Übersetzungen für unsere Lesenden

Überaktive Immungene können Sarkoidoseentzündungen anheizen

Forscher sagen, dass sie als potenzielle Behandlungsziele dienen könnten

von Margarida Maia, PhD | | 21. Oktober 2025

Sarkoidose scheint die Aktivierung mehrerer Immunwege zu beinhalten, insbesondere solche, die Reaktionen gegen einige häufige Viren leiten.

Dies sind die Ergebnisse einer Studie, die nach Immunsignaturen der Krankheit suchte, indem sie Unterschiede in der Genaktivität zwischen Menschen mit Sarkoidose und gesunden Kontrollen analysierte.

"Diese Ergebnisse unterstützen die bekannte Beteiligung spezifischer Immunantworten an der [Entwicklung] der Sarkoidose", schrieben Forscher. "Die identifizierten differentiell [aktivierten] Gene können als potenzielle therapeutische Ziele dienen und eine weitere Untersuchung rechtfertigen."

Die Studie "Transcriptomic meta-analysis of sarcoidose peripheres Blut mit STARGEO identifiziert Immunsignaturen und potenzielle Biomarker" wurde in *der Zeitschrift* Human Gene von einem Team von Forschern in den USA veröffentlicht.

„Hochregulierte Gene spielen überwiegend eine Rolle bei der Entzündungsreaktion“

Sarkoidose ist durch die Bildung von kleinen Klumpen von Entzündungszellen gekennzeichnet, die Granulome genannt werden. Es kann verschiedene Organe betreffen und dauerhafte Gewebeschäden verursachen. Infolgedessen können Patienten eine Reihe von Symptomen und Komplikationen erleben.

"Obwohl die Ursache der Krankheit unbekannt bleibt, wurden bestimmte Risikofaktoren identifiziert, wie die inhalative Exposition gegenüber Metallen und Siliziumdioxid und die Exposition gegenüber Mikroben wie *Mycobacterium*, unter anderem ", schrieben die Forscher.

Frühere Studien haben auch gezeigt, dass die Genetik eine Rolle bei der Sarkoidose spielen kann, was diese Forscher dazu veranlasst, nach Genen zu suchen, die bei Sarkoidosepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen aktiver (upreguliert) oder weniger aktiv (downreguliert) sind.

Sie begannen mit dem Vergleich der Genaktivität zwischen Blutproben von 218 Menschen, bei denen eine Sarkoidose diagnostiziert wurde, und Blutproben von 271 Personen ohne die Krankheit, die als Kontrollpersonen verwendet wurden. Die Daten stammen aus neun Datensätzen, die in der öffentlichen Datenbank von Gene Expression Omnibus verfügbar sind.

Insgesamt 639 Gene zeigten signifikant unterschiedliche Aktivitätsniveaus zwischen Patienten und Kontrollen.

"Hochregulierte Gene spielen hauptsächlich eine Rolle bei der Entzündungsreaktion durch verschiedene Mechanismen", schrieb das Team.

Forscher ID-Top-differenziell regulierte Immunwege bei Sarkoidose

Die beiden besten hochregulierten Gene, *FCGR1CP* und *FCGR1B*, sind Mitglieder einer Familie von Genen, die für Proteine kodieren, die IgG Fc-Rezeptoren genannt werden, die die Immunantwort steigern, indem sie Antikörper erkennen, die an infizierte Zellen gebunden sind, oder in Mikroben wie Bakterien, Viren und Pilze eindringen.

Zwei weitere Top-upregulierte Gene, *DEFA1B* und *DEFA3*, sind dafür bekannt, die Aktivität von Makrophagen - Immunzellen, die Mikroben oder abgestorbene Zellen verschlingen und zerstören - und Neutrophile, die schnell wirkende Immunzellen sind, die toxische Substanzen freisetzen, um Mikroben zu zerstören.

Das *GBP1*GBP1-Gen, von dem bekannt ist, dass es eine Rolle bei Entzündungen spielt, wurde auch bei der Sarkoidose hochreguliert. Ein weiteres hochreguliertes Gen, *GBP5*, von dem zuvor berichtet wurde, dass es in Sarkoidose hochreguliert wurde, ist an der Interferon-Signalgebung beteiligt, die das Immunsystem über das Vorhandensein von Mikroben informiert. *BATF2*BATF2, das als Biomarker der Sarkoidose vorgeschlagen wurde, wurde ebenfalls hochreguliert.

Als nächstes suchten die Forscher nach vorgelagerten Regulatoren dieser Gene - das heißt, Gene, die früher in diesen Immunwegen wirken. Die oberen Upstream-Regulatoren, die bei der Sarkoidose aktiviert werden sollten, waren *IRF9, STAT2, IFNB1*IFNB1, IFNG *und* IRF7, die hauptsächlich an der Interferon-Signalisierung beteiligt sind.

Die hierin beschriebenen Erkenntnisse bauen auf der Vorkenntnis der [Basismechanismen] von Sarkoidose auf und werfen Licht auf das komplexe Zusammenspiel von Genomik bei Sarkoidose.

Die Daten ermöglichten es den Forschern auch, die wichtigsten differentiell regulierten Immunwege bei Sarkoidose zu identifizieren. Diese waren hauptsächlich an der Erkennung potenzieller Bedrohungen und der Leitung von Reaktionen gegen das Herpes-simplex-Virus (HSV-1), das Influenza-A-Virus und das Virus beteiligt, das COVID-19 verursacht.

Die biologischen Prozesse, die am meisten mit den differentiell aktivierten Genen in der Sarkoidose verbunden sind, umfassten Abwehrreaktionen auf Viren und bestimmte Arten von Bakterien sowie den IL-27-vermittelten Signalweg, der das Potenzial hat, sowohl pro- als auch entzündungshemmende Reaktionen zu fördern.

"Die wichtigsten differentiell regulierten Gene und Wege in der Sarkoidose versus Kontrolle sind überwiegend an der Immunantwort auf virale und bakterielle Krankheitserreger beteiligt", schrieben die Forscher. "Die hierin beschriebenen Ergebnisse bauen auf dem Vorwissen über die [zugrunde liegenden Mechanismen] von Sarkoidose auf und werfen Licht auf das komplexe Zusammenspiel von Genomik bei Sarkoidose."

Das Team stellte fest, dass "es unklar bleibt, ob Autoimmunfunktionsstörungen oder dysregulierte Reaktion auf Infektionen an der Sarkoidose [Entwicklung] beteiligt sind, und weitere Forschung ist erforderlich, um die zugrunde liegenden Mechanismen weiter aufzuklären, um Behandlungsoptionen und -ergebnisse zu verbessern."

https://sarcoidosisnews.com/news/overactive-immune-genes-fuel-sarcoidosis-inflammation-study/?utm_source=SAR&utm_campaign=17b4039cff-Email_ENL_NON-US_SAR&utm_medium=email&utm_term=0_dfdc059c58-17b4039cff-73183133; 27.10.2025, 16:03

Transkriptomische Meta-Analyse von Sarkoidose-Peripherieblut mit STARGEO identifiziert Immunsignaturen und potenzielle Biomarker

Autorenlinks öffnen Overlay-PanelMaya Hammonds [a], Sarah Voskamp [a], Martha Londoni [b], Peter Wearden [c], Jennifer Nelson [a c]

https://doi.org/10.1016/j.humgen.2025.201460

Highlights

- •Hochregulierte Wege waren mit der Immunabwehr verbunden, insbesondere antiviral.
- •HLA-DRB3 wurde in unseren Proben als upreguliert.
- •GPB1 identifiziert als ein Top-upreguliertes Gen und unterstützt seine Verwendung als Screening-Ziel.
- •FCGR1CP und FCGR1B können Screening-Ziele versprechen.

Abstrakt
Über 90 % der Sarkoidosepatienten haben eine pulmonale und mediastinale Beteiligung, und eine Erkrankung im späten Stadium kann eine Herz- oder Lungentransplantation erfordern. Diese Studie untersuchte die molekularen Mechanismen, die der Sarkoidose, einer komplexen entzündlichen Erkrankung, zugrunde liegen, indem sie differentielle Genexpressionsmuster in peripheren Blutproben analysierten. Die Search Tag Analyze Resource for NCBI's Gene Expression Omnibus (STARGEO)-Plattform wurde verwendet, um 218 Sarkoidose- und 271 nicht-sarkoidose-periphere Blutproben zu identifizieren. iPathwayGuide identifizierte 639 Gene mit signifikanter unterschiedlicher Expression zwischen Sarkoidose und Kontrollproben. Die am höchsten hochregulierten Gene waren FCGR1CP, FCGR1B, PANDAR, DEFA1B, ANKRD22 und CARD17. Vorgeschaltete Regulatoren, die eine signifikante Aktivierung zeigen, waren IRF9, STAT2, IFNβ1, IFNG und IRF7, die weitgehend an Entzündungsreaktionen beteiligt sind. Die obersten differentiell exprimierten Signalwege waren NOD-ähnliche Rezeptorsignalisierung, HSV-1-Infektion, Influenza A, COVID-19 und das intestinale Immunnetzwerk für die IgA-Produktion. Differentiell exprimierte Gene und Wege spielen eine große Rolle für die Reaktion und Regulation des Immunsystems. Diese Ergebnisse unterstützen die bekannte Beteiligung spezifischer Immunantworten an der Pathogenese der Sarkoidose. Insbesondere werden bei der Sarkoidose auch Bahnen, die in der Immunantwort gegen mehrere häufige Viren hochreguliert werden, aktiviert. Die identifizierten differentiell exprimierten Gene können als potenzielle therapeutische Ziele dienen, was eine weitere Untersuchung rechtfertigt.

Einführung
Sarkoidose ist eine systemische Erkrankung, die durch sehr variable klinische Manifestationen gekennzeichnet ist. Etwa 80-90 % der Fälle betreffen die Lunge und Lymphknoten (Lee et al., 2020); Aufgrund seiner heterogenen Natur kann Sarkoidose jedoch fast jedes Organ im Körper, einschließlich der Haut und Augen, betreffen. Obwohl die Ätiologie der Krankheit unbekannt bleibt, wurden bestimmte Risikofaktoren identifiziert, wie die inhalative Exposition gegenüber Metallen und Kieselsäure und die Exposition gegenüber Mikroben wie *Mycobacterium*, unter anderem (Nagata et al., 2017; Belperio et al., 2022). Sarkoidose wird typischerweise durch eine nicht einfallende granulomatöse Entzündung definiert, die die betroffenen Organe schädigt und mit einer verminderten Lebensqualität verbunden ist (Gerke, 2020). Die Sterblichkeit durch Sarkoidose ist gestiegen, am häufigsten aufgrund von Atemversagen durch pulmonale Beteiligung (Belperio et al., 2022; Kearney et al., 2019).
Im Laufe der Zeit wurden Fortschritte bei der Aufklärung der Immunpathogenese der Störung erzielt. Während es derzeit keine Heilung für Sarkoidose gibt, sind Behandlungen wie Kortikosteroide und biologische Mittel zur Verfügung, um Entzündungen zu reduzieren (Lee et al., 2020). Aufgrund der

multidimensionalen Natur der Krankheit und des breiten Spektrums klinischer Manifestationen ist ein multidisziplinärer Ansatz für die Patientenversorgung von entscheidender Bedeutung (Spagnolo und Bernardinello, 2023).
Frühere Studien haben eine genetische Prädisposition gezeigt, die der Pathogenese der Sarkoidose zugrunde liegt, und haben die Notwendigkeit hervorgehoben, ihre genetischen Grundlagen weiter zu untersuchen (Liao et al., 2023). Mehrere Allele im HLA-System sind mit einem erhöhten oder verringerten Risiko für die Entwicklung einer Sarkoidose verbunden. Gene wie BTNL2, TNF-α, SLC11A1, IL23 und ANXA11 sollen die Anfälligkeit für Sarkoidose erhöhen (Liao et al., 2023).
Diese Studie verwendet Daten aus dem Genexpressions-Omnibus (GEO), einem der größten offenen funktionellen Genomdaten-Repositorys, das eine breite Palette von Krankheiten und Phänotypen umfasst (Hadley et al., 2017). GEO ist besonders effektiv für die Untersuchung seltener Krankheiten, da die Plattform weltweit zugänglich ist und größere Stichprobengrößen als einzelne Datensätze bietet. Das Such-Tag-Analyse-Ressource für NCBI-GEO (STARGEO) ermöglicht es Benutzern, in neuen Studien leicht verfügbare Daten zu finden, zu klassifizieren und zu analysieren (Voskamp et al., 2024). Diese Studie zielt darauf ab, die genomische Grundlage der Sarkoidose aufzuklären, indem Unterschiede in der Genexpression zwischen Patienten mit Sarkoidose im Vergleich zu gesunden Kontrollen mit GEO analysiert werden.

Sektionsausschnitte

Datenabruf

Die Proben wurden von der öffentlich zugänglichen GEO-Datenbank des National Center for Biotechnology (NCBI) bezogen. Die STARGEO-Plattform wurde verwendet, um Proben aus Serien zu identifizieren, zu markieren und zu analysieren, die vordefinierte Einschlusskriterien erfüllten. Eine Freitextsuche nach „Sarkoidose“ identifizierte 28 vorläufige Serien aus der GEO-Datenbank. Förderfähige Serien erfüllten die folgenden Bedingungen: 1) Proben der peripheren Blutbestandteile am Menschen, 2) enthielten sowohl Fall- als auch Kontrollproben, 3) ausgeschlossene Proben von Patienten mit

Genkandidaten

STARGEO identifizierte über 20.000 differentiell exprimierte Gene (DEGs) zwischen Sarkoidose- und Kontrollpatienten, von denen 639 statistisch signifikant waren ($p < 0{,}05$) mit einem experimentellen Log-Verhältnis von mehr als 0,2. Diejenigen, die dieses Kriterium erfüllten, wurden in die Analyse des iPG aufgenommen und sind in der Ergänzungstabelle 1 aufgeführt. Die obersten 10 nach oben und herunterregulierten Gene sind in Tabelle 2 enthalten.
Hochregulierte Gene spielen überwiegend eine Rolle bei der Entzündungsreaktion durch verschiedene Mechanismen. Die meisten

Diskussion

Die wichtigsten differentiell regulierten Gene und Signalwege in Sarkoide gegen Kontrolle sind überwiegend an der Immunantwort auf virale und bakterielle Krankheitserreger beteiligt, wie der Signalweg (ND-ähnlicher NLR) von Top-Pathways (ND-ähnlicher Rezeptor) und COVID-19, die Top-DEGs GBP5 und CARD17 und die oberen Upstream-Regulatoren IRF9, STAT2 und IFNβ1 zeigen. Die hierin beschriebenen Ergebnisse bauen auf der Vorkenntnis der Pathogenese der Sarkoidose auf und beleuchten das komplexe Zusammenspiel von Genomen bei Sarkoidose.
NLR

CRediT-Ermächtigungsbeitragserklärung

Maya Hammonds: Schreiben – Originalentwurf, Validierung, Methodik, Untersuchung, Formale Analyse, Datenkuration, Konzeptualisierung. **Sarah Voskamp:** Schreiben – Review & Editing, Schreiben – Originalentwurf, Validierung, Supervision, Software, Methodik, Formelle Analyse, Datenkuration, Konzeptualisierung. **Martha Londoni:** Schreiben – Originalentwurf, Formale Analyse, Datenkuration. **Peter Wearden:** Schreiben – Review & Editing, Supervision, Ressourcen, Projektverwaltung, Konzeptualisierung. **Jennifer Nelson:**

Erklärung des konkurrierenden Interesses

Die Autoren erklären, dass sie keine bekannten konkurrierenden finanziellen Interessen oder persönlichen Beziehungen haben, die die in dieser Arbeit gemeldete Arbeit zu beeinflussen scheinen.

Referenzen (57)