

Pfriege's Digest Niemann-Pick Typ A-C

Zusammenfassungen neuester Forschungsergebnisse zu den "Niemann-Pick" Krankheiten, saure Sphingomyelinase Mangel (ASMD) und Niemann-Pick Typ C (NPC), basierend auf einer Auswahl begutachteter Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften.

Von Dr. rer. nat. Frank W. Pfriege

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

Liebe Leserin, lieber Leser,

willkommen zur – etwas verspäteten – **sechzehnten** Ausgabe. Sie umfasst Veröffentlichungen zwischen dem 1. Januar 2026 und dem 30. April 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 (("2026/01/01"[Date - Publication] : "2026/04/30"[Date - Publication]))) NOT (("2020/01/01"[Date - Publication] : "2025/12/31"[Date - Publication]))

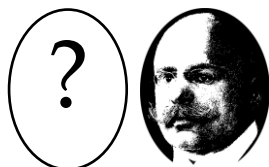
- für **ASMD**:

((niemann-pick AND ("type a" OR "type B" OR "type A/B") OR smpd1 OR asmase OR acid sphingomyelinase) AND (("2026/01/01"[Date - Publication] : "2026/04/30"[Date - Publication]))) NOT (("2020/01/01"[Date - Publication] : "2025/12/31"[Date - Publication]))

In diesem Zeitraum erschienen **77 (NPC)** und **44 (ASMD)** Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, darunter **10 (NPC)** und **4 (ASMD)** Übersichtsartikel, respektive. **Vier** Artikel tauchen in beiden Recherchen auf.

Hinweis: englische Versionen des Digest sind frei verfügbar über das *open science* Archiv [HAL](#) (ok, einige wenige fehlen noch – Baustelle).

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



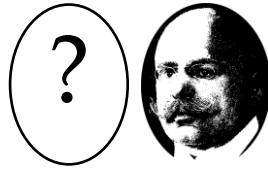
Intelligenz verfasst ohne Zuhilfenahme irgendeiner künstlichen. 9) Die Verbreitung des Digest ist willkommen, solange keine Änderungen am Text oder Layout vorgenommen werden. 10) Übersetzungen in andere Sprachen sind willkommen, solange die ursprüngliche Version sowie meine Autorenschaft erwähnt werden. 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 noch fehlenden Ausgaben folgen nach und nach. 13) Ein 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, Geschenkgutscheine) gerne an fw-pfriege@gmx.de.

Patienten (NPC)

[PMID: 42106890](#)

[Singhal et al. Identification of serum protein biomarkers in individuals with Niemann-Pick disease, type C1. Biomark Res. 2026 May 9. doi: 10.1186/s40364-026-00927-x. Epub ahead of print. PMID: 42106890.](#)

Nun raten wir mal, worum es im ersten Artikel in dieser Abteilung geht! Es geht um... na, was wohl? Genau! Bravo! Biomarker, genauer gesagt um Proteine, deren Konzentration im Blut von NPC Patienten höher oder niedriger ist als bei gesunden Spendern. Es gibt eine Reihe von Studien zum Thema, sogar aus derselben Ecke, dem "Team Porter". Aber wie heisst's so schön bei Depeche Mode "*Just can't get enough*". Das gilt auch für Biomarker, kann man nie genug davon haben, vor allem aber nie genug Patientendaten, welche die Konzentrationsunterschiede bestätigen. Marker im Blut sind bekanntlich besonders begehrt, da leicht zugänglich, sozusagen vom Fass. Singhal und Kollegen nutzten eine empfindliche Methode namens *proximal extension assay*, welche die relative Menge von genau 2943 ausgesuchten Proteinen misst (Digest 8). Nun klingt das erstmal einfach, Proben messen von 68 Patienten sowie 20 gesunden Spender, das war's. Aber so einfach haben sich's die Autoren nicht gemacht. Sie haben alle möglichen Vergleiche angestellt, also Biomarker in Abhängigkeit von Krankheitsbeginn, Krankheitsverlauf, Symptome, Behandlung mit Miglustat u.s.w. Die Arbeit bestätigt bereits früher entdeckte Marker darunter das Neuropeptid Y (Digest 8) sowie das Protein mit einem furchtbaren Namen, hier nur die Abkzg. GPNMB (Digest 9). Darüberhinaus liefert die Arbeit eine ganze Schatzkiste voll neuer Marker mit klingenden Namen wie TREM2 und HSD17B14. Damit das Ganze Hand und Fuss bekommt, gilt's nun zu prüfen, ob die neuentdeckten Marker auch in Blutproben anderer NPC Patienten entsprechend erhöht oder erniedrigt sind. Auffallend ist übrigens die niedrige Konzentration von BDNF, einem wichtigen Wachstum-/Überlebensfaktor für Nervenzellen (s.a. Ausgabe 9), bei NPC Patienten. Ist BDNF Mangel eventuell Teil des Problems und damit ein neuer Ansatzpunkt für Therapien?



[Balci et al. Childhood Interstitial Lung Disease in Metabolic Disorders: Prevalence, Genotypic and Clinical Characteristics, and Management Approaches: An Analysis of the Child-Turkey Registry. *Pediatr Pulmonol.* 2026 Apr;61\(4\):e71603. doi: 10.1002/ppul.71603. PMID: 41930984.](#)

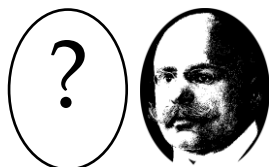
Register, also eigentlich Datenbanken oder Tabellen, gibt's für allerlei, für Patienten, ja sogar für Verkehrssünder (Stichwort Flensburg). Türkische Ärzte haben ein Register durchforstet für Kinder mit interstitieller Lungenkrankheit, hier ist das Lungengewebe betroffen mit ganz verschiedenen Ursachen, darunter natürlich ASMD und NPC. Die Datenbank gibt es seit 2021, sie listet 706 Kinder. Der Artikel beschreibt fünf NPC und 11 ASMD Patienten, sowie Patienten mit anderen lysosomalen Krankheiten.

[Hawthorne et al. Dysregulation of Extracellular Vesicle Concentration, MicroRNAs, and Surface Proteins in Patients With Niemann-Pick Disease Type C. *J Extracell Biol.* 2026 Apr 17;5:e70136. doi: 10.1002/jex2.70136. PMID: 42006583; PMCID: PMC13088877.](#)

Hier geht's mal wieder um extrazelluläre Vesikel, im folgenden mit EV abgekürzt, "heisse Ware", die immer mehr im NPC Feld gehandelt wird (Digest 6, 9, 11). Zur Erinnerung, es handelt sich um nanometer grosse Bläschen, die von manchen Zellen freigesetzt und von anderen aufgenommen werden. Sie sollen der Kommunikation dienen, eventuell aber auch einfach nur als Müllbeutel. Ihre Freisetzung erfolgt zum Teil aus dem endosomalen-lysosomalen System. Wenn letzteres gestört ist, wie bei NPC und anderen lysosomalen Krankheiten, dann könnte das auch die EV beeinflussen. Es gibt daher massive Bestrebungen, diese Bläschen als Biomarker zu nutzen, man findet sie in sämtlichen Körperflüssigkeiten, die Untersuchungsmethoden werden weiter entwickelt und standardisiert. Die Kollegen finden einige durch NPC hervorgerufene Unterschiede in der Zahl und Zusammensetzung von EVs im Hirnwasser (Zerebrospinalflüssigkeit) wie auch im "Badewasser" von Haut-Fibroblasten in Zellkultur. Es braucht weitere Studien mit Patientenproben, da kommt noch mehr.

[Makrygianni et al. Sertraline Treatment Can Mimic Niemann-Pick Type C Biomarker Profile: A Diagnostic Pitfall. *Ann Clin Transl Neurol.* 2026 Apr 27. doi: 10.1002/acn3.70411. Epub ahead of print. PMID: 42037350.](#)

Wir bleiben bei Biomarkern, und kommen zu einem STOP Schild! Französische Ärzte warnen, dass es eventuell falsch-positive Befunde geben könnte, wenn eine



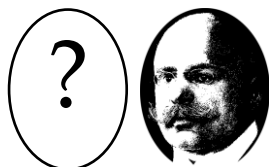
Person – aus welchen Gründen auch immer – Sertraline/Zoloft/Lustral einnimmt. Der Wirkstoff bringt das endosomale-lysosomale System durcheinander und erhöht eventuell die Konzentration verschiedener Biomarker (z.B. Oxysterole), ohne dass NPC vorliegt. War schon klar: Biomarker allein sind kein Ersatz für gründliche Diagnostik.

[Tchan et al. An Australian standard of care for Niemann-Pick disease type C. Intern Med J. 2026 May;56\(5\):832-848. doi: 10.1111/imj.70370. Epub 2026 Mar 13. PMID: 41824299; PMCID: PMC13193484.](#)

Australien liefert einen überaus willkommenen Beitrag für Patienten und ihre Familien, eine sorgfältig ausgearbeitete Behandlungs- und Pflegeanleitung für NPC Patienten angepasst an die Verhältnisse in Australien, insbesondere was Gesundheitssystem anbelangt, diese unterschieden sich ja sehr von Land zu Land im Gegensatz zur Krankheit selbst. Ausgehend von international anerkannten und regelmässig neugefassten Behandlungsrichtlinien für NPC hat die australische Patientenorganisation eine Gruppe von Experten sowie Betroffenen zusammengetrommelt. Diese haben sich dann die internationalen Richtlinien vorgeknöpft, sie gewichtet, und angenommen, fallen gelassen oder angepasst. Das Ganze bringt: eine Vorgehensweise für die Diagnose, Rahmenbedingungen für eine multidisziplinäre Behandlung, also über medizinische Fachgrenzen hinweg, und generelle Anweisungen wie man die Krankheit "managed". Es ist unmöglich, hier alle Aussagen aufzuführen, der Text ist relativ leicht verständlich, so man des Englischen mächtig ist. "Downunder, weit oben!"

[Alegretti et al. The p.Ala1035Val variant in Niemann-Pick type C1: Clinical and molecular characterization in Brazilian and Portuguese patients suggests a shared founder effect. Mol Genet Metab. 2026 Jun;148\(2\):110111. doi: 10.1016/j.ymgme.2026.110111. Epub 2026 Apr 1. PMID: 41936136.](#)

Hier wird's etwas kompliziert, es geht um Genetik, das ist zugegeben nicht jedermanns Sache, aber bei einer genetischen Krankheit wie NPC kommt man nicht drumrum. Hier wurden die DNA von 18 brasilianischen und 12 portugiesischen Patienten untersucht, welche alle die gleiche NPC1 Variante haben, genannt Ala1035Val. Sie ist häufig in Patienten aus diesen Ländern. Nun gibt's im Erbgut generell Veränderungen, sogenannte single nucleotide variants (SNVs), auf Fachchinesisch Einzelnukleotid-Polymorphismen, da steht dann an einer bestimmten Stelle im Erbgut, sprich der DNS, entweder diese oder jene



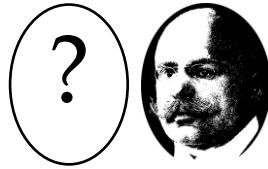
Nukleinsäure (Digest 6). Diese SNVs haben zunächst nix mit der Krankheit zu tun, sie kommen verteilt über das gesamte Erbgut in allen Menschen vor, und sind wohl das Ergebnis von natürlicher, Jahrmillionen langer Herumfummerei an der DNS. DNS Abschnitte mit derselben Kombination dieser SNVs nennt man Haplotyp. Die Studie zeigt, dass alle untersuchten Patienten der Kohorte mit der Variante Ala1035Val die gleichen SNV Muster innerhalb des NPC1 Gens haben. Das deutet darauf hin, dass die Variante auf gemeinsame Vorfahren zurückzuführen ist, die eventuell von der iberischen Halbinsel nach Brasilien kamen, wann, warum und wie auch immer. Ob diese SNVs die Funktion des Proteins beeinträchtigen, ist nicht ganz klar, jedenfalls war die Symptomkombination der Patienten relativ ähnlich. Die Studie zeigt, dass SNVs wichtige Marker sind und eventuell sogar Krankheitsbeeinflussende Faktoren.

Patienten (ASMD)

- [Giugliani et al. A Retrospective Chart Review Study on the Burden of Illness of Acid Sphingomyelinase Deficiency in Brazil. J Clin Med. 2026 Jan 12;15\(2\):589. doi: 10.3390/jcm15020589. PMID: 41598527; PMCID: PMC12841961.](#)
- [Lin et al. Pathogenic Variants and Olipudase Alfa Treatment of Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency in Taiwan. Mol Genet Genomic Med. 2026 Feb;14\(2\):e70204. doi: 10.1002/mgg3.70204. PMID: 41692468; PMCID: PMC12906976.](#)
- [Arafa et al. Olipudase alfa treatment for pediatric acid sphingomyelinase deficiency in Egypt: A prospective, observational cohort study with an interventional subgroup. Mol Genet Metab Rep. 2026 Feb 11;46:101293. doi: 10.1016/j.ymgmr.2026.101293. PMID: 41716780; PMCID: PMC12914850.](#)

Giugliani und Kollegen haben die Krankenakten von insgesamt 124 brasilianischen ASMD Patienten (94 mit Typ B und 30 mit A/B) durchstöbert, die zwischen 1986 und 2021 erfasst wurden. Sie zeigen die geographische Verteilung der Patienten und geben einen interessanten Überblick über Krankheitsverläufe, Symptome, Diagnosen und Krankenhausaufenthalte.

Lin und Kollegen berichten von neun taiwanesischen ASMD Patienten (1 Typ A, 4 Typ A/B und 4 Typ B) darunter vier mit Olipudase Behandlung, sowie die Ergebnisse eines Screens von knapp 60.000 Neugeborenen. Davon hatten 12 leicht verminderte ASM Aktivität, und zehn davon waren heterozygot für SMPD1 varianten, also keine Patienten.



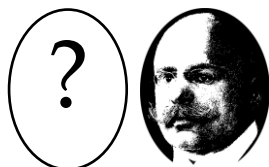
Im dritten Artikel beschreiben Arafa und Kollegen umfassend das klinische Bild von 15 ägyptischen ASMD Patienten im Kindes- oder Jugendalter, davon die Mehrheit (10!) mit Typ A/B der Rest mit 5 Typ B. Ausserdem berichten sie über die Wirkung einer 12-monatigen Behandlung mit Olipudase alpha bei sechs Patienten, darunter zwei mit Typ A/B. Interessant ist, dass die beiden A/B Patienten bereits im Kleinkindalter (0,7 und 2,2 Jahren) behandelt wurden. Bislang sieht es gut aus, man darf gespannt sein, wie's weiter geht.

[Wiesinger et al. A suspicion index tool to aid the diagnosis and treatment of ASMD. Orphanet J Rare Dis. 2026 Mar 27;21\(1\):178. doi: 10.1186/s13023-026-04328-z. PMID: 41896961; PMCID: PMC13147735.](#)

Es gibt ein neues Werkzeug zur möglichst frühzeitigen Diagnose von ASMD, einen sogenannten Verdachtsindex, der basierend auf Symptomen anzeigt wie wahrscheinlich der Patient ASMD hat. So was ähnliches gibt es bereits für NPC. Für den neuen Index wurde die Literatur durchforstet, Experten wurden befragt, und ein Maschinen-Hirn trainiert. Bald soll es eine Webseite geben, mit der man den Index nutzen kann.

[Kato et al. Acid Sphingomyelinase Activity in Dried Blood Spot from Neonatal Intensive Care Unit-Admitted Neonates: A Pilot Study for Expanded Newborn Screening in Japan. Int J Neonatal Screen. 2026 Apr 1;12\(2\):22. doi: 10.3390/ijns12020022. PMID: 42029540; PMCID: PMC13108211.](#)

Aus Japan kommen neue Erkenntnisse zum Neugeborenen-Screening für ASMD. Die Kollegen haben sich eine spezielle Gruppe vorgenommen, nämlich Babies, die – aus welchen Gründen auch immer – in den Intensivsüuglingsstationen von zwei Krankenhäusern aufgenommen wurden. Unter den 244 Säuglingen fand sich zwar kein ASM Verdachtsfall, aber die Kollegen zeigen, dass die ASM Aktivität mit dem Geburtsgewicht, der Geburtswoche, und der Zahl der Lymphozyten zunimmt, aber mit dem Hämatokrit-Wert, also hauptsächlich der Zahl der roten Blutkörperchen abnimmt. Auch war die ASM Aktivität bei einer späteren zweiten Messung höher. Es beeinflussen also verschiedene Faktoren die ASM Aktivität, so dass man Grenzwerte eventuell anpassen muss. Auch variieren ASM Aktivitätswerte stark je nach Baby und je nach Messmethode. Die Autoren schlagen eine Vorgehensweise für das Screening vor und raten, weitere Biomarker zu messen.



Tiermodelle (NPC)

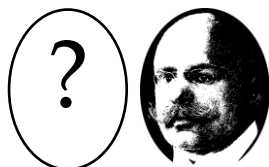
[Cougnoux et al. Modulation of glutamate metabolism in Niemann-pick disease type C1 mice. Mol Genet Metab Rep. 2026 Mar 5;46:101303. doi: 10.1016/j.ymgmr.2026.101303. PMID: 41853687; PMCID: PMC12993011.](#)

Eine Kurzgeschichte zu einem uralten Thema der Neurowissenschaften, die sogenannte Exzitotoxizität – ein schönes Wort! Tod durch Über-Erregung. Nun, wir alle kennen Situationen, wo zu viel Erregung eher schadet... Die Porter Truppe hat untersucht, ob zu viel an Glutamat den Tod von Nervenzellen auslöst; keine Bange, das hat nix mit zu viel Sojasauce zu tun. Die meisten Synapsen im Gehirn nutzen Glutamat als "erregenden" Neurotransmitter. Behandlung NPC1-defizienter Mäuse mit einem Hemmstoff bestimmter Glutamatrezeptoren erhöhte die Lebensdauer der weiblichen Mäuse ein wenig. Fehlt ein Pumpenprotein, das Glutamat in die Zelle saugt (und damit "von aussen" entfernt) sterben noch mehr Purkinjezellen im Kleinhirn von NPC1-defizienten Mäusen, wie zu erwarten. Aber – Achtung, Biologie! – der Krankheitsverlauf war dennoch langsamer und die Mäuse lebten etwas länger. Warum ist unklar. Glutamat ist also ein Element im Nervenzellverlust-Puzzle.

[Epstein et al. Comparison of neonatal systemic and intracerebroventricular AAV9 gene therapy delivery demonstrating improved behavioral and phenotypic outcomes in a mouse model of Niemann-Pick disease, type C1. PLoS One. 2026 Mar 11;21\(3\):e0331275. doi: 10.1371/journal.pone.0331275. PMID: 41811855; PMCID: PMC12978470.](#)

[Mylvara et al. Optimization of systemic AAV9 gene therapy in Niemann-Pick disease, type C1 mice. Life Sci Alliance. 2026 Mar 30;9\(6\):e202402874. doi: 10.26508/lsa.202402874. PMID: 41912285; PMCID: PMC13036363.](#)

Gleich zwei Mammut-Studien der Pavan Truppe zum Thema Gentherapie mit dem sogenannten *adeno-associated virus* kurz AAV – wahrlich ein Dauerthema (Digest 4, 5, 9, 13). Die beiden Studien untersuchten, wie Dosis, Behandlungszeitpunkt (nach der Geburts- oder 4, 6 8 oder Wochen alt) und Behandlungsart (einmalige Injektion direkt ins Gehirn oder in die Blutbahn) wirken auf Mäuse, denen das NPC1 ganz fehlt, oder auf Mäuse, welche die berühmte I1061T Variante tragen. Angesichts dieser umfangreichen Studien sei auf ein kurioses Phänomen verwiesen: dass nämlich in diesem unserem Geschäft, der Naturwissenschaft, die Ergebnisse von vielen Jahren Arbeit und mehreren Millionen Euros in drei Sätzen zusammengefasst



werden können. So auch hier: es gilt, je früher die Behandlung und je höher die Dosis, desto geringer der Gewichtsverlust der kranken Mäuse, desto besser ihre motorische Koordination und desto länger ihre Lebenserwartung. Eine niedrige Dosis reicht auch, wenn die Tiere möglichst früh, also gleich nach der Geburt behandelt werden. Wenn Tiere ab der 4 Woche mit der höchsten Dosis behandelt werden, entwickeln sie dennoch Symptome und sterben an der Krankheit, allerdings sehr stark verzögert. Was zählt ist, wie viele Kopien des über die Gentherapie verabreichten normalen NPC1 Gens im Gehirn landen.

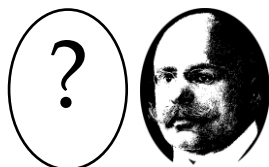
Noch eine Bemerkung: Das Manuskript für Epstein et al. wurde im September 2025 zur Veröffentlichung eingereicht und im März publiziert, es verging also ein halbes Jahr. Mylvara et al. wurde im Juni 2024 eingereicht, und erst im März 2026 publiziert, hier vergingen knapp zwei Jahre! Es dauert also bisweilen sehr lange, bis Ergebnisse begutachtet sind und dann veröffentlicht werden können, aus ganz unterschiedlichen Gründen.

[Watanabe et al. An Analysis of Biomarkers for the Evaluation of Gene Therapy in Niemann-Pick Disease Type C1 Mice. Hum Gene Ther. 2026 Apr;37\(7-8\):300-310. doi: 10.1177/10430342251412391. Epub 2026 Jan 10. PMID: 41883173.](#)

Es geht weiter mit virusbasierter Gentherapie. Die japanische Gruppe hat untersucht, welche der bekannten Biomarker taugen, den Erfolg der Gentherapie zu messen. Als Ansatz erhielten eine Woche alte NPC1-defiziente Mäuse eine einmalige Injektion von AAV Viren mit dem NPC1 Gen in die Bauchhöhle. Etwas Virus kommt tatsächlich auch im Gehirn an und führt zu einer Verbesserung der motorischen Kontrolle. Die Kollegen berichten, dass das bereits mehrfach erwähnte PPCS (N-palmitoyl-O-phosphocholineserine; früher Lysosphingomyelin-509 genannt) zuverlässig auf die Behandlung reagiert, seine Konzentration im Blut ging runter.

[Lee et al. Molecular and histological characterizations reveal two distinct senescent microglia populations in Niemann-Pick disease type C mouse model. Geroscience. 2026 Apr 10. doi: 10.1007/s11357-026-02244-5. Epub ahead of print. PMID: 41963705.](#)

Preisfrage: was hat NPC mit Altern zu tun? Je nun, denkt man, erstmal gar nix. Es gibt in der biomedizinischen Forschung ein schnell wachsendes Gebiet, das sich mit der Alterung von Zellen, oder auf Englisch "cell senescence" beschäftigt. Der Begriff wurde vor Jahrzehnten geprägt, als Forscher herausfanden, dass manche Zellen, wie beispielsweise Fibroblasten, die sich eigentlich ständig teilen und damit vermehren,



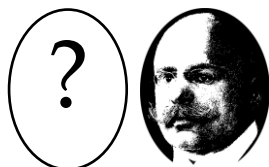
irgendwann damit aufhören, altersbedingt. Das kann man nachvollziehen. Die neue Arbeit Kollegen gibt Hinweise, dass ein Teil der Mikrogliazellen im Hirn von NPC1-defizienten Mäusen Zeichen der Alterung (Seneszenz) aufweisen, angezeigt durch die Anhäufung bestimmter Proteine. Die Zahl dieser Mikrogliazellen nimmt zu in bestimmten Teilen des Maushirns während gleichzeitig Nervenzellen absterben. Hier gilt: das gleichzeitige Auftreten zweier Phänomene ist noch kein Beweis, dass sie irgendwas miteinander zu tun haben. Jedenfalls suppt die Seneszenz-Forschung in's NPC Feld, das war nur eine Frage der Zeit.

[PMID:41895381](#) [Miwa et al. Spiral ligament dysfunction and endocochlear potential loss drive hearing impairment in Niemann-Pick C1 mice. Brain Res Bull. 2026 May;238:111846. doi: 10.1016/j.brainresbull.2026.111846. Epub 2026 Mar 25. PMID: 41895381.](#)

Viele NPC Patienten leiden an schleichendem Hörverlust, die Ursachen dafür sind nicht klar. Eine frühere Arbeit hatte den Hörverlust auch bei NPC1-defizienten Mäusen nachgewiesen, und zwar bereits ab der 3. Lebenswoche, also lange vor den anderen neurologischen Symptomen. Japanische Kollegen haben den Hörverlust bei den Mäusen noch eingehender untersucht, sie schlagen vor, dass die Schädigung nicht direkt in den Haarzellen beginnt, also in den Zellen welche die akustische Wellen in elektrische Signale verwandeln, sondern im sogenannten Spiralband der Hörschnecke. Je nun, da gehen die Meinungen auseinander, in jedem Fall sollte man diesem wichtigen Symptom wohl mehr Aufmerksamkeit sprich Studien widmen, sowohl bei Patienten wie auch in den Tiermodellen!

[PMID:41932416](#) [Mattern et al. Altered bone structure in Niemann-Pick Type C1 mice, especially in females. Bone. 2026 Jul;208:117879. doi: 10.1016/j.bone.2026.117879. Epub 2026 Apr 1. PMID: 41932416.](#)

Hin und wieder ist man geneigt, an Knochen zu denken, vor allem im Zusammenhang mit Bouillon (Suppenbrühe), wohl weniger im Zusammenhang mit NPC. Die vorliegende Studie berichtet Unterschiede in Oberschenkelknochen zwischen gesunden und NPC1-defizienten Mäusen, und dieses nur bei weiblichen Tieren, sowie Unterschiede, die durch verschiedene Behandlungen (z.B. Miglustat, Zyklodextrin) verursacht werden in männlichen wie auch in weiblichen Tieren. Die Frage ist, ob diese Veränderungen begrenzt sind auf die hier genutzte Kolonie des Mausmodells oder ob sie auch in Mäusen aus anderen Tierställen zu beobachten sind. Mauskolonien können mit der Zeit ihre eigene Pathologien entwickeln



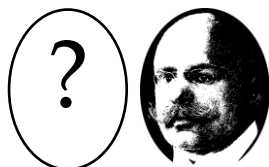
aufgrund der anhaltenden Inzucht, die es für die Aufrechterhaltung einer Kolonie braucht zumindest über einen bestimmten Zeitraum.

Zell-basierte Modelle (NPC)

[Halim et al. APOE3 astrocytes can rescue lipid abnormalities and dystrophic neurites of APOE4 human neurons. PNAS Nexus. 2026 Mar 3;5\(3\):pgag053. doi: 10.1093/pnasnexus/pgag053. PMID: 41867897; PMCID: PMC13003211.](#)

Noch eine Preisfrage: was haben der Nil, die Sterne, Fett-Tröpfchen und NPC miteinander zu tun? Bislang nix bis zur vorliegenden Arbeit von Halim et al. Sie untersuchten, inwieweit ein bekannter Risikofaktor für Alzheimer, das sogenannte Apolipoprotein E4, krankhafte Veränderungen in Nervenzellen mit kaputtem NPC1 beeinflusst. Der Reihe nach: ApoE wird im Hirn hauptsächlich aber nicht ausschliesslich von einer bestimmten Sorte Nicht-Nervenzellen hergestellt, den sogenannten Astrozyten (die hiessen ursprünglich Sternzellen; Digest 13). Es ist Teil von Lipoproteinen –ähnlich wie LDL und HDL auf dem Blutwertezettel–, die dem Austausch von Fettstoffen inklusive Cholesterin zwischen Zellen im Gehirn dienen. Der Mensch hat verschiedene ApoE Formen, die häufigste ist ApoE3, ApoE4 ist seltener. Letzere erhöht sehr stark das Risiko, an Alzheimer zu erkranken. Warum, ist immer noch nicht klar. Es gab immer wieder Hinweise, dass ApoE4 auch Risikofaktor für NPC ist, aber sicher ist das noch nicht. Warum aber Nil? Weil die Kollegen einen Farbstoff, das sogenannte Nilrot (Digest 11), verwendet haben, um Fettanreicherung in Nervenzellen nachzuweisen. Nilrot ist ein Ableger von Nilblau, einem Farbstoff, der erstmals Ende des 19. Jahrhunderts hergestellt wurde: damit gefärbtes Wasser sieht blau aus (hätte also auch Donaublau genannt werden können). Hier wurden nun künstlich aus menschlichen Stammzellen hergestellte Nerven- und Sternzellen genetisch so verändert, dass sie entweder ApoE3 oder ApoE4 herstellen. Die Zellen wurden dann mit dem NPC1 Hemmstoff U18666A behandelt und die Fettanhäufung wurde gemessen in allen möglichen Kombinationen. Jedenfalls scheint ApoE3 besser als ApoE4, es verringert die Fettanhäufung und das Zerbröseln der Nervenzellfortsätze nach NPC1 Hemmung. Sehr viel Arbeit, aber dennoch: sollte man nicht zur Abwechslung auch mal die elektrische Aktivität der Nervenzellen messen als wichtiges Mass für ihre Funktionstüchtigkeit? Wie bereits früher erwähnt, das Thema Apo4 bleibt Baustelle.

[Nguyen et al. Small Molecules to Elevate Rab7-GTPase Activity and Lower Cholesterol Accumulation in Niemann-Pick Type C Disease. Pharm Res. 2026 Apr;43\(4\):1009-1031.](#)

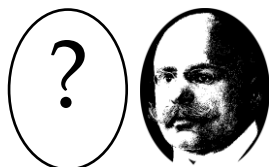


[doi: 10.1007/s11095-026-04058-8](https://doi.org/10.1007/s11095-026-04058-8). Epub 2026 Mar 3. PMID: 41776152; PMCID: PMC13179269.

Aus Australien kommen neue Therapie-Wirkstoff-Kandidaten, eine Art Querschläger, denn das Angriffsziel ist weder NPC1 noch NPC2 noch Cholesterin, sondern ein Protein das auf den überaus aussagekräftigen Namen TBC1D15 hört. Es handelt sich um einen Schalter B, der einen Schalter A ausschaltet. Der Schalter A ist ein Protein namens Rab7. Von dem weiss man, dass es irgendwie hilft, Cholesterin aus dem endosomalen-lysosomalen System zu schaufeln, auch wenn NPC1 kaputt ist. Also, wenn man nun den Schalter TBC1D15 hemmt, der hinwiederum Schalter Rab7 hemmt, dann ist die Hemmung weg und man sollte bekommen, was man will: Rab7 aktiv und weniger Cholesterin Anhäufung. Das Ziel war also, Hemmstoffe für Schalter B zu finden. Das geht mittlerweile *in silico* – also am Computer –, da die Struktur fast aller Proteine ungefähr bekannt ist. Wenn man eine offene Flanke im Protein findet, wo ein Wirkstoff binden und hemmen kann, dann muss man "nur noch" schauen, ob einer von 260000 Wirkstoffkandidaten passt. Zugegeben, das erinnert etwas an computergestützte Partnersuche oder "online dating" nur dass man hier nach hemmenden statt erregenden Bindungspartnern sucht. Jedenfalls fanden die Kollegen vier Kandidaten, welche die Cholesterin Anhäufung in verschiedenen Zellmodellen verringerten und sonst allerlei weitere Partner-Tests bestanden. Man darf gespannt sein: Wer kommt in die nächste Runde? Und wie bewähren sie sich im wahren Leben?

[Salkovski et al. Discovery of Autophagy Modulators that Increase I1061T NPC1 Expression and Promote Cholesterol Efflux in Niemann-Pick Type C Patient-Derived Fibroblasts. ACS Chem Biol. 2026 Apr 17;21\(4\):812-827. doi: 10.1021/acscchembio.6c00039. Epub 2026 Apr 3. PMID: 41931112; PMCID: PMC13097081.](https://doi.org/10.1021/acscchembio.6c00039)

Hier kommen zwei weitere neue Wirkstoffkandidaten frisch auf den Labortisch. Deren Entdeckung nahm einen anderen Pfad als der in der oben beschriebenen Arbeit, allerdings auch einen durch den biologischen Dschungel, wo man selten da herauskommt, wo man eigentlich hinwollte. Hauptsache man kommt raus! Hier stand ein klassischer "wet-lab" (Nasslabor) Screen am Anfang, um genau zu sein sogar zwei. Im ersten wurde nach Wirkstoffen gesucht, welche die Autophagie antreiben, also das zelleigene durchaus ingenieure Abbau- und Recyclingprogramm, das bei NPC kaputt geht (s. vorherige Ausgaben). Im zweiten Schritt wurde getestet, ob die in der ersten Runde ausgewählten Kandidaten (312 von 10000) auch die Cholesterinanhäufung in Haut-Fibroblasten von NPC Patienten erniedrigen. Da waren's nur noch zwei. Dann veranstalteten die Kollegen eine wahre



Charakterisierungs-Orgie für das "Wie-Was-Wo" der Kandidaten. Bei Kandidat 1 sind Fragen offen, Kandidat 2 tut zwar das was man will, verringert die Cholesterin Anhäufung, aber nicht so wie gedacht. Es schützt das NPC1 vor dem Abbau, Stichwort Chaperon. Es bleibt spannend, ob die Kandidaten auch den Test am Tiermodell überleben und positive Wirkung zeigen werden.

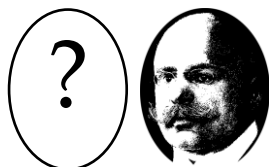
[Chen et al. Curcumin controls lysosomal acidification and exocytosis to ameliorate lysosomal cholesterol accumulation in Niemann-Pick type C disease. Br J Pharmacol. 2026 Aug;183\(15\):4305-4320. doi: 10.1111/bph.70448. Epub 2026 Apr 26. PMID: 42036241.](#)

Es gibt "Kometen-ähnliche" Wirkstoffe: sie fliegen auf einen zu, dann vorbei, dann wieder weg und irgendwann kommen sie wieder, ohne je einzuschlagen. Curcumin, Bestandteil von Kurkuma, dem Gewürz, gehört in diese Kategorie. Es gab wiederholte Hinweise, dass die Behandlung von NPC Zellmodellen mit Curcumin die Cholesterinanhäufung verringert, aber im Mausmodell fand man keine grossartige Wirkung. In der neuen Arbeit taucht es mal wieder auf, sie zeigt, dass Curcumin den Zellen hilft, das Cholesterin auszuspucken. Warten auf den nächsten Vorbeiflug.

Zell-basierte Modelle (ASMD)

[Yi et al. Identification of Cepharanthine as a Potential Therapy of Acid Sphingomyelinase Deficiency by Reducing Cellular Sphingosylphosphorylcholine. J Inherit Metab Dis. 2026 Jan;49\(1\):e70125. doi: 10.1002/jimd.70125.](#)

Ein uralter Wirkstoff, jetzt neu bei ASMD. Er hört auf den schönen Namen Cepharanthine, und wird gewonnen aus einer in Asien heimischen Pflanze mit dem ebenfalls schönen Namen Stephania. Uralt, weil der Wirkstoff in Japan tatsächlich seit Jahrzehnten als Arzneimittel zugelassen ist zur Behandlung von allem möglichem, von Leukozytenmangel über Haarausfall und Mundtrockenheit bis zum Schlangenbiss! Wohl dreht der Wirkstoff an allerlei Schrauben im zellulären Getriebe. Die Arbeit chinesischer Kollegen zeigt in verschiedenen Zellmodellen für ASMD, dass Behandlung mit dem Wirkstoff die Anhäufung von bestimmten Fettstoffen (für Besserwisser: Sphingosylphosphorylcholin, einem Ableger von Sphingomyelin) verringert. Ausserdem sehen die Energiekraftwerke, die Mitochondrien, schöner aus nach Behandlung, quasi wie geliftet.



Moleküle (NPC)

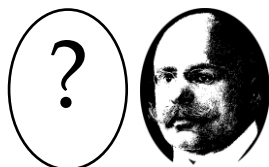
[Patel & Elghobashi-Meinhardt. Mechanistic Basis of Cholesterol Binding and Transfer in NPC2: Insights From Molecular Dynamics Simulations. *Chembiochem*. 2026 Apr 14;27\(7\):e202500819. doi: 10.1002/cbic.202500819. PMID: 41934663; PMCID: PMC13050278.](#)

Es gibt bekanntlich Simulanten und Simulationen, erstere sind wenig beliebt, letztere werden immer wichtiger. Hier geht's um interessante Simulationen der Molekülstruktur. Da lässt man den Computer ausrechnen, wie Atome in einem Molekül wackeln und welche Formen dabei herauskommen. Die Gruppe aus Irland hat untersucht, wie sich die Form oder Struktur des NPC2 Proteins ändert durch krankmachende Mutationen, aber auch wenn es Cholesterin bindet. Die dreidimensionale Form des Proteins wurde bereits beschrieben, aber man weiss halt wenig über die Dynamik, also wie sich die Struktur über eine kurze Zeitspanne ändert, hier im Bereich Nano(!) Sekunden. Die Rechnerei ist aufwändig. NPC2 steckt bekanntlich ein Cholesterinmolekül in eine kleine Tasche und übergibt es dann dem NPC1 irgendwo in den Tiefen des Lysosoms. Varianten von NPC2 sind zwar selten, machen aber genauso krank wie die von NPC1. Die Frage ist warum. Es gibt Mutationen, welche die Bindung von Cholesterin, und andere, welche die Übergabe an NPC1 verändern. Die Simulationen ergaben, dass NPC2 tatsächlich etwas versteift, wenn es Cholesterin in der Tasche hat. Die Mutationen verändern die Beweglichkeit der Öffnung, wo Cholesterin rein und rausgeht (Mund), sowie der Lippen, die NPC1 küssen. Ohne Kuss keine Übergabe!

Vermischtes

[Liu et al. Lineage-specific expansion and positive selection of NPC2 genes in the crab spider *Ebrechtella tricuspidata* and other arachnids. *BMC Genomics*. 2026 Mar 28;27\(1\):448. doi: 10.1186/s12864-026-12756-1. PMID: 41904369; PMCID: PMC13151251.](#)

Zugegeben, Spinnen sind nicht jedermann's Sache, aber die vorliegende Arbeit lehrt mal wieder wie einfallsreich es zugeht in der Natur im allgemeinen und bei den Spinnentieren im besonderen. Die Arbeit chinesischer Kollegen zeigt: die grüne Blattkrabbenspinne (auf vornehm *Ebrechtella tricuspidata*) besitzt sage und schreibe 13 verschiedene Versionen von NPC2. Warum? Digest Fans ahnen es schon, es geht um's Riechen. Die Tierchen nutzen wohl die ein oder andere Form von NPC2 für Haushaltszwecke (also Lipidstoffwechsel) so wie *Homo sapiens* et al.. Aber weil diese und andere Spinnentiere ihre Beute riechen müssen, um zu überleben, entwickelten sich wohl neue NPC2 Varianten. Diese binden allerlei



Geruchsmoleküle aus der Luft, bringen sie zum Riechorgan und dann heisst's "Zugriff"! Falls jemand es wissen will, man kann die Tierchen im Labor züchten, sie brauchen 25°C, 75% Luftfeuchtigkeit und jede Menge Fruchtfliegen, die werden gerne verspeist.

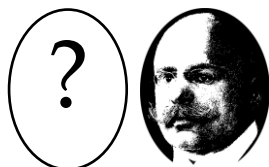
[Villani et al. A scalable human-zebrafish xenotransplantation model reveals gastrosome-mediated processing of dying neurons by human microglia. Commun Biol. 2026 Apr 9;9\(1\):785. doi: 10.1038/s42003-026-09948-6. PMID: 41957412; PMCID: PMC13250125.](#)

Neue Modelle sind immer aufregend! So auch das hier vorgestellte. Es erinnert ein wenig an Ariel, die kleine Meerjungfrau: eine Kombi aus Fisch und Mensch. Vom Mensch kommen die Mikrogliazellen, und vom Fisch der Rest des Körpers, ein sogenanntes Xenotransplantationsmodell. Warum das Modell? Weil man die menschliche Mikroglia in einer möglichst "natürlichen" Umgebung beobachten will mit anderen Zellen drumrum. Warum Fisch und nicht Maus? Fisch ist billiger im Unterhalt und wächst schneller, also mehr Experimente in kürzerer Zeit für weniger Kohle. In der Arbeit geht's eigentlich nicht um NPC. Aber, die Autoren haben den NPC1 Hemmstoff U18666A in's Fisch-Badewasser gemischt. Dadurch häuft sich in den transplantierten menschlichen Mikrogliazellen im Fischhirn Fett von Fisch-Nervenzellen an. Was das Modell wohl noch alles erleben wird?

Über den Tellerand

[PMID: 41576950](#) [Ghoochani et al. Cell-type resolved protein atlas of brain lysosomes identifies SLC45A1-associated disease as a lysosomal disorder. Cell. 2026 Feb 5;189\(3\):765-782.e31. doi: 10.1016/j.cell.2025.12.012.](#)

Hier ein neuer Eintrag für diese Kategorie. Es geht um Atlas, nein, weder das Gebirge, noch den grossen bärtigen Mann, der die Welt trägt, und auch nicht um den alten Schinken aus der Schulzeit, der mehr oder weniger intakt irgendwo auf dem Speicher liegt. Es geht um Kartierung, und hier, Obacht, die Kartierung der Proteine, die in den Lysosomen von verschiedenen Zelltypen im Hirn sich tummeln. Wow! Ein Traum wird wahr! Jetzt heisst's auf die Reise gehen, wandern durch die Proteinwälder der Lysosomenlandschaft.



- [PMID: 42085157](#) [Smothers JC, Nguyen CHB, Han Y, Li Y, Chen Z, Radhakrishnan A. Visualization of the interaction between sphingomyelin and cholesterol in lipid bilayer membranes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2026 May 12;123\(19\):e2528400123. doi: 10.1073/pnas.2528400123. Epub 2026 May 5. PMID: 42085157; PMCID: PMC13167793.](#)
- [PMID: 41850403](#) [Kim et al. Transport of sphingolipids by yeast Npc2 supports phase separation of the vacuole membrane. J Biol Chem. 2026 May;302\(5\):111370. doi: 10.1016/j.jbc.2026.111370. Epub 2026 Mar 16. PMID: 41850403; PMCID: PMC13092683.](#)

Und weiter geht's im Biologiewunderland. Die erste Arbeit zeigt in bislang unerreichtem Detail, wie eng Sphingomyelin und Cholesterin in der Membran verbandelt sind: sie umarmen sich fast. Die Ergebnisse gelten erstmal nur für künstliche Membranen, die Frage ist nun natürlich, wie das in der Zellmembran von spezialisierten Zellen aussieht. In jedem Fall aber hängen beide Stoffe zusammen, und damit eventuell auch ASMD und NPCD. Die zweite Arbeit erhärtet die Vermutung, dass NPC2 so eine Art Schweizeroffiziersmesser darstellt, was den Transport von Sphingomyelin und Cholesterin angeht. Die Arbeit zeigt, dass die NPC2 Version der Hefe Sphingomyelin transportieren kann, wahrscheinlich weil die dafür zuständige Tasche gross genug ist (s. oben). Die NPC2 vom Menschen kann das nicht mehr, es kam also eventuell im Laufe der Evolution zu einer Spezialisierung (s. Digest 4 und oben).

- [PMID: 41813895](#) [Ye et al. Structures of Marburgvirus glycoprotein and its complex with NPC1 receptor. Nature. 2026 May;653\(8114\):621-626. doi: 10.1038/s41586-026-10240-0. Epub 2026 Mar 11. PMID: 41813895; PMCID: PMC13171430.](#)

Eine Veröffentlichung in NATURE für diese Kategorie: es geht um Infektion mit dem Marburgvirus, einem sehr viel gefährlicheren Verwandten von Ebola. Beiden nutzen NPC1, um in die Zellen zu gelangen. Die Studie zeigt wie sich die Struktur des viralen Proteins verändert, wenn es an NPC1 bindet, und sie enthüllt, wie Marburg die Immunabwehr umgeht.