

# Penn research uncovers key biomarker for diagnosing sarcoidosis

University of Pennsylvania

Sep 3 2024



Sarcoidosis is a rare systemic disease that afflicts an estimated 200,000 people in the US, more often people who are Black and more women than men, particularly when it causes chronic skin disease. It's nicknamed "the great mimicker," because it can look like many other diseases and lacks confirmatory tests, making it a challenge to diagnose. Now, clinicians may be better able to diagnose, monitor, and treat the condition, thanks to new research from scientists at the Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania. Using skin, lung, and blood samples from sarcoidosis patients and other patients with granulomas (lumps), the team found that cells called type 1 innate lymphoid cells (ILC1s) are found at much higher levels in the granulomas of patients with sarcoidosis. They also found that targeting a pathway, called CXCR4, that is turned on in these cells can inhibit granulomas from forming. These findings suggest that clinicians may be able to diagnose sarcoidosis by measuring patients' ILC1 levels, and potentially even treat the condition by using already available medications that inhibit the CXCR4 pathway. The study is published in the *Journal of Clinical Investigation*.

“ Along with the challenge of diagnosing sarcoidosis, up to this point, first-line therapy for sarcoidosis patients is broad immunosuppression with steroids, which is like using a blunt instrument to make a fix. By identifying a cause of the disease, we may have found a better way to diagnose the disease as well as a potential treatment that avoids major side effects. ”

*Thomas Leung, MD, PhD, Assistant Professor of Dermatology at Penn*

Sarcoidosis is characterized by the formation of granulomas, or clumps of immune cells, in organs, including the skin. The granulomas in the skin can form large lumps and often occur on the face. These lesions can compromise breathing and can severely affect patients' interpersonal interactions and

quality of life. Importantly, granulomas can also form internally, in and around vital organs like the heart, lungs, and eyes, causing chronic inflammation and permanent organ scarring, sometimes leading to death.

Diagnosing sarcoidosis still poses immense challenges for clinicians since there is no single test to confirm sarcoidosis, said study co-author Misha Rosenbach, MD, the Paul R. Gross Professor of Dermatology and the director of Penn's Cutaneous Sarcoidosis & Granulomatous Disease Clinic. "Knowing that type 1 innate lymphoid cells are a biomarker for sarcoidosis should lead to timelier diagnoses for patients," said Rosenbach.

The researchers began by comparing samples of affected and unaffected skin in sarcoidosis patients to samples from patients with skin granulomas caused by other unrelated diseases. The levels of ILC1 were specifically higher in sarcoidosis skin tissues. This held true when the researchers looked at lung granulomas from sarcoidosis. But what really keyed researchers into ILC1 as a culprit was the 12-fold increase in ILC1 circulating in the blood of patients with sarcoidosis, levels of which seemed to change when patients were treated.

"ILC1 is an important part of the body's inflammatory response," said Leung. "Like everything, however, when it comes to the human body, the right balance is always critical, and a 12-fold difference between patients with sarcoidosis and patients without the disease is substantial and made us suspicious of these cells."

The study authors then developed a mouse model to explore granuloma biology and found that ILC1 cells were necessary for granulomas to form. That led to the investigators' final tests into whether controlling ILC1s and the related inflammatory pathway CXCR4 within mice with sarcoidosis could prevent the formation of granulomas. Both approaches led to fewer granulomas forming compared to controls.

"We found that CXCR4 signaling is crucial to the development of tissue granulomas, and blocking that signal can inhibit granuloma formation," said Leung. "CXCR4 inhibitors are already available in the clinic as an injection and used to safely mobilize stem cells before stem cell transplants. I'm eager to work with Misha Rosenbach and the sarcoidosis clinic at Penn to run a clinical test to study whether repurposing these medications may be the first targeted treatment for sarcoidosis. Repurposing medications is more efficient than

developing a new drug because the safety and nuances of the drug are already well known."

George Cotsarelis, MD, the chair of the Department of Dermatology and the Milton Bixler Hartzell Professor of Dermatology at Penn, underscored that dermatology is playing a key role in this type of research.

"We have said for decades that the skin is a 'window' into the body," he said. "Studying the skin is an efficient way to investigate systemic, multiorgan diseases."

This research was supported by the Department of Veteran's Affairs (I01-RX002701), the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (RO1-AR079483), the Berstein Family, the H.T. Leung Foundation, the Siegel Family, and the Dermatology Foundation.

---

**Source:**

University of Pennsylvania

# Penn-Forschung entdeckt wichtigen Biomarker für Diagnose von Sarkoidose

03.09.2024

Sarkoidose ist eine seltene Systemerkrankung, von der schätzungsweise 200 000 Menschen in den USA betroffen sind, und zwar häufiger Schwarze und mehr Frauen als Männer, insbesondere wenn sie chronische Hauterkrankungen verursacht. Sie hat den Spitznamen „der große Mimiker“, weil sie wie viele andere Krankheiten aussehen kann und es keine Bestätigungstests gibt, was die Diagnose erschwert.

Dank neuer Forschungsergebnisse von Wissenschaftlern der Perelman School of Medicine an der University of Pennsylvania können Kliniker die Krankheit nun möglicherweise besser diagnostizieren, überwachen und behandeln.

Anhand von Haut-, Lungen- und Blutproben von Sarkoidose-Patienten und anderen Patienten mit Granulomen (Knötchen) fand das Team heraus, dass Zellen vom Typ 1, so genannte angeborene lymphatische Zellen (ILC1), in den Granulomen von Sarkoidose-Patienten in viel höherem Maße vorhanden sind. Sie fanden auch heraus, dass die Bildung von Granulomen verhindert werden kann, wenn man auf einen Signalweg namens CXCR4 abzielt, der in diesen Zellen aktiviert ist.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Kliniker in der Lage sein könnten, Sarkoidose zu diagnostizieren, indem sie die ILC1-Konzentration bei Patienten messen, und möglicherweise sogar die Krankheit mit bereits verfügbaren Medikamenten zu behandeln, die den CXCR4-Signalweg hemmen. Die Studie wurde im Journal of Clinical Investigation veröffentlicht.

Sarkoidose ist durch die Bildung von Granulomen, d. h. Klumpen von Immunzellen, in Organen, einschließlich der Haut, gekennzeichnet. Die Granulome in der Haut können große Klumpen bilden und treten häufig im Gesicht auf. Diese Läsionen können die Atmung behindern und die zwischenmenschlichen Beziehungen und die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen. Wichtig ist, dass sich Granulome auch im Inneren bilden können, in und um lebenswichtige Organe wie Herz, Lunge und Augen, was zu chronischen Entzündungen und dauerhafter Vernarbung der Organe führt, manchmal sogar zum Tod.

Die Diagnose von Sarkoidose stellt Kliniker immer noch vor große Herausforderungen, da es keinen einzigen Test gibt, um Sarkoidose zu bestätigen, sagte der Mitautor der Studie, Dr. med. Misha Rosenbach, Paul R. Gross Professor für Dermatologie und Direktor der Penn's Cutaneous Sarcoidosis & Granulomatous Disease Clinic. „Das Wissen, dass angeborene lymphoide Zellen vom Typ 1 ein Biomarker für Sarkoidose sind, sollte zu einer schnelleren Diagnose für Patienten führen“, sagte Rosenbach.

Die Forscher verglichen zunächst Proben von befallener und nicht befallener Haut von Sarkoidosepatienten mit Proben von Patienten mit Hautgranulomen, die durch andere, nicht verwandte Krankheiten verursacht wurden. Die Konzentrationen von ILC1 waren spezifisch höher in Sarkoidose-Hautgeweben erhöht. Dies traf auch zu, als die Forscher Lungengranulome von Sarkoidose-Patienten untersuchten. Was die Forscher jedoch wirklich auf ILC1 als Übeltäter aufmerksam machte, war der 12-fache Anstieg von ILC1 im Blut von Sarkoidose-Patienten, dessen Konzentration sich zu ändern schien, wenn die Patienten behandelt wurden.

„ILC1 ist ein wichtiger Bestandteil der Entzündungsreaktion des Körpers“, so Leung.

„Wie bei allem ist jedoch auch beim menschlichen Körper das richtige Gleichgewicht entscheidend, und ein 12-facher Unterschied zwischen Patienten mit Sarkoidose und Patienten ohne die Krankheit ist erheblich und machte uns misstrauisch gegenüber diesen Zellen.“

Die Studienautoren entwickelten daraufhin ein Mausmodell, um die Biologie der Granulome zu erforschen, und fanden heraus, dass ILC1-Zellen für die Bildung von Granulomen notwendig sind. Daraufhin untersuchten die Forscher, ob die Kontrolle der ILC1-Zellen und des damit verbundenen Entzündungsweges CXCR4 bei Mäusen mit Sarkoidose die Bildung von Granulomen verhindern könnte. Beide Ansätze führten dazu, dass sich im Vergleich zu den Kontrollen weniger Granulome bildeten.

„Wir haben herausgefunden, dass die CXCR4-Signalübertragung für die Entwicklung von Gewebegrnulomen entscheidend ist und dass die Blockierung dieses Signals die Bildung von Granulomen verhindern kann“, so Leung. „CXCR4-Inhibitoren sind in der Klinik bereits als Injektion erhältlich und werden zur sicheren Mobilisierung von Stammzellen vor Stammzelltransplantationen eingesetzt. Ich freue mich auf die Zusammenarbeit mit Misha Rosenbach und der Sarkoidoseklinik in Penn, um in einem klinischen Test zu untersuchen, ob die Umwidmung dieser Medikamente die erste gezielte Behandlung für Sarkoidose sein könnte.“

Die Umwidmung von Medikamenten ist effizienter als die Entwicklung eines neuen Medikaments, da die Sicherheit und die Feinheiten des Medikaments bereits bekannt sind.

Dr. George Cotsarelis, Vorsitzender der Abteilung für Dermatologie und Milton Bixler Hartzell Professor für Dermatologie an der Penn University, betonte, dass die Dermatologie bei dieser Art von Forschung eine Schlüsselrolle spielt.

„Wir sagen schon seit Jahrzehnten, dass die Haut ein 'Fenster' zum Körper ist“, sagte er.

„Die Untersuchung der Haut ist ein effizienter Weg, um systemische, multiorganische Krankheiten zu untersuchen.“

Übersetzt mit [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator) (kostenlose Version)

SARKOIDOSE  
SELBSTHILFE

