Von Genen zu Granulomen: Der genetische Bauplan der Sarkoidose

https://www.sarko.at/lit/Der_genetische_Bauplan_der_Sarkoidose.pdf

---

Eine Übersetzung des Originalartikels

From genes to granulomas: the genetic blueprint of sarcoidosis

Martin Petrek and Natalia V Rivera

Der Originalartikel: Martin Petrek and Natalia V Rivera (2025) From genes to granulomas: the genetic blueprint of sarcoidosis, Current Opinion in Immunology 2025, **97**:102663
DOI: https://doi.org/10.1016/j.coi.2025.102663

© 2025 Die Autor(en).
Herausgegeben von Elsevier Ltd.
Online veröffentlicht im November 2025
Link zum Originalartikel: https://doi.org/10.1016/j.coi.2025.102663

Bei diesem Artikel handelt es sich um eine übersetzte Fassung eines Artikels aus der Sonderausgabe "Sarcoidosis " (https://www.sciencedirect.com/special-issue/10PBJCMR55H), der im Journal Current Opinion in Immunology (November 2025) veröffentlicht wurde.
Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) verbreitet wird, die die uneingeschränkte Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in jedem Medium erlaubt, sofern das Originalwerk ordnungsgemäß zitiert wird.

Liste der Änderungen:
- Keine beabsichtigten Änderungen.

List of Changes:
- None intended.

Für diese Übersetzung verantwortlich:
- Johann Hochreiter, Patientenvertreter, Johann.Hochreiter@sarko.at
- Für diese Arbeit erkläre ich, dass
  - keine Interessenskonflikte bestehen und
  - ich keine finanzielle Unterstützung erhalten habe.
- Diese Übersetzung erfolgte mit Hilfe von DEEPL und nach bestem Wissen und mit Sorgfalt. Bei inhaltlichen Abweichungen gilt das Original.

REVIEW ARTIKEL

Von Genen zu Granulomen: Der genetische Bauplan der Sarkoidose

Originalartikel von Martin Petrek and Natalia V Rivera

Open Access

[a] Abteilung für Pathologische Physiologie, Fakultät für Medizin und Zahnmedizin, Palacky-Universität Olomouc, Tschechien;
[b] Abteilung für Immunologie und Atemwegsmedizin, Medizinische Fakultät Solna, Karolinska Institutet, Karolinska-Universitätsklinik, Solna, und Zentrum für Molekularmedizin, Karolinska-Universitätsklinik, Stockholm, Schweden

Die Sarkoidose ist eine komplexe, polygene und multifaktorielle Erkrankung, die durch Granulome in den betroffenen Organen gekennzeichnet ist, welche das charakteristische Merkmal dieser Erkrankung darstellen. Genetische Anfälligkeit, Umwelteinflüsse und Lebensstilfaktoren spielen eine wichtige Rolle bei ihrer Entstehung. Obwohl die genauen molekularen Mechanismen noch nicht vollständig verstanden sind, ist bekannt, dass das Immunsystem eine Rolle bei der Vermittlung der Erkrankung spielt. Darüber hinaus umfasst die Sarkoidose eine Gruppe von Krankheitsentitäten (Endophänotypen), deren klinische Merkmale und Verlauf beschrieben werden können, um das Verständnis ihrer genetischen Architektur zu verbessern. In dieser Arbeit wollen wir die jüngsten Fortschritte in der Genetik und Immunpathogenese der Sarkoidose zusammenfassen und zukünftige Richtungen zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse und zur Erreichung der Ziele der Präzisionsmedizin untersuchen.

Einleitung

Sarkoidose ist eine systemische Entzündungserkrankung, die durch die Bildung nicht-nekrotisierender Granulome in verschiedenen Organen, insbesondere in der Lunge und den Lymphknoten, gekennzeichnet ist. Sie kann jedoch auch andere Organsysteme befallen. Mit zunehmendem Bewusstsein und Engagement für Sarkoidose entstehen neue epidemiologische Studien, die neue Erkenntnisse über die Prävalenz und Inzidenz dieser Erkrankung liefern [1,2]. So hat beispielsweise eine aktuelle, in England durchgeführte Studie einen steigenden Trend der Sarkoidose in der britischen Bevölkerung aufgezeigt [3]. Unterdessen schätzt eine Studie aus Frankreich die Prävalenzrate auf 14,8 bis 29,6 Fälle pro 100 000 Einwohner [4]. Eine aktuelle Studie aus Island weist trotz niedrigerer epidemiologischer Zahlen ebenfalls auf einen Aufwärtstrend bei der Erkrankung hin [5].

Es ist wichtig zu wissen, dass Sarkoidose nicht auf Menschen europäischer oder afrikanischer Abstammung beschränkt ist, sondern verschiedene Bevölkerungsgruppen weltweit betrifft. In Südamerika beispielsweise ergab eine Studie aus Kolumbien eine Prävalenz von 12,8 Fällen pro 100 000 Einwohner, mit einem deutlichen Anstieg bei Personen im Alter von 60 bis 69 Jahren[6]. Interessanterweise weisen asiatische Bevölkerungsgruppen zwar niedrigere Prävalenz- und Inzidenzraten auf, dies könnte jedoch auf das Vorhandensein anderer Zielorgan-Phänotypen zurückzuführen sein, wie z. B. Herz- [7], Haut- und Augensarkoidose [8], die in diesen ethnischen Gruppen häufiger auftreten und möglicherweise die mit der pulmonalen Sarkoidose verbundenen Messwerte überschatten. Insbesondere die Herzsarkoidose wird mit einer hohen Rate gemeldet, und dieser Trend setzt sich in Regionen wie Nordamerika, Finnland und Japan fort [9,10]. Weitere Beobachtungsstudien zur Epidemiologie der Sarkoidose und ihrer verschiedenen Zielorgan-Phänotypen sind in den Referenzen [11– 13] verfügbar.

Aus genetischer Sicht ist Sarkoidose eine immunologisch bedingte Erkrankung, die aus dem Zusammenspiel zwischen genetischer Veranlagung und Umweltfaktoren entsteht. Umweltbelastungen wie Metalle (z. B. Beryllium und Aluminium), Siliziumdioxid und Kohlenstoff-Nanopartikel können die Bildung von Granulomen hervorrufen [14,15]. Die molekulare Beziehung zwischen diesen Umweltauslösern und der genetischen Anfälligkeit ist jedoch noch nicht ausreichend verstanden, sodass viele Fragen offenbleiben.

Interessanterweise hat eine aktuelle Studie ergeben, dass Einwanderer der zweiten Generation in Schweden weiterhin ein höheres Risiko für Sarkoidose haben, was darauf hindeutet, dass die Populationsgenetik eine bedeutendere Rolle spielen könnte als Umweltfaktoren [16]. Die Studie ergab auch, dass ein höheres Bildungsniveau mit einem höheren Risiko für Sarkoidose verbunden ist, was möglicherweise mit einem höheren Stressniveau oder einem höheren Bewusstsein für die Krankheit zusammenhängt, was dazu führt, dass bereits im Frühstadium der Krankheit ärztliche Hilfe in Anspruch genommen wird.

Diese Übersetzung basiert auf einem Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) verbreitet wird, welche die uneingeschränkte Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in jedem Medium erlaubt, sofern das Originalwerk ordnungsgemäß zitiert wird. Diese Lizenzform gilt auch für diese Übersetzung. Es wurden keine beabsichtigten inhaltlichen Änderungen vorgenommen.

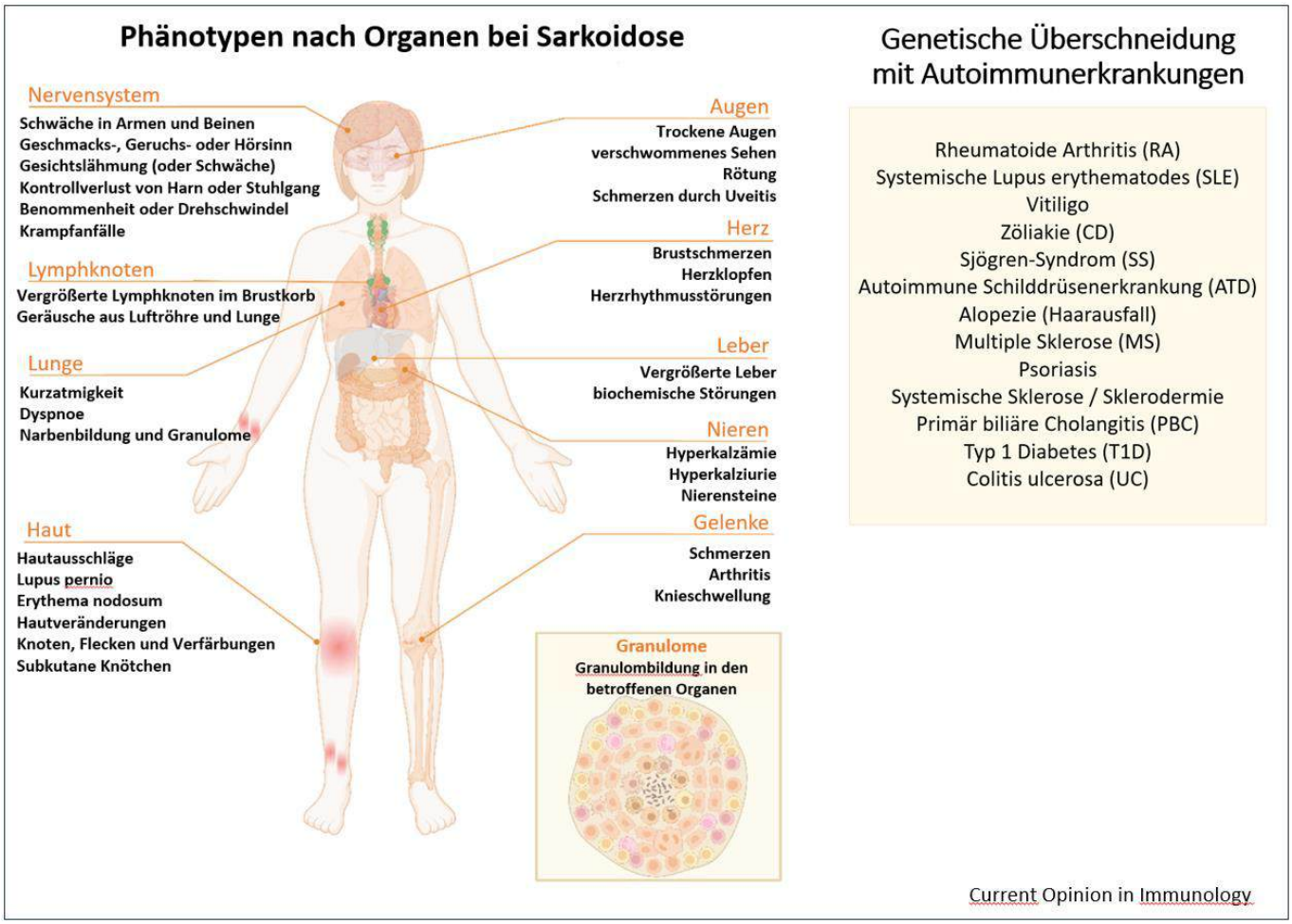

Abbildung 1. Sarkoidose-Organ-Phänotypen und die genetische Überschneidung mit Autoimmunerkrankungen. Original erstellt auf BioRender.com.

Sarkoidose ist eine komplexe, multisystemische Entzündungserkrankung, die durch die Bildung von Granulomen gekennzeichnet ist, bei denen es sich um kleine Ansammlungen von Immunzellen handelt. Diese Krankheit ist oft als Zielorgan-Phänotyp bezeichnet, da sie verschiedene Organe befallen kann, wobei die jeweiligen Symptome von den betroffenen Geweben abhängen. Ein Zielorgan-Phänotyp bedeutet, dass ein oder mehrere Organe – wie Lunge, Haut, Lymphknoten, Augen oder Herz – Anzeichen einer Granulombildung aufweisen, was auf eine lokalisierte Immunreaktion in diesem Gewebe hindeutet. Das Verständnis, welche Organe betroffen sind und wie sich diese Beteiligung äußert, ist für die Diagnose, Behandlung und Prognose der Sarkoidose von entscheidender Bedeutung. Abbildung 1 veranschaulicht die verschiedenen Zielorgan- Phänotypen, die bei Sarkoidose auftreten, und hebt die vielfältigen Manifestationen dieser Erkrankung in verschiedenen Organsystemen sowie die genetischen Überschneidungen mit Autoimmunerkrankungen hervor [17].

Jüngste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die Immunreaktion bei Sarkoidose komplexer ist als bisher angenommen. Obwohl umfangreiche Forschungen in der Immunologie wertvolle Erkenntnisse geliefert haben, sind die genauen Mechanismen hinter der Granulombildung nach wie vor ein Bereich, der weitere Untersuchungen erfordert.

Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte umfangreiche genetische Überschneidungen zwischen Sarkoidose und Autoimmunerkrankungen [17], wie in Abbildung 1 (rechts) dargestellt. Eine Studie von Robert et al. [18] legte nahe, dass Sarkoidose auf eine anhaltende funktionelle Umprogrammierung von angeborenen Immunzellen wie Monozyten aufgrund epigenetischer und metabolischer Veränderungen zurückzuführen sein könnte – ein Phänomen, das als maladaptive trainierte Immunität bekannt ist. Dies stellt das herkömmliche Verständnis der adaptiven Immunität in Frage. Es wird angenommen, dass Umweltfaktoren eine solche Umprogrammierung bei Personen auslösen könnten, die für Sarkoidose oder andere Autoimmunerkrankungen prädisponiert sind. Vor kurzem haben Saw et al. [19] ein neues Konzept zum Verständnis der Granulombildung und ihrer Verteilung über verschiedene Gewebe hinweg vorgeschlagen, das als „Inflammazones" im Entzündungsökosystem bekannt ist. Dieses Konzept

unterteilt Entzündungen in lokale, regionale, distale und systemische Zonen, die jeweils krankheitsspezifisch sind und sich durch unterschiedliche Entzündungsmediatoren, Signalwege und klinische Ergebnisse auszeichnen, wobei hervorgehoben wird, dass Granulome in lokalen Organen entstehen (regionale Inflammazonen) und sich auf entfernte Organe ausbreiten können (distale Inflammazonen), wodurch letztendlich ganze Systeme betroffen sind (systemische Inflammazonen).

Im Zuge der Fortschritte in der Sarkoidoseforschung bietet dieser Artikel einen umfassenden Überblick über die neuesten Forschungsarbeiten und untersucht innovative Ansätze, um bahnbrechende wissenschaftliche Arbeiten hervorzuheben, die darauf abzielen, unser Verständnis der Pathobiologie der Sarkoidose zu verbessern.

Genetische Grundlagen der Sarkoidose

Bei Sarkoidose sind starke Assoziationen mit Genen in der Region des humanen Leukozyten-Antigens (HLA) bekannt. Verschiedene HLA-Klasse-I- und -Klasse-II-Gene (z. B. HLA-B, HLA- DRB1*03, *04, *15 und *17 sowie HLA-DQB1) wurden in mehreren Populationen im Zusammenhang mit der Anfälligkeit für Sarkoidose und Zielorgan-Phänotypen dokumentiert [20]. Weitere beteiligte Gene sind BTNL2, NOD2, sACE, NOTCH4, IL-23R, ANXA11 und Chemokin-verwandte Gene. Umwelt- und Lebensstilfaktoren spielen eine entscheidende Rolle bei der Modulation des Ausbruchs und des Fortschreitens der Krankheit, insbesondere bei komplexen immunvermittelten Erkrankungen wie Sarkoidose. Während die genetische Veranlagung die grundlegende Anfälligkeit bildet, wird zunehmend deutlich, dass externe Expositionen – zusammenfassend als Exposom bezeichnet – den Verlauf der Krankheitsentwicklung erheblich beeinflussen können. Diese Expositionen umfassen eine Vielzahl von Faktoren, darunter berufliche Gefahren, Luftschadstoffe, mikrobielle Erreger und Verhaltensfaktoren wie Rauchen oder Ernährung. Abbildung 2 veranschaulicht diese dynamische Wechselwirkung und zeigt, wie die genetische Anfälligkeit mit dem Exposom interagiert, um die Immunantwort zu beeinflussen. Insbesondere können Umweltauslöser unabhängig voneinander oder synergistisch auf das angeborene und/oder adaptive Immunsystem einwirken, um eine granulomatöse Entzündung auszulösen und aufrechtzuerhalten. Diese immunologische Konditionierung kann zu einer abnormen Aktivierung von Makrophagen, dendritischen Zellen (DCs) und T-Lymphozyten führen und letztlich zur Bildung und Persistenz von Granulomen beitragen – einem Kennzeichen der Sarkoidose.

Dieser Rahmen unterstreicht, wie wichtig es ist, sowohl intrinsische (genetische) als auch extrinsische (umweltbedingte und verhaltensbezogene) Determinanten zu berücksichtigen, um die Pathogenese von Krankheiten zu verstehen. Er hebt auch das Potenzial für gezielte Interventionen hervor, die die Umweltexposition oder das Lebensverhalten verändern, um das Krankheitsrisiko oder den Schweregrad einer Erkrankung zu verringern.

Interessanterweise ist das Blau-Syndrom (auch bekannt als früh einsetzende Sarkoidose) mit NOD2-Mutationen assoziiert. Bemerkenswert ist, dass die Genetik der Sarkoidose nicht vollständig geklärt ist, da es viele Endophänotypen gibt, die höchstwahrscheinlich ihre jeweilige genetische Architektur haben. Beim Löfgren-Syndrom beispielsweise sind die genetischen Assoziationen mit diesem Phänotyp vorwiegend vom erweiterten Haupthistokompatibilitätskomplex (xMHC) abgeleitet – einer Genomregion, die sich über etwa 7,2 Millionen Basenpaare (Mbps) auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 erstreckt. Ebenso zeigen die Genetik chronischer Sarkoidose-Phänotypen Unterschiede in ihrer genetischen Architektur [21].

Tabelle 1 listet die Berichte über die Genetik der Sarkoidose auf, die im Zeitraum von März 2023 bis März 2025 veröffentlicht wurden. In Übereinstimmung mit den von Rivera [22] skizzierten Forschungsschwerpunkten sind die untersuchten Berichte in drei Hauptkategorien unterteilt: Die erste spiegelt die Heterogenität der Erkrankung und die Phänotypen wider, die zweite befasst sich mit ethnischen (Abstammungs-)Aspekten und die dritte basiert auf kooperativen Forschungskonsortien.

Die meisten der untersuchten Forschungsarbeiten befassten sich mit Profilen genetischer Variationen bei verschiedenen Sarkoidose-Phänotypen. Neben den Konzepten der Krankheitsauflösung/des Krankheitsverlaufs, extrapulmonaler Manifestationen und der Löfgren- und Nicht-Löfgren-Sarkoidose [23] wurden weitere klinische und labortechnische Merkmale wie BAL-Zellprofile [24], periphere Blutlymphopenie [25] oder sACE- Spiegel [26] im Zusammenhang mit Sarkoidose-Assoziationen mit HLA-Genen analysiert. Spezifische Phänotypen wurden auch auf Assoziationen mit HLA im Fall der kardialen Sarkoidose [27] und anderen genetischen Markern (MUC5B) im Fall des progressiven fibrotischen Phänotyps [28] untersucht. Zusammengenommen liefern diese Berichte weitere Einblicke in die genetische Architektur der Sarkoidose, insbesondere in ihre klinischen Phänotypen, und können als Grundlage für die Umsetzung dieses Wissens in die zukünftige Praxis dienen, beispielsweise für das genetische Screening von Hochrisikopatienten [28,29].

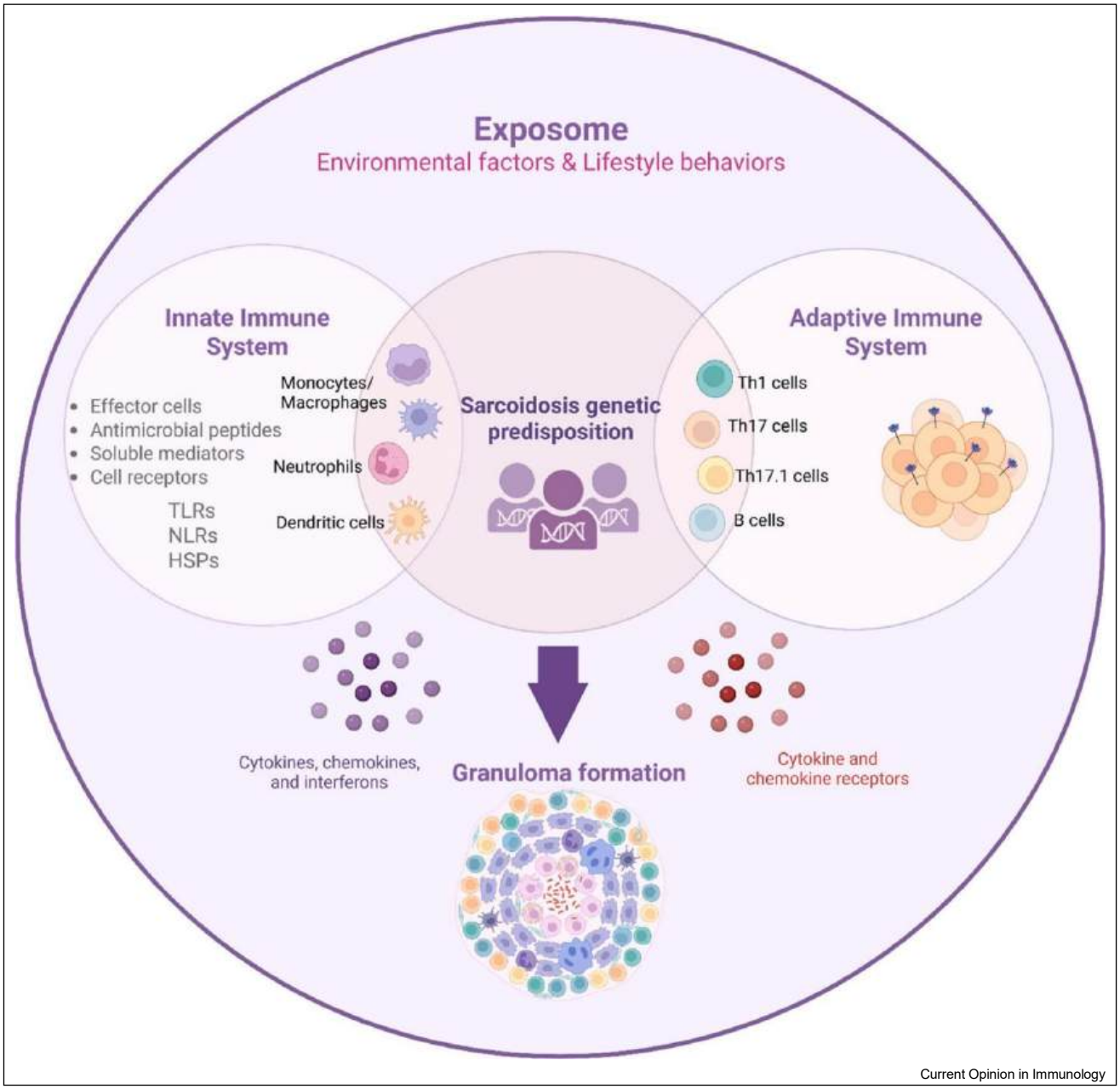

Abbildung 2. Umweltfaktoren und Lebensgewohnheiten verändern die genetische Anfälligkeit für Sarkoidose, die zusammenfassend als Exposom bezeichnet werden. Erstellt in BioRender.com.

Im Zusammenhang mit der Abstammung kann die Untersuchung ethnisch und geografisch weit entfernter, manchmal wenig erforschter Populationen entweder neue populationsspezifische HLA-Assoziationsdaten liefern oder durch die Kombination von Ergebnissen aus einzelnen Populationen wie Griechen [30], Tschechen [31] und Koreanern [32] können gemeinsame Assoziationen aufgedeckt werden, wie HLA-DRB1*14:54 als Risiko und HLA-DQB1*01:01 als Schutz vor Sarkoidose [33].

Kollaborative Studien sind zweifellos am besten geeignet, um aussagekräftige Antworten zu liefern. Im untersuchten Zeitraum wurden drei Berichte von Sarkoidose-Genetik-Konsortien veröffentlicht. Die Analyse von Daten von zwei- bis zehntausend Probanden ergab interessante Erkenntnisse über Wechselwirkungen zwischen genetischen Signaturen, die durch umfangreiche SNP-Profilierung gewonnen wurden, und verschiedenen lokalen Umwelt- und Berufsfaktoren [34], über die Kombination genetischer Varianten in der MHC-Klasse-II-Region und anderen immunrelevanten Genen [35, 36] und sogar über einen plausiblen Zusammenhang mit Lebensstilfaktoren [36]. Schließlich integrierten Liao et al. [37] in einer kleineren Studie die Assoziationsergebnisse mit Transkriptomdaten, die sich auf den fibrotischen Sarkoidose-Phänotyp konzentrierten, und betonten die Notwendigkeit, genetische Kohorten und Biobanken – Big Data – für weitere Fortschritte im Bereich der genetischen Forschung zur Sarkoidose zu erweitern; in diesem Zusammenhang ist eine der aktuellen Initiativen das MESARGEN-Konsortium [38].

Tabelle 1

Zusammenfassung der Berichte zur Genetik der Sarkoidose im untersuchten Zeitraum (März 2023 bis März 2025).

I. Phänotyp und Heterogenität	II. Ethnische Aspekte	III. Konsortien
Rossides et al. [26] *HLA-DRB1*04* steht in Zusammenhang mit erhöhtem sACE und extrapulmonaler Sarkoidose.	Strnad et al. [30] Neue HLA-Klasse-II-Assoziationen, die spezifisch für griechische Patienten sind (*HLA- DQB1*06:03* als Risikoallel, *HLA-DRB1*11:04* als Schutzallel).	**Freitag-Wolf et al.** [34]. Die Analyse von 116 SNPs in multiethnischen Patientenkohorten mit gutem Phänotyp ergab einen Einfluss der Umwelt auf genetische Signaturen, der sich in regionalen Assoziationen zeigte, z. B. rs4143332 in *HLA-B*, das mit dem akuten Ausbruch in der serbischen Kohorte assoziiert ist.
Rasmussen et al. [52] Phänotyp-Cluster der Organbeteiligung stehen im Zusammenhang mit HLA-DRB1-Allelen, wobei abstammungsspezifische Assoziationen vorliegen.	Kishore et al. [53] Bestätigung der Assoziation von *ANXA11* rs1049550 als schützende und *C6orf10* rs3129927 als risikobehaftete SNP-Variante bei polnischen und tschechischen Patienten.	**Liao et al.** [35] identifizierten mittels GWAS 6 neue SNPs (z. B. rs 9271346 in *HLA-DQA1*01*) und 9 HLA-Klasse-II-Allele (z. B. *HLA-DRB1*0101*, *-DQA1*0101*, *-DQB1*0501)* im Zusammenhang mit der Anfälligkeit für Sarkoidose.
Xiong et al. [23] Deutliche genetische Assoziationen bei LS (erweitertes MHC) und NLS (klassisches MHC, *ANXA*) zeigen geschlechtsspezifische Unterschiede.	Sikorova et al. [31] Berichten über tschechische populationsspezifische Assoziationen mit HLA-Varianten, „autoimmuner" 8.1-Haplotyp (*HLA-A*01:01~HLA-B*08:01~HLA- C*07:01~HLA-DRB1*03:01~HLA-DQA1*05:01~HLA-DQB1*02:01*) assoziiert mit LS und milderer Erkrankung.	**Yuan et al.** [36] 28 Anfälligkeitsloci bei Europäern und Afroamerikanern, die in GWAS identifiziert wurden (z. B. *C1orf141- LR23R*, *CCDC88*, *TYK2*), Adipositas als plausibler Risikofaktor für Sarkoidose identifiziert.
Abo Al Hayja et al. [24] Genetische Varianten der Sarkoidose stehen im Zusammenhang mit dem BAL- Profil, Unterschiede zwischen LS / NLS.		Liao et al. [37] GWAS/TWAS konzentriert auf Patienten mit fibrotischer Sarkoidose, bei denen *PARN* (Telomerfunktions-bezogenes Gen) als assoziiert identifiziert wurde.
Darlington et al. [25] Periphere Blutlymphopenie ist mit *HLA-DRB1*07* und einem schwereren Krankheitsphänotyp assoziiert.		**Rivera et al.** [38] identifizierten mehrere Suszeptibilitätsloci in Populationen unterschiedlicher Abstammung hinsichtlich Sarkoidose und klinischer Phänotypen.
Yamamoto et al. [27] HLA-Heterodimer-Haplotypen (*DQA1*05:03/05:05/05:06/05:08~DQB1*03:01*) sind bei Herzsarkoidose vorhanden. **Planté-Bordeneuve et al.** [28] Sarkoidose-Patienten mit einem Verwandten, der an Lungenfibrose leidet, und die einen fibrotischen Phänotyp entwickeln, tragen Telomerase-bezogene Varianten und das *MUC5B* T-Allel.		

Autorennamen in Fettdruck – Referenzen von besonderem Interesse.

Unabhängig von der Abstammung und dem ethnischen Hintergrund gibt es Hinweise auf eine starke genetische Veranlagung für Sarkoidose, insbesondere bei Frauen, was dem Trend bei Autoimmunerkrankungen in dieser Geschlechtsgruppe ähnelt. Es ist bekannt, dass Sarkoidose häufig zusammen mit Autoimmunerkrankungen auftritt (z. B. Thyreoiditis, Morbus Addison). Es wurde wiederholt über gemeinsame Muster der Immundysregulation mit anderen Autoimmunerkrankungen berichtet [39]. Auch medikamenteninduzierte sarkoidoseähnliche Reaktionen sind möglich. So wurde beispielsweise über sarkoidoseähnliche Reaktionen im Zusammenhang mit IFN-α, Immun-Checkpoint-Inhibitoren und BRAF-Inhibitoren berichtet.

Die komplexen Mechanismen, die Granulomen zugrunde liegen

Immunologische Studien haben gezeigt, dass die Immunpathogenese der Sarkoidose durch eine starke Assoziation mit Th1- und Th17-Zellreaktionen sowie durch die Aktivierung von Makrophagen und CD4+ T-Zellen gekennzeichnet ist. Die Interaktion zwischen T-Zellen, dem T-Zell-Rezeptor und Makrophagen sowie anderen Immunzellen ist nach wie vor ein aktives Forschungsgebiet. Sarkoidose-Granulome werden durch Ansammlungen von Immunzellen gebildet, vor allem Monozyten, Makrophagen und Th17.1/Th1-CD4+-T-Zellen. Es wird angenommen, dass molekulare Veränderungen aus Vorläuferzellen des Knochenmarks (zentrale trainierte Immunität) entstehen und in zirkulierenden Monozyten fort-

bestehen. Somit spielen Monozyten und Makrophagen eine wichtige Rolle bei der Bildung und Aufrechterhaltung von Granulomen. Insbesondere M1- Makrophagen lösen Entzündungen aus, während M2- Makrophagen die Fibrose fördern können. Die mTORC1- und HIF-1α-Signalwege treiben die Makrophagenaktivierung und die Persistenz von Granulomen an. Serumamyloid A (SAA) und Pentraxin-3 (PTX3) sind wichtige Mediatoren, die die angeborene und adaptive Immunität miteinander verbinden und so die Entzündung aufrechterhalten.

Neben Makrophagen spielen auch dendritische Zellen (DCs) eine zentrale Rolle bei der Granulombildung. Beide Zelltypen präsentieren Antigene an CD4+ T-Zellen, was zur Sekretion von Zytokinen (z. B. IL-12, IL-18, TNF-α), die die Polarisierung der T- Zellen (Th1 und Th17) auslöst und zur Produktion weiterer Zytokine (IFN-γ, IL-2 und IL-17A) führt. CD4+ T-Zellen überwiegen in Granulomen, während Th17-Zellen eine Schlüsselrolle bei chronischen Entzündungen spielen. Tregs sind erhöht, aber funktionell beeinträchtigt, was zur Persistenz der Erkrankung beiträgt. B-Zellen und follikuläre T-Helferzellen (Tfh) können die lokale Antikörperproduktion und die Aufrechterhaltung von Granulomen unterstützen. Th2-Zellen können zur Fibrose bei chronischer Sarkoidose beitragen. B-Zellen sammeln sich in Granulomen an und produzieren Autoantikörper. Ihre Rolle wird zunehmend erkannt, ist jedoch noch Gegenstand der Forschung. Miedema et al. [40] erläutern die immunologische Kaskade in einer aktuellen Übersichtsarbeit sehr anschaulich. Die Auswirkungen der Erkennungsrezeptoren (PRRs), der mTOR-Signalweg (mammalian target of rapamycin) und Autophagie-Signalwege spielen eine zunehmend wichtige Rolle in der Pathogenese der Sarkoidose. Es wurde über eine Dysregulation der mTOR- und HIF-1α-Signalwege sowie des Glykolyse- und Tricarbonsäurezyklus-Stoffwechsels berichtet. Genomweite Assoziationsstudien zur Sarkoidose haben jedoch noch nicht das gesamte Spektrum der genetischen Variationen in den mit diesen Signalwegen assoziierten Genen erfasst, was Raum für weitere Untersuchungen lässt.

Interessanterweise ist das Granulom möglicherweise nicht das einzige immunologische Merkmal der Sarkoidose. Immer mehr Hinweise deuten auf gemeinsame Muster der Immundysregulation bei der Sarkoidose hin. Eine Studie von d'Alessandro [41] untersuchte die immunologischen Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen der Sarkoidose und drei B-Zell-vermittelten autoimmunen rheumatischen Erkrankungen (ARDs), vor allem idiopathischen entzündlichen Myopathien (IIM), Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis, zeigte, dass Sarkoidose-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen und IIM- Patienten höhere Konzentrationen an regulatorischen T- Helferzellen (Th-reg) und niedrigere Konzentrationen an CD3+ und CD8+ T-Zellen aufwiesen. Darüber hinaus wiesen Sarkoidose-Patienten eine größere Anzahl unreifer B-Zellen als IIM-Patienten und weniger zytotoxische naive T-Zellen als alle ARD-Gruppen auf.

Dies deutet darauf hin, dass Sarkoidose ähnliche Merkmale einer Immundysregulation aufweist wie Autoimmunerkrankungen, insbesondere in den Treg- und Th17-Signalwegen. Eine Treg- Dysfunktion und eine Th17-Expansion treten häufig bei ARDs auf und könnten auch der Pathogenese der Sarkoidose zugrunde liegen. Die Autoren berichteten außerdem, dass Sarkoidose und B- vermittelte ARDs überlappende Immunprofile aufweisen, insbesondere bei der Regulation von T-Zellen, was auf gemeinsame pathogene Mechanismen hindeutet und die Möglichkeit bietet, autoimmunorientierte Therapien bei Sarkoidose zu erforschen. Weitere groß angelegte, multizentrische Studien sind erforderlich, um diese Immunsignaturen und ihre klinische Relevanz zu validieren. Zweifellos liefert diese Studie weitere Belege dafür, dass Sarkoidose eine Autoimmunkomponente haben könnte, auch wenn sie traditionell nicht als Autoimmunerkrankung klassifiziert wird.

Jüngste Arbeiten deuten darauf hin, dass Sarkoidose-Granulome durch eine anhaltende Immunaktivierung, metabolische Umprogrammierung und genetische Faktoren verursacht werden. Eine Studie von Lim et al. [42] identifizierte metabolische Dysregulation als Schlüsselkomponente in der Immunpathogenese der Sarkoidose. Insbesondere zeigte die Transkriptomanalyse eine erhöhte Aktivität in den Lipidstoffwechselwegen, wie der Cholesterinbiosynthese und der SREBP-Signalübertragung, in Sarkoidose-Makrophagen. Diese Makrophagen akkumulierten neutrale Lipide und exprimierten hohe Konzentrationen von Genen, die am Lipidstoffwechsel beteiligt sind, wie *SREBF1, HMGCS1* und *LDLR.* Tatsächlich verschiebt diese Arbeit das Paradigma von T- Zellen als Hauptakteure hin zu Makrophagen als Hauptakteure, anstatt nur als passive Reagierer. Vor diesem Hintergrund ist es wahrscheinlich, dass auch andere Immunzellen eine Rolle spielen. Eine Studie von Sati et al. [43] mit Fokus auf angeborene lymphoide Zellen (ILCs) ergab einen erhöhten Spiegel an ILC1s in Sarkoidgranulomen im Vergleich zu Nicht-Sarkoidgranulomen. ILC1 exprimierten proinflammatorische und TLS-fördernde Zytokine wie LIGHT, CD40L und BAFF. Bemerkenswert ist, dass das Fehlen immunsuppressiver Mechanismen wie IDO1 bei Sarkoidose deren chronischen Verlauf und Widerstand gegen eine Heilung erklären könnte [44].

Auf der anderen Seite muss auch betont werden, dass die Granulombildung durch andere Ursachen, wie z. B. Arzneimittelwirkungen, hervorgerufen werden

kann. Berichte über bestimmte Medikamente, wie Tumornekrosefaktor-Hemmer, Interferone und Checkpoint-Inhibitoren, wurden mit der Entwicklung von sarkoidähnlichen Granulomen bei einer bestimmten Patientengruppe in Verbindung gebracht [45–47]. Sarkoidoseähnliche Reaktionen nach Krebsbehandlungen und - progression, die sich auf Immuninhibitor-Checkpoints konzentrieren, nehmen in der Literatur ebenfalls zu [48,49]. Diese Reaktionen ahmen die Sarkoidose nach und bieten Einblicke in ihre Pathogenese, insbesondere in die Rolle von Th17.1-Zellen. Die Genetik sarkoidoseähnlicher Granulome muss noch erforscht werden.

Chronische Sarkoidose kann in 25 % der Fälle zu Fibrose führen, insbesondere in der Lunge. Sarkoidose-assoziierte Lungenfibrose (SAPF) kann tödlich verlaufen, da sie die Lungenfunktion erheblich beeinträchtigt. Die Lungenfibrose bei Sarkoidose wird in der Regel durch 1) anhaltende Th17.1-Reaktionen, 2) M2- Makrophagenpolarisation, 3) HIF-1α- und mTORC1-Aktivierung sowie 4) SAA und PAI-1, die die Fibroblastenretention und Kollagenablagerung fördern, verursacht. Eine umfassende Übersicht über SAPF findet sich in diesem Artikel [50].

Klinische Implikationen und zukünftige Ausrichtungen

Granulome haben enorme negative Auswirkungen auf Organfunktionen. Das therapeutische Auflösen der Granulome ist ein aktives Gebiet der klinischen Forschung, in dem neue klinische Studien durchgeführt werden. Tatsächlich bietet das Immunparadoxon einer lokalisierten Entzündung mit systemischer Anergie eine Gelegenheit für die Erforschung und Entwicklung neuer therapeutischer Strategien. Eine komplexe Wechselwirkung von Immunzellen und -wegen, an der Th17.1-Zellen, dysfunktionale Tregs und der Makrophagenstoffwechsel beteiligt sind, spielt dabei eine zentrale Rolle und eröffnet Möglichkeiten für Immuntherapeutika und biologische Behandlungen. Obwohl bei einigen Patienten die Sarkoidose eine intensive lokale Entzündung (z. B. in der Lunge) und eine periphere Immunsuppression aufweist, die möglicherweise auf eine Kompartimentierung der T- Zellen, eine Treg-Dysfunktion und eine veränderte Aktivität der dendritischen Zellen zurückzuführen ist, handelt es sich bei den meisten Patienten um eine systemische Erkrankung, sodass unterschiedliche therapeutische Ansätze verfolgt werden [51]. Das Verständnis dieser Mechanismen und ihrer Wechselwirkungen ist der Schlüssel zur Entwicklung gezielter, personalisierter Therapien. Zukünftige Forschung sollte sich auf die Erstellung von Längsschnitt-Immunprofilen und die Entdeckung von Biomarkern konzentrieren, um Behandlungsentscheidungen zu unterstützen und die Behandlungsergebnisse für Patienten zu verbessern.

Fazit

Da die Bemühungen zur Förderung der Sarkoidose-Forschung an Dynamik gewinnen, steigt das Bewusstsein für diese Erkrankung in der wissenschaftlichen Gemeinschaft stetig. Immer mehr Fachleute aus dem Gesundheitswesen und Forscher beschäftigen sich mit Sarkoidose, was für das zukünftige Verständnis dieser komplexen Erkrankung vielversprechend ist. In unserer Arbeit stellen wir aktuelle Studien vor, die sich mit der Aufklärung der Mechanismen hinter der Granulombildung, der Überarbeitung der genetischen Grundlagen der Sarkoidose und ihrer klinischen Phänotypen sowie mit der Untersuchung der Prävalenz der Erkrankung bei verschiedenen ethnischen Gruppen befassen. Diese Bemühungen tragen wesentlich dazu bei, das Wissen zu erweitern und die Ergebnisse für Menschen, die von Sarkoidose betroffen sind, zu verbessern.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Danksagung

Der Autor dankt der Herz-Lungen-Stiftung, Schweden, für die Finanzierung von Sarkoidose-Projekten, die an NVR vergeben wurden (Fördernummern 20200505 und 20200506). MP wurde teilweise von der Palacky-Universität in Tschechien unterstützt (Fördernummer IGA UP: LF_2025_002).

Referenzen und empfohlene Literatur

Besonders interessante Artikel, die innerhalb des Berichtszeitraums veröffentlicht wurden, sind hervorgehoben:

- • von besonderem Interesse
- •• von herausragendem Interesse

1. Cozier YC, Arkema EV: **Epidemiology of sarcoidosis.** *Clin Chest Med* 2024, **45**:1-13, https://doi.org/10.1016/j.ccm.2023.06.004

2. Cao J, Li H, Yin X, Yang J, Pu L, Yang J: **Global burden of pulmonary sarcoidosis from 1990 to 2021: a comprehensive analysis based on the GBD 2021 study**. *Front Med* 2025, **12**:1585005, https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1585005

3. Bechman K, Russell MD, Biddle K, Gibson M, Adas M, Yang Z, *et al*.: **Incidence, prevalence, and mortality of sarcoidosis in England: a population-based study.** *Lancet Reg Health Eur* 2025, **53**:101283, https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101283

4. Divenah NL, Prévot G, Borgne AL, Lintz F, Mourin G, Esquerre P-J,*et al*.: **Epidemiological disparities in pulmonary sarcoidosis between public and private healthcare sectors in Haute- Garonne department (France).** *Respir Med Res* 2025, **88**:101177, https://doi.org/10.1016/j.resmer.2025.101177

• Die Arbeit zeigt die Unterschiede in der Patientenbewertung zwischen öffentlichen und privaten Einrichtungen. Die SARCOPIDEMIO-Studie ist eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie, die darauf abzielt, die Inzidenz und Prävalenz der pulmonalen Sarkoidose in bestimmten Regionen Frankreichs zu schätzen.

5. Arnadottir B, Jonasson JG, Haraldsdottir SO, Gislason T, Gudbjornsson B: **Familial risk and phenotypic variation of sarcoidosis in the Icelandic population.** *ERJ Open Res* 2025, **11**:00964-2024, https://doi.org/10.1183/23120541.00964-2024

6. Bautista-Vargas MA, Romero-Ocampo AF, Cuestas-Grijalba PA, Serna-Trejos JS, Neira-Ruiz LC, Trujillo-Loaiza D, *et al*.: **Prevalence of sarcoidosis in Colombia: an analysis of the Ministry of Health databases.** *Public Health* 2024, **237**:198-202, https://doi.org/10.1016/j.puhe.2024.10.011

7. Nabeta T, Matsumoto S, Ishii S, Eda Y, Yazaki M, Fujita T, *et al*.: **Characteristics and incidence of cardiac events across spectrum of age in cardiac sarcoidosis.** *Int J Cardiol Heart Vasc* 2024, **50**:101321, https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2023.101321

8. Liba T, Gorenshtein A, Leibovitch L, Gepstein R, Machinski E, Segal O: **Epidemiological characterization of uveitis in Japan: a systematic review.** *Ocul Immunol Inflamm* 2025, 33:1086-1095, https://doi.org/10.1080/09273948.2025.2452193

9. Mactaggart S, Ahmed R: **The role of ICDs in patients with sarcoidosis — a comprehensive review.** *Curr Probl Cardiol* 2024, **49**:102483, https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102483

10. Tan MC, Yeo YH, Mirza N, San BJ, Tan JL, Lee JZ, *et al*.: **Trends and disparities in cardiovascular death in sarcoidosis: a population-based retrospective study in the United States from 1999 to 2020.** *J Am Heart Assoc* 2024, **13**:e031484, https://doi.org/10.1161/JAHA.123.031484

• Diese Arbeit beleuchtet das tödlichste Ergebnis der Sarkoidose, den Herztod, und konzentriert sich dabei auf Bevölkerungsgruppen in den Vereinigten Staaten. Sie zeigt auch Trends und Ungleichheiten bei der Bewertung kardiovaskulärer Ergebnisse in der Sarkoidose-Population auf.

11. Rossides M, Darlington P, Kullberg S, Arkema EV: **Sarcoidosis: epidemiology and clinical insights.** *J Intern Med* 2023, **293**:668-680, https://doi.org/10.1111/joim.13629

12. Gaurav A, Xia E, Stein D, Noe MH, Mostaghimi A, Imadojemu SE: **Epidemiology of cutaneous sarcoidosis in an electronic health database: a cross-sectional analysis.** *Arch Dermatol Res* 2025, **317**:226, https://doi.org/10.1007/s00403-024-03726-2

13. Zhang L, Wu Y, Zhang J, Qiu J, Xiao Y, Chen Z, *et al*.: **Inequalities and age-period-cohort effects of global and regional burden for interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis: based on Global Burden of Disease study 2021.** *Front Med* 2025, **12**:1471402, https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1471402

• Die Arbeit konzentriert sich auf Ungleichheiten und Alters-Perioden-Effekte und beschreibt verschiedene Faktoren für die Krankheitslast im Bereich der interstitiellen Lungenerkrankungen, einschließlich Sarkoidose, auf globaler Ebene.

14. Rezai M, Nayebzadeh A, Catli S, McBride D: **Occupational exposures and sarcoidosis: a rapid review of the evidence.** *Occup Med* 2024, **74**:266-273, https://doi.org/10.1093/occmed/kqae016

• Die Arbeit liefert detaillierte Informationen über die Auswirkungen beruflicher Expositionen auf die Sarkoidose, was ein wichtiger Aspekt bei der Diagnose dieser Erkrankung ist.

15. Vinnikov D, Strizhakov L, Rybina T, Babanov S, Brovko M, Sholomova V, *et al*.: **Occupational exposure and sarcoidosis: a case-control study in three countries.** *Occup Med* 2025, **75**:58-64, https://doi.org/10.1093/occmed/kqae137

16. Wändell P, Li X, Carlsson AC, Sundquist J, Sundquist K: **Sarcoidosis in first- and second-generation immigrants: a cohort study of all adults 18 years of age and older in Sweden.** *Int Health* 2024, **17**:105-111, https://doi.org/10.1093/inthealth/ihae030

17. Patasova K, Chuquimia O, Kullberg S, Padyukov L, Rivera NV: **Sarcoidosis shares susceptibility loci with autoimune disorders and cancers.** *Eur Respir J* 2024, **64**:PA2490, https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.PA2490

18. Robert M, Yatim N, Sacré K, Duffy D: **Sarcoidosis immunopathogenesis — a new concept of maladaptive trained immunity.** *Trends Immunol* 2024, **45**:406-418, https://doi.org/10.1016/j.it.2024.04.013

•• Diese Arbeit präsentiert eine neue Perspektive auf die zugrunde liegenden immunologischen Grundlagen der Sarkoidose und führt damit ein neuartiges Konzept der maladaptiven trainierten Immunität ein, welches die Interaktion zwischen dem angeborenen und dem adaptiven Immunsystem beinhaltet.

19. Saw PE, Song E: **The 'inflammazone' in chronic inflammatory diseases: psoriasis and sarcoidosis.** *Trends Immunol* 2025, **46**:121-137, https://doi.org/10.1016/j.it.2025.01.002

20. van Moorsel CHM, Petrek M, Rivera NV: In *Unravelling the genetic basis of sarcoidosis*. Edited by Bonella F, Culver DA, Israël-Biet D. European Respiratory Society; 2022:41-56, https://doi.org/10.1183/2312508X.erm9622

21. Kullberg S, Darlington P, Ellinghaus D, Prasse A, Iseda T, Chuquimia O, *et al*.: **Unraveling genetic mysteries: phenotype-shaping profiles in chronic sarcoidosis.** *medRxiv* 2024, 24319750, https://doi.org/10.1101/2024.12.29.24319750

22. Rivera NV: **Unraveling genetics in sarcoidosis: next steps.** *Arch Bronconeumol* 2025, **61**:525-527, https://doi.org/10.1016/j.arbres.2025.04.014

23. Xiong Y, Kullberg S, Garman L, Pezant N, Ellinghaus D, Vasila V, *et al*.: **Sex differences in the genetics of sarcoidosis across European and African ancestry populations.** *Front Med* 2023, **10**:1132799, https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1132799

24. Abo Al Hayja M, Kullberg S, Eklund A, Padyukov L, Grunewald J, Rivera NV: **Functional link between sarcoidosis-associated gene variants and quantitative levels of bronchoalveolar lavage fluid cell types.** *Front Med* 2023, **10**:1061654, https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1061654

25. Darlington P, Melin J, Rivera N, Grunewald J, Eklund A, Kullberg S: **Peripheral blood lymphopenia in sarcoidosis associates with HLA-DRB1 alleles but not with lung immune cells and organ involvement.** *Clin Exp Immunol* 2023, **213**:357-362, https://doi.org/10.1093/cei/uxad052

26. Rossides M, Megadimou V, Smed-Sörensen A, Eklund A, Kullberg S, Darlington P: **Elevated serum angiotensin converting enzyme correlates with specific HLA-DRB1 alleles and extrapulmonary manifestations in sarcoidosis.** *Respir Med Res* 2024, **86**:101142, https://doi.org/10.1016/j.resmer.2024.101142

27. Yamamoto H, Miyashita Y, Minamiguchi H, Hosomichi K, Yoshida S, Kioka H, *et al.*: **Human leukocyte antigen-DQ risk heterodimeric haplotypes of left ventricular dysfunction in cardiac sarcoidosis: an autoimmune view of its role.** *Sci Rep* 2023, **13**:19767, https://doi.org/10.1038/s41598-023-46915-1

•• Mit Fokus auf den spezifischen Phänotyp der kardialen Sarkoidose berichten die Forscher über risikobehaftete HLA-Klasse-II-Haplotypen (DQA1-DOB1) und setzen diese in Beziehung zu plausiblen Epitopen aus Kandidaten-Autoantigenen, was auf eine mögliche Rolle der Autoimmunität hindeutet.

28. Planté-Bordeneuve T, Terwiel M, van der Vis JJ, van Es W, Veltkamp M, Grutters JC, *et al.*: **Family history of pulmonary fibrosis impacts prognosis in patients with sarcoidosis.** *ERJ Open Res* 2025, **11**:20250225, https://doi.org/10.1183/23120541.00441-2024

•• Eine retrospektive Analyse eines niederländischen Referenzzentrums legt nahe, dass ein Familienmitglied mit Lungenfibrose die Prognose von Sarkoidose-Patienten beeinflusst, da die Mehrheit der Sarkoidose-Patienten, die mindestens einen Verwandten mit PF melden, fibrotische Merkmale aufweisen und ein Drittel einen progressiven fibrotischen Phänotyp entwickelt. Eine Telomer-bezogene Genvariante oder das MUC5B-T-Allel war bei allen Sarkoidose-Patienten mit Fibrose vorhanden.

29. Ezzeddine FM, Tseng A, Bois M, Cooper LT Jr.: **Is it time to incorporate genomic data in the routine evaluation of cardiac sarcoidosis?** *JACC Adv* 2025, **4**:101745, https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101745

30. Strnad A, Sikorova K, Rapti A, Adam K, Charikiopoulou M, Kocourkova L, *et al.*: **Association of HLA variants and related SNPs with sarcoidosis and its phenotypes in the Greek patients.** *Gene* 2024, **927**:148706, https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148706

31. Sikorova K, Osoegawa K, Kocourkova L, Strnad A, Petrkova J, Fernández-Viña MA, *et al.*: **Association between sarcoidosis and HLA polymorphisms in a Czech population from Central Europe: focus on a relationship with clinical outcome and treatment.** *Front Med* 2023, **10**:1094843, https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1094843

32. Sikorová K, Moon SJ, Yoon HY, Strnad A, Song JW, Petrek M: **HLA class II variants defined by next generation sequencing are associated with sarcoidosis in Korean patients.** *Sci Rep* 2022, **12**:9302, https://doi.org/10.1038/s41598-022-13199-w

33. Petřek M, Rapti A, Song JW, Doubkova M, Strnad A, Petrkova J, *et al.*: **HLA genes and sarcoidosis across three populations: Greeks, Czechs, and Koreans.** *Eur Respir J* 2024, **64**:PA2489, https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.PA2489

34. Freitag-Wolf S, Schupp JC, Frye BC, Fischer A, Anwar R, Kieszko R, *et al.*: **Genetic and geographic influence on phenotypic variation in European sarcoidosis patients.** *Front Med* 2023, **10**:1218106, https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1218106

• Untersuchungen von mehr als 100 potenziell krankheitsrelevanten SNPs bei 1909 Patienten der tief phänotypisierten Kohorte „Genetic-Phenotype Relationship in Sarcoidosis" (GenPhenReSa), die 31 europäische Zentren in 12 Ländern umfasst, deuteten auf Wechselwirkungen zwischen genetischen Signaturen und verschiedenen lokalen Umwelt- und Berufsfaktoren hin.

35. Liao SY, Jacobson S, Hamzeh NY, Culver DA, Barkes BQ, Mroz M, *et al.*: **Genome-wide association study identifies multiple HLA loci for sarcoidosis susceptibility.** *Hum Mol Genet* 2023, **32**:2669-2678, https://doi.org/10.1093/hmg/ddad067

• Eine kürzlich durchgeführte GWAS-Studie zur Sarkoidose unter Verwendung der europäischen und afroamerikanischen Kohorten von GRAD, die mehr als 2800 Patienten und 2700 Kontrollpersonen umfasste, identifizierte sechs neue SNPs und neun HLA-Klasse-II-Allele, die mit der Anfälligkeit für Sarkoidose in der europäischen Bevölkerung assoziiert sind.

36. Yuan S, Chen J, Geng J, Zhao SS, Yarmolinsky J, Arkema EV, *et al.*: **GWAS identifies genetic loci, lifestyle factors and circulating biomarkers that are risk factors for sarcoidosis.** *Nat Commun* 2025, **16**:2481, https://doi.org/10.1038/s41467-025-57829-z

• Die GWAS von 9755 Sarkoidosefällen auf der Grundlage des ICD-Codes D86 identifizierte 28 Suszeptibilitätsloci bei Europäern und Afroamerikanern. Die Studie hob potenzielle therapeutische Ziele hervor, darunter den Interleukin-23-Rezeptor. Die Mendelsche Randomisierung deutete darauf hin, dass Adipositas mit einem erhöhten Risiko für Sarkoidose verbunden ist.

37. Liao SY, Maier LA, Fingerlin TE: **Genome and transcriptome-wide association study of fibrotic sarcoidosis in European Americans.** *Am J Respir Crit Care Med* 2024, **209**:334-337, https://doi.org/10.1164/rccm.202308-1331LE

38. Rivera NV, Chuquimia OD, Pezant N, Kerick M, Meguro A, Van Moorsel C, *et al.*: **Deciphering the genetic tapestry: insights into sarcoidosis across diverse populations with the MESARGEN Consortium.** *Eur Respir Rev* 2024, **64**:OA952, https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.OA952

•• Diese Studie liefert neue Erkenntnisse über die genetische Architektur der Sarkoidose und nutzt dabei eine umfassende Phänotypisierung, um aufzudecken, wie genetische Variationen zwischen verschiedenen Abstammungslinien die klinische Vielfalt beeinflussen. Durch die Integration hochauflösender Charakterisierungen mit multiethnischen Genomdaten wird deutlich, wie unterschiedliche genetische Profile zur Heterogenität der Erkrankung beitragen.

39. Yeung T, Grebowicz A, Nevskaya T, Zahid S, Pope JE: **Joint involvement in sarcoidosis: systematic review and meta- analysis of prevalence, clinical pattern and outcome.** *Rheumatology* 2024, **63**:1803-1814, https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae048

40. Miedema J, Cinetto F, Smed-Sörensen A, Spagnolo P: **The immunopathogenesis of sarcoidosis.** *J Autoimmun* 2024, **149**:103247, https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103247

41. D'Alessandro M, Bergantini L, Gangi S, Conticini E, Cavallaro D, Cameli P, *et al.*: **Immunological pathways in sarcoidosis and autoimmune rheumatic disorders—similarities and differences in an Italian prospective real-life preliminary study.** *Biomedicines* 2023, **11**:1532, https://doi.org/10.3390/biomedicines11061532

42. Lim CX, Redl A, Kleissl L, Pandey RV, Mayerhofer C, El Jammal T, et al.: **Aberrant lipid metabolism in macrophages is associated with granuloma formation in sarcoidosis.** *Am J Respir Crit Care Med* 2024, **209**:1152-1164, https://doi.org/10.1164/rccm.202307-1273OC

43. Sati S, Huang J, Kersh AE, Jones P, Ahart O, Murphy C, *et al.*: **Recruitment of CXCR4+ type 1 innate lymphoid cells distinguishes sarcoidosis from other skin granulomatous diseases.** *J Clin Investig* 2024, **134**:e178711, https://doi.org/10.1172/jci178711

44. Weeratunga P, Moller DR, Ho L-P: **Immune mechanisms of granuloma formation in sarcoidosis and tuberculosis.** *J Clin Investig* 2024, **134**:e175264, https://doi.org/10.1172/jci175264

45. Coelho RR, Pires Xavier S, Brandão JR, Furtado I: **From fibrosis to granuloma: drug induced systemic sarcoidosis-like reaction after rituximab in a patient with primary Sjögren's syndrome.** *Eur J Case Rep Intern Med* 2024, **11**:005070, https://doi.org/10.12890/2024_005070

46. Donzella D, Bellis E, Campisi P, Crepaldi G, Data V, Dapavo P, *et al.*: **New onset sarcoidosis following biologic treatment in patients with seronegative inflammatory arthritis: a case series and systematic literature review.** *Autoimmun Rev* 2024, **23**:103481, https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103481

47. Obijiofor C, Mazori DR, Femia AN, Flamm A, Caplan AS: **Paradoxical granulomatous reaction to ustekinumab.** *JEADV Clin Pract* 2024, **3**:1231-1235, https://doi.org/10.1002/jvc2.369

48. Smith H, Easterling R, Ma J, Moodabagil M, Meara A, Owen DH, *et al.*: **Sarcoid-like reactions to immune checkpoint inhibitors: incidence, treatment course, and impact on cancer progression and survival.** *Respir Med* 2024, **227**:107640, https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107640

49. Nykaza I, Murciano-Goroff YR, Desilets A, Harada G, Postow MA, Callahan MK, *et al.*: **Sarcoid-like reactions in patients treated with checkpoint inhibitors for advanced solid tumors.** *Oncologist* 2025, **30**:oyaf017, https://doi.org/10.1093/oncolo/oyaf017

50. Łyżwa E, Wakuliński J, Szturmowicz M, Tomkowski W, Sobiecka M: **Fibrotic pulmonary sarcoidosis — from pathogenesis to management.** J Clin Med 2025, **14**:2381. https://doi.org/10.3390/jcm14072381

51. Kwon S, Judson MA: **Clinical pharmacology in sarcoidosis: how to use and monitor sarcoidosis medications.** J Clin Med 2024, **13**:1250. https://doi.org/10.3390/jcm13051250

52. Rasmussen A, Dawkins BA, Li C, Pezant N, Levin AM, Rybicki BA, *et al.*: **Multiple correspondence analysis and HLA-associations of organ involvement in a large cohort of African-American and European-American patients with sarcoidosis.** *Lung* 2023, **201**:297-302, https://doi.org/10.1007/s00408-023-00626-6

53. Kishore A, Sikorova K, Kocourkova L, Petrkova J, Doubkova M, Jakubec P, *et al.*: **Evaluation of genetic risk, its clinical manifestation and disease management based on 18 susceptibility gene markers among West-Slavonic patients with sarcoidosis.** *Gene* 2023, **878**:147577, https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147577