersatz hilft ja dem Hirn und seinen sterbenden Zellen gor nüscht. Auch neu ist, dass es nicht um Nervenzellen geht, sondern um die ollen Oligodendrozyten, also "Wenig-Ästler", die bekanntlich die Kabelisolierung bereitstellen; zur Erinnerung, es geht um den 180.000 km Kabelbaum in jedem menschlichen Hirn. Die Studie zeigt, dass ASM Defizienz in Mäusen deren Entwicklung stört, wahrscheinlich weil das neue Zielprotein namens CD44 überaktiviert ist. Behandlung der Tiere mit einem Hemmstoff namens Verbascosid bringt das halbwegs wieder in Ordnung, den Mäusen geht es etwas besser. Das Verbascosid ist ein natürlicher Stoff und wird von verschiedenen Pflanzen aus der Ordnung der Lippenblütler hergestellt, darunter Königskerzen. Es hat allerdings verschiedene Zielproteine, von daher eventuell nicht der ideale Kandidat für eine behandlung. Immerhin ein Anfang ist gemacht, da wird man dran bleiben müssen! Wenn man das Übel im Hirn nicht an der Wurzel anpacken kann durch Enzymersatz, dann gibt's wohl mehrere Brandherde, die's zu löschen gilt.

Zell-basierte Modelle (NPC)

PMID:42889954 Men et al. Palmitoyltransferase DHHC13 controls lysosomal cholesterol egress through palmitoylating Niemann-Pick C1. Life Metab. 2026 Sep 10;5(6):loag028. doi: 10.1093/lifemeta/loag028. PMID: 42889954; PMCID: PMC13671750.

Mit Fett oder Fett ohne, und wenn dann mit welchem wo und wann? So ähnlich könnte man die Frage hinter dieser Arbeit formulieren, ein Thema, das bereits in einer früheren Studie beackert wurde (Digest 14). Das NPC1 Protein – wie sehr viele andere – kann bekanntlich vorübergehend an bestimmten Stellen mit bestimmten Fettsäuren verbandelt werden, beispielsweise Palmitin, das nennt man Palmitoylierung: klingt schrecklich, tut aber nicht weh, und ist wichtig. Es sorgt

dafür, dass NPC1 von seinem Geburtsort zu seinem Einsatzort kommt und dort seine Arbeit verrichtet. Wie das bei NPC1 funktioniert, ist nicht ganz klar. Chinesische Kollegen identifizieren nun ein Enzym mit dem schönen Namen DHHC13. Es hängt Palmitin an NPC1 dran. Wenn das fehlt in der Maus, dann häuft sich Cholesterin an in den Lysosomen, ähnlich wie bei NPC1 Mangel. Warum? Eventuell weil NPC1 nicht zum Zielort kommt und abgebaut wird. Eine frühere Arbeit zeigte, dass das NPC1 im Lysosom wieder entpalmitoyliert werden muss, damit es funktioniert. Davon ist hier nicht die Rede. In jedem Fall gilt: das An- und Abhängen von Fettsäuren an NPC1 ist wichtig, und Fehler bei diesen Vorgängen könnten den Krankheitsverlauf von NPC beeinflussen.
Übrigens: Fettsäuren sind nicht sauer, sie tragen halt an einem Ende eine sogenannte Carboxy Gruppe womit sie Verbindungen eingehen können mit anderen Stoffen unter Abgabe eines Wasserstoffions (Proton). Ebenso chemisch betrachtet ist Cholesterin ein Alkohol wegen der OH Gruppe an einem Ende. Macht aber nicht betrunken.

PMID:42575437

Panek et al. Activation of pro-survival autophagy by a small molecule promoting p62 oligomerization. J Biol Chem. 2026 Oct;302(10):113430. doi: 10.1016/j.jbc.2026.113430. Epub 2026 Aug 11. PMID: 42575437; PMCID: PMC13570303.

In dieser Arbeit aus UK und Japan geht's um einen neuen Wirkstoff, der helfen könnte, dass NPC1-defizienten Zellen nicht die Puste ausgeht. Es gibt viele Hinweise für einen Energiemangel, und es gibt viele Ideen, warum das so ist: Zellen mit kaputtem NPC1 häufen schrottreife Mitochondrien an, weil deren Recycling über "Mitophagie" kaputt ist. Der neue Wirkstoff namens SQ-1 treibt direkt die Autophagie und damit auch die Mitophagiemaschine an, und verbessert den Energiestoffwechsel von Nervenzellen, solange es man mit der Dosierung nicht übertreibt. Ob das auch im Tiermodell funktioniert? Die Gruppe stellte 2024 andere neue Behandlungsansätze vor (Digest 11).

PMID:41982147

Mahmoud et al. Differential Trafficking Phenotypes of NPC1 Mutant Proteins Reveal Distinct Cholesterol Accumulation Profiles. J Inherit Metab Dis. 2026 May;49(3):e70186. doi: 10.1002/jimd.70186. PMID: 41982147; PMCID: PMC13080411.

Eine grundlegende Frage im NPC Gschäft ist, wie die verschiedenen Gen-Mutationen und die daraus resultierenden Protein Varianten auf Zellen wirken, sprich wie schwer ist der Krankheitsverlauf mit der und der Mutation. Die neue Studie reiht sich ein in eine lange Folge von Arbeiten vor allem mit Zellkultur-Modellen, die tatsächlich ein Prinzip bestätigen: Die Menge an NCP1 Protein, die

Anhäufung von Cholesterin in der Zelle sowie und andere biochemische Veränderungen schwanken je nach NPC1 Variante. Wie sich die Varianten dann in Patienten auswirken, steht allerdings auf einem anderen Blatt.

PMID:42311208 Szenfeld et al. A Rapamycin Pharmacogenomic Approach for the Childhood Dementia Niemann-Pick C. J Inherit Metab Dis. 2026 Jul;49(4):e70214. doi: 10.1002/jimd.70214. PMID: 42311208; PMCID: PMC13375594.

Diese Arbeit gibt Anlass zu einem kurzen Ausflug. Das Stichwort heisst Pharmakogenomik oder englisch *pharmacogenomics*. Die Frage ist, ob und wenn dann welche Gene wie bestimmen, ob und wie ein Medikament auf Patient X wirkt. Wenn man das wüsste, könnte man eventuell sehr viel wirkungsvoller therapieren, wiewohl der Medikamentenabsatz wohl zurückginge. Erste Hinweise, dass das Erbgut eine Rolle spielt, gab es bereits in den 1940er Jahren durch Studien an Kaninchen, die unterschiedlich stark auf das pupillenerweiternde Atropin reagierten. Es zeigte sich, dass verschiedene Kaninchenlinien unterschiedliche Mengen an Enzym haben, welches Atropin abbaut. Die vorliegenden Arbeit versuchte mit Hilfe von Hefezellen Gene zu identifizieren, welche die Wirkung von Rapamycin auf NPC1 Defizienz beeinflussen. Zur Erinnerung, Rapamycin ist ein Hemmstoff von mTOR. Dieses Protein hat Schlüsselfunktionen in sämtlichen Zellen, weil es die von diversen Fühlern gemessenen Pegelstände von überlebenswichtigen Faktoren wie Sauerstoff, Energie und Nährstoffen aber auch Hormonsignale integriert und dann ganz grundlegende zelluläre Funktionen steuert wie Wachstum und Teilung. Aber, Rapamycin zeigte in Zellmodellen von NPC variable Wirkung. Die Autoren fischten eine Reihe von Genen heraus, welche die Antwort der Hefe auf Rapamycin verändern. Ob das auch in Säugetieren gilt ist noch unklar. Rapamycin selbst kommt kaum als Arzneimittel in Frage.

Zell-basierte Modelle (ASMD)

PMID:42684456 Metkar et al. Targeting of Acid Sphingomyelinase, a Lysosomal Membrane Protein, Using Apolipoprotein E3-containing Nanodiscs. J Membr Biol. 2026 Sep 2;259(1):35. doi: 10.1007/s00232-026-00393-4. PMID: 42684456; PMCID: PMC13538249.

Wir nähern uns der griechischen Mythologie, und einem armen Kerl namens Sisyphos. Der war bekanntlich damit beschäftigt, einen grossen Stein auf einen Hügel zu schieben. Warum, weiss keiner, eventuell das übliche, Prinzessin erobern oder so. Jedenfalls rollte der Stein immer wieder runter. Irgendwie erinnert die vorliegende Arbeit daran, es geht um einen alternativen Ansatz für den

Enzymersatz. Hier wurde das Enzym erst verbandelt mit einem Anker für Membranen und dann verpackt in sogenannte *nanodiscs* also winzige nanometer grosse Scheibchen, die aussen mit einem bestimmten Protein dekoriert werden (für Eingeweihte ApoE), das bei Aufnahme in Zellen helfen soll. Im ASMD Zellkulturmodell vermindert das Konstrukt die Sphingomyelin-Anhäufung. Ob das auch im Tier geht, bleibt abzuwarten. Frühere Versuche mit ähnlichen nanocarriers waren mässig erfolgreich (Digest 9). Die wichtige Frage ist, ob diese neuen Dinger die Blut-Hirn Schranke überwinden können. Dann bliebe der Stein auf dem Hügel.

Vermischtes

PMID:42198778 — Real et al. The Melon Sterol Transporter Niemann-Pick C1 Protein Is a New Interactor of Cucumber mosaic virus Movement Protein. Viruses. 2026 May 20;18(5):577. doi: 10.3390/v18050577. PMID: 42198778; PMCID: PMC13211540.

Melonen sind wie Menschen, sie können krank werden, beispielsweise durch Viren. Einer davon, der Gurkenmosaikvirus kann anscheinend sage und schreibe 1200 verschiedene Pflanzenarten befallen. Die Studie aus Spanien zeigt, dass er dazu unter anderem die beiden Versionen des Melonen NPC1 nutzt. Ja! Die Melone hat zwei ähnliche NPC1 Proteine; wozu weiss man noch nicht.

PMID: 42366915 — Costa et al. A two-component ortholog of the Niemann-Pick C 1 protein is essential for normal growth and sterol trafficking and signaling in Tetrahymena thermophila. FEBS J. 2026 Jun 29. doi: 10.1111/febs.70636. Epub ahead of print. PMID: 42366915.

Es wäre unfair, Menschen mit Wimpertierchen zu vergleichen, auch nicht wenn erstere künstliche tragen. Aber in einem sind letztere dem Menschen voraus, und das zeigt die schöne Arbeit chilenischer Kollegen. Es geht um das wärmeliebende Wimpertierchen *Tetrahymena thermophila*, ein Arbeitspferd der Biologie ähnlich wie Hefe oder Maus. *Tetrahymena* macht sein eigenes Sterol namens Tetrahymenol. Wenn es Cholesterin kriegen kann, dann frisst es das ähnlich wie andere Tierchen. Jawohl, aufmerksame Leserinnen und Leser ahnen es schon, dazu braucht es ein NPC1 Protein. Aber, nun obacht! Das NPC1 Protein von Tetrahymena ähnelt dem von Maus und Mensch, aber es ist zu kurz, viel zu kurz! Es fehlt ein Stück, und zwar ausgerechnet der Fangarm, der in's Lysosominnere hineinragt, und das Cholesterin vom NPC2 übernimmt. Ja wo isser denn? Nun, auch im Genom, aber als eigenständiges Gen! Das Wimpertierchen hat also aus eins zwei gemacht. Warum und wie die beiden einander finden, ist bislang unklar.

Über den Tellerand

PMID: 42107486 — Rahman & Zorumski. ARCH × Φ: Sterols and the evolution of gated biological execution. Biosystems. 2026 Jul;265:105812. doi: 10.1016/j.biosystems.2026.105812. Epub 2026 May 8. PMID: 42107486.

Ok, wir alle wissen: man kann etwas oder jemanden faszinierend finden, ohne es, sie oder ihn jemals zu verstehen, das ist vielleicht sogar *conditio sine qua non*. Die vorliegende Publikation ist ein Beispiel, und falls jemand sie verstehen sollte, bitte nicht weitersagen!

PMID: 42214342 — Chayama et al.Physiological brain clearance architecture revealed by neuronal protein tracing. Cell. 2026 Jul 23;189(15):4737-4755.e17. doi: 10.1016/j.cell.2026.04.048. Epub 2026 May 29. PMID: 42214342; PMCID: PMC13225612.

PMID: 43014307 — Zhou et al. The blood-brain barrier imports diverse neuroprotective proteins through pathways impaired early in Alzheimer's disease models. Cell. 2026 Nov 11:S0092-8674(26)01326-7. doi: 10.1016/j.cell.2026.10.039. Epub ahead of print. PMID: 43014307.

Für alle, denen die Blut-Hirn Schranke nicht egal ist: Zwei Hammerstudien aus derselben Schmiede prominent publiziert in CELL! Kurz gesagt geht's einerseits darum, wie das Hirn Abfall entsorgt, und andererseits, welche der im Blut befindlichen Proteine es gezielt aufnimmt. Dazu gibt's viele Ideen, mit einigen wird hier aufgeräumt. Die erste Studie zeigt mit einem neuen Ansatz neue und Region-abhängige Wege der Abfallentsorgung und zeigt auch, dass die Abfallentsorgung in die Knie geht in einem Maus-Modell für Alzheimer.
Die zweite Studie, wie gesagt aus demselben Labor, zeigt – wieder mit einem neuen experimentellen Ansatz, welche Proteine vom Blut über die Schranke in's Hirn gelangen durch selektive Aufnahme. Da sind einige Kandidaten dabei, die auch für NPC eventuell interessant sein könnten, vor allem das sogenannte Apolipoprotein A1. Und auch hier gilt: die Aufnahme mancher dieser Proteine bricht zusammen im Alzheimer Maus Modell. So, und wie steht's mit all dem bei ASMD und NPC?

PMID: 42531412	Puszynska et al. Atlas of lysosomal aging reveals a metabolite signature shared with lysosomal storage disorders. Science. 2026 Jul 30;393(6810):eady0832. doi: 10.1126/science.ady0832. Epub 2026 Jul 30. PMID: 42531412.
PMID: 42778605	Fusar Bassini et al. The lipidomic architecture of the mouse brain. Nature. 2026 Oct;658(8134):205-217. doi: 10.1038/s41586-026-11050-0. Epub 2026 Sep 23. PMID: 42778605; PMCID: PMC13626954.

Hier geht's mal wieder um zwei Atlanten, Kartierung, prominent publiziert in SCIENCE und NATURE. Im SCIENCE paper geht's um Veränderungen in alternden Lysosomen, die mit Änderungen in lysosomalen Speicherkrankheiten überlappen. Im NATURE Artikel geht's um die Fettverteilung im Gehirn. Nun, im Rest des Körpers kann man sie fühlen.