frontiers | Frontiers in Immunology

TYPE Original Research
PUBLISHED 25 November 2025
DOI 10.3389/fimmu.2025.1614461

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Yue Yang,
Peking University People's Hospital, China

REVIEWED BY
Edward S. Chen,
Johns Hopkins Medicine, United States
Elzbieta Rutkowska,
Military Institute of Medicine, Poland
Venu Pararath Gopalakrishnan,
University of Massachusetts T.H. Chan School of Medicine, United States

*CORRESPONDENCE
Anna Starshinova
starshinova_aa@almazovcentre.ru

†These authors have contributed equally to this work

RECEIVED 18 April 2025
ACCEPTED 03 November 2025
PUBLISHED 25 November 2025

CITATION
Starshinova A, Kudryavtsev I, Rubinstein A, Akisheva T, Golovkin A, Korobova Z, Kulpina A and Kudlay D (2025) Immune responses in pulmonary sarcoidosis following COVID-19. *Front. Immunol.* 16:1614461.
doi: 10.3389/fimmu.2025.1614461

COPYRIGHT
© 2025 Starshinova, Kudryavtsev, Rubinstein, Akisheva, Golovkin, Korobova, Kulpina and Kudlay. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

# Immune responses in pulmonary sarcoidosis following COVID-19

Anna Starshinova[1,2*†], Igor Kudryavtsev[1,2,3†], Artem Rubinstein[2,3], Tatiana Akisheva[3], Alexey Golovkin[2], Zoia Korobova[4], Anastasia Kulpina[1,2] and Dmitry Kudlay[5,6,7]

[1]Faculty of Mathematics and Computer Science, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, [2]Department of Faculty Therapy with a Clinic, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, [3]Department of Immunology, Institution of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia, [4]Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, [5]Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [6]Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia, [7]Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Background/objectives:** The complex interplay between sarcoidosis and COVID-19 remains an important area of research, since COVID-19 leads to long-term changes in the immune system. However, COVID-19 is often followed by autoimmune diseases, including newly manifesting sarcoidosis. The goal of this study is to characterize CD4+ T cell subsets, playing a pivotal role in the regulation of innate and adaptive immunity, in the peripheral blood of patients with sarcoidosis after COVID-19.

**Methods:** The peripheral blood samples from patients with sarcoidosis (n = 61) were studied. We divided patients into two distinct groups: sarcoidosis patients with no history of COVID-19 (n= 30) and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis within 12–24 weeks after recovery (n = 31). Healthy controls (n = 40) were similar in terms of age and sex to patients with sarcoidosis. Immunophenotyping of peripheral blood cells was performed using a ten-color flow cytometry.

**Results:** Sarcoidosis patients with COVID-19 history had higher levels of T-helper cells (Th) when compared to COVID-19 naïve patients with sarcoidosis, but lower levels when compared to healthy controls. In COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis, we noted higher absolute numbers and percentages of CD45RA−CCR7− and CD45RA+CCR7− cells within Th subset. Among COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis we also found higher levels of T helper 1 cells and T helper 2 cells (with CXCR5−CCR6−CXCR3+CCR4− and CXCR5−CCR6−CXCR3−CCR4+ phenotypes, respectively) when compared to other groups. We also noted a statistically significant increase in central memory CXCR5+CCR6−CXCR3− follicular Th cells, as wells as effector memory CXCR5+CCR6−CXCR3− and CXCR5+CCR6+CXCR3− follicular Th cells in both groups of patients with sarcoidosis vs. healthy controls.

**Conclusions:** Our study demonstrated Th cells imbalance in patients with sarcoidosis and COVID-19 history. These findings suggest possible clinical and visual progression of chronic lung sarcoidosis in COVID-19 convalescent patients.

KEYWORDS

**autoimmunity, granulomatous diseases, follicular Th cells, post-COVID-19, pathogenesis, sarcoidosis, Th subsets, Th17**

# 1 Introduction

Sarcoidosis is a systemic disease of unknown origin with heterogeneous clinical manifestations, characterized by activation of T cells in the inflammatory sties (1, 2). The disease can be diagnosed at any age and its progression varying from acute to chronic. The most common reaction is seen in thoracic lymphatic nodes and lung tissue, but there are other possible targets, e.g., nervous system, heart, liver, skin tissue (3). As seen in previous research, individuals with genetic predisposition to sarcoidosis with additional triggering factors often develop autoimmune disorders with non-caseating type granulomas in different tissues and organs. Unlike granulomas caused by infection, sarcoidosis does not lead to the formation of necrosis, instead, ATP hyperproduction is quite common (4). Therefore, possible causes for sarcoidosis include pathogens (5), autoimmune inflammation (3), various physical and chemical agents (6), as well as genetic predisposition (7). These factors can affect cells of innate and adaptive immunity.

Since the start of the COVID-19 pandemic, new studies emerge dedicated to sarcoidosis development caused by triggering effects of SARS-CoV-2 (8–11). Despite the unprecedentedly fast development of vaccines against COVID-19 and strong global mass vaccination efforts, the emergence of new variants of SARS-CoV-2 threatens to reverse the progress made in limiting the spread of the disease. Currently, seasonal upsurges of COVID-19 disease are still observed with the detection of different SARS-CoV-2 variants (12). Multiple studies suggest excessive stimulation of systemic inflammation by SARS-CoV-2, followed by tolerance disturbance and abnormal cytokine regulation. These factors lead to granuloma formation. Other authors demonstrate long COVID-19 to be associated with persistent viral reservoirs in tissues and potential reactivation of SARS-CoV-2 (13). SARS-CoV-2 can enter ACE2-expressing cells, but not in those that express other coronavirus receptors, such as aminopeptidase N and dipeptidyl-peptidase 4 (DPP4). These data suggest that ACE2 is a cellular receptor for SARS-CoV-2, explaining why mostly ACE2-expressing cells are affected by SARS-CoV-2 (14). Due to high viral load, immune cells are hyperactivated, which leads to the disruption of their development and functional activity. Severe COVID-19 is often followed by immune cell dysregulation, manifesting in the downsurge of IFNγ-producing Th cells (Th1 and Th17.1), Th17 and Treg levels, with the increase of Th2 levels in peripheral blood (15). Sarcoidosis is also associated with cellular immunity imbalance, followed by B cells, Th2 and Th17 increase with Tregs depletion (16).

Severe central immune system dysfunction has been observed in patients with COVID-19 (15, 17, 18). Thymus dysfunction and impaired 'naïve' T cell development can worsen the lymphopenic state in patients with acute COVID-19. This requires more time for qualitative and quantitative regeneration of circulating T cells in the recovery period. Acute COVID-19 is followed by low TREC levels or even their absence in the bloodstream, acting as a marker for unfavorable outcomes. As seen in the paper by Khadzhieva et al., respiratory distress syndrome in COVID-19 is associated with lower TREC concentrations when compared to patients with normal respiratory function (19). Low levels of TREC in COVID-19 patients are described as criteria for lethal outcomes, whereas increased concentrations of TREC molecules are markers of successful recovery (20). Recent studies also demonstrated that human thymus is a potential target for SARS-CoV-2, and thymic function is often impaired after infection (21). Therefore, monitoring thymus functional activity is an important marker for disease severity and progression (21). The results of our previous study also show that thymus dysfunction persists even after recovery (22). Thus, thymus dysfunction can lead to the constriction of the TCR repertoire. This causes to a decrease in 'naïve' T cells in peripheral blood and secondary lymphoid organs, leading to insufficient protective immunity (23). Moreover, 'late' functional recovery in thymus can contribute to secondary infections following COVID-19 (24). This can affect disease severity (25), and lead to reactivation of other infection, e.g., herpes, in the convalescence period (26). Such prominent changes in T cells maturation in the post COVID-19 period can affect the main condition, i.e., lung sarcoidosis. Moreover, as shown previously, granulomas *de novo* formation in COVID-19 can be a sign of viral initiation of T cellular granulomatous inflammation of autoimmune origin (27).

There are multiple studies on clinical cases of sarcoidosis followed by thymus mal-function with thymoma formation. For example, Tanaka et al. reported malignant thymoma in sarcoidosis, possibly caused by tumor provoking autoimmune sarcoidosis due to defects in T cell tolerance (28). Another study described case includes a patient with pre-existing sarcoidosis and *de novo* thymoma formation (29). Moreover, Esendagli et al. showed thymus's role in sarcoidosis development and presented a case report about 53 y.o. female with sarcoidosis granulomas in lung tissue, chest lymphatic nodes, and skin underwent thymectomy, which led to regression of sarcoid tissues (30). Hato et al. demonstrated co-existence of the calcified thymoma and sarcoid granulomas, localized in lung tissues and chest lymphatic nodes (31). Moreover, peripheral blood 'naïve' CD4+ T cells displayed markers of non-TCR-mediated activation, apoptosis, and differentiation dysregulation, suggesting a persistent inflammatory response of potentially infectious or autoimmune origin (32). Thus, disrupted thymus functions and a decline in 'naïve' T cell subpopulations might play an important part in the pathogenesis of sarcoidosis, as well as post-COVID-19 syndrome (21, 27).

Taken together, changes in T-cellular immunity can be expected in patients with sarcoidosis recovering from COVID-19. Furthermore, following acute SARS-CoV-2 infection, various autoimmune diseases have been reported (33, 34), as well as many cases of new onset of sarcoidosis after COVID-19 (reviewed in 27). COVID-19 may affect the clinical course and prognosis of the main condition, mostly due to the fact that patients with sarcoidosis can be more susceptible to autoimmune processes provoked by SARS-CoV-2. Taken together, the levels of CD4+ T cells and their main subsets could be crucial for sarcoidosis and COVID-19 development, prognosis, and outcomes. Therefore, our goal was to characterize dysregulated CD4+ T cell subsets in the peripheral blood of sarcoidosis patients after acute COVID-19.

# 2 Materials and methods

## 2.1 Patients

The peripheral blood samples from patients with sarcoidosis (Sarc) (n = 61) were collected from 2017 to 2023 year (men, n = 36 (59%), women, n = 25 (41%), the average age 36.4 ± 6.2 years) were examined. Patients were first diagnosed with pulmonary and intrathoracic lymph node sarcoidosis (stage II). Patients' management did not include glucocorticoid therapy. We divided patients into two distinct groups: group I (sarcoidosis patients with no history of COVID-19, Sarc, n = 30) – Sarc (+) COVID-19 (–) history; group II (COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis, pC Sarc, n = 31) – Sarc (+) COVID-19 (+) history, blood samples from pC Sarc group were collected 12–24 weeks after recovery from acute SARS-CoV-2 infection. Inclusion criteria: age from 18 to 65 years, presence of verified lung sarcoidosis stage II-III (35, 36) before the acute coronavirus infection. In group II, COVID-19 confirmation was based on positive PCR testing for SARS-CoV-2 RNA, and changes on chest CT. The participants were not previously vaccinated against SARS-CoV-2 due to their medical condition.

Exclusion criteria: sarcoidosis stage IV, history of multi-drug anti-tuberculosis therapy; immunosuppressive therapy at the time of the study; recent course of plasmapheresis; presence of tumor diseases, decompensated diabetes mellitus, and diagnosed autoimmune pathologies.

Healthy controls (HC, n = 40) were in the same ranges of age (34.1 ± 9.7 years) and sex (men – 27, women – 13) as patients with sarcoidosis. The control group included healthy individuals with no history of tuberculosis contacts and anamnesis of sarcoidosis., negative results for the TB blood test (Diaskintest®, Generium, Russia), and no pathology on chest X-ray. The controls had no chronic diseases and demonstrated negative results on COVID-19 PCR tests in 2021-2022.

All participants gave their informed consent under guidelines of the Declaration of Helsinki protocol. The study was approved by the local Ethics Committee of Research Institute of Phthisiopulmonology (protocol No. 34.2, 19 January 2017) and the Ethics Committee of the Almazov National Medical Research Centre (Protocol №10-22 dated 03.10.22). The characteristics of patients with sarcoidosis are presented in Table 1.

TABLE 1 The characteristics of patients with sarcoidosis.

| Characteristics of patients | Sarcoidosis patients with no history of COVID-19, (n = 30) | COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis, (n = 31) |
|---|---|---|
| Men | 20 (67%) | 21 (68%) |
| Women | 10 (33%) | 10 (32%) |
| Age | 36.5 ± 10.6 years | 32.7 ± 6.7 years |
| Clinical symptoms | 27 (90%) | 26 (87%) |
| Fever | 20 (67%) | 18 (58%) |
| General weakness | 21 (70%) | 15 (48%) |
| Sweating | 18 (60%) | 8 (26%) |
| Weight loss | 21 (70%) | 8 (26%) |
| Respiratory symptoms | | |
| Cough | 22 (73%) | 5 (16%) |
| Shortness of breath | 11 (37%) | 6 (19%) |
| Chest pain | 5 (17%) | 4 (13%) |
| X-Ray and CT changes | | |
| Enlarged lymph nodes | 0 | 31 (100%) |
| Lung infiltrates | 15 (50%) | 5 (16%) |
| Lung focus | 11 (36%) | 27 (87%) |
| Focal infiltrates and focus in the lungs | 6 (20%) | 3 (10%) |
| Bacteriology | | |
| Sputum negative for *M.tuberculosis* | 30 (100%) | 31 (100%) |

## 2.2 Methods of the study

The examination of the patients included computed tomography (CT), blood tests, tests for tuberculosis infection (Diaskintest® (Generium, Russia) TB. T-SPOT (Oxford Immunotec Ltd., Abingdon, UK), Mantoux test with 2 TE) (37), morphological examination of the lung and intrathoracic lymph nodes lesions (with transbronchial and videothoracoscopic biopsy). Sarcoid granulomas without caseous necrosis were diagnosed as an accumulation of inflammatory cells: mononuclear cells (monoblasts, promonocytes, monocytes, resident macrophages), some of which with incomplete (imperfect) phagocytosis, CD4+ T cells, CD8+ T cells.

## 2.3 Sample collection

Peripheral blood samples from the patients were collected before the start of the treatment. Five milliliters of peripheral blood were collected from each patient with sarcoidosis and healthy subjects in K3EDTA tubes. Collected peripheral blood samples were processed immediately. CD4+ T cell subsets immunophenotyping was performed within several hours (less than 6 hrs, blood samples were stored at 20-22°C) after blood collection.

## 2.4 Immunophenotyping of peripheral blood CD4+ T cell subset maturation and "polarized" stages

Ten-color flow cytometry was used to analyze the surface phenotype of CD4+ T cell subsets. The list of monoclonal anti-

human antibodies is shown in Supplementary Table 1. In brief, 200 µL of peripheral blood were stained (at room temperature for 15 min in the dark) with the cocktail of the above-mentioned antibodies according to the manufactory's recommendations. After antibody staining, red blood cells were lysed (in the dark at room temperature for 15 min) by adding 1.95 mL of VersaLyse Lysing Solution (Beckman Coulter, Inc., Indianapolis, IN, USA) with 50 µL of IOTest 3 Fixative Solution (Beckman Coulter, Inc., Indianapolis, IN, USA). Next, all samples were washed twice (330x g for 8 min) with sterile phosphate-buffered saline (pH 7.4) supplemented with 2% of fetal calf serum (Sigma-Aldrich Co., Saint Louis, MO, USA), resuspended in 500 µL of fresh phosphate-buffered saline (pH 7.4) with 2% neutral formalin (Sigma-Aldrich Co., Saint Louis, MO, USA). All patients' samples were acquired on a Navios™ 3/10 flow cytometer (Beckman Coulter, Indianapolis, IN, USA), not less then 40 000 Th cells were collected per each sample. Flow-Count™ Fluorospheres (Beckman Coulter, Indianapolis, IN, USA) were used to determine CD4+ T cell subsets absolute numbers (the data were presented as the number of CD4+ T cell subsets per 1 µL of whole peripheral blood).

Gating and analysis strategies for maturation and 'polarized' CD4+ T cells were described in details previously (38) and are shown on Supplementary Figure 1. In brief, we distinguished CD4+ T cell subset by the expression of CD3 and CD4, as well as by the absence high expression of CD25 and CD8. Next, on the basis of the expression of two surface molecules – CD45RA and CCR7 – CD4+ T cells were divided into four maturation subsets, including 'naïve' CD45RA+CCR7+ cells, central and effector memory cells (CD45RA–CCR7+ and CD45RA–CCR7–, respectively), and effector memory CD45RA-positive Th cells (TEMRA, CD45RA+CCR7–). Strategy of flow cytometric analysis for CCR7 and CD45RA expression on the surface of T cell was suggested previously by Sallusto et al. (39).

Currently, there is no commonly used list of markers for the classification of 'polarized' Th subsets. However, we based our work on generally accepted recommendations from Maecker et al., 2012 (40), Finak et al., 2016 (41), Brodie et al., 2013 (42), as well as "Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (second edition)", published in 2019 (43). In brief, as it is shown on Supplementary Figure 1, we used the following anti-chemokine receptors antibodies – CXCR5, CCR6, CXCR3, and CCR4, and we identified main Th cell subsets, including CXCR5+ follicular Th cells (Tfh), CXCR5–CCR6+ Th17 cells, CXCR5–CCR6–CXCR3+CCR4– Th1 cells, and CXCR5–CCR6–CXCR3–CCR4+ Th2 cells. Furthermore, Th17 cells were subdivided into 'classical' CCR6+CCR4+ Th17 cells, 'non-classical' CCR6+CXCR3+ Th17.1, and lacking ('double negative' or DN Th17) or co-expressing CXCR3 and CCR4 ('double positive' or DP Th17) Th17 cells. While CXCR5+ Tfh cell were subdivided into Tfh1 (CXCR3+CCR6–), Tfh17 (CXCR3–CCR6+), Tfh2 (CXCR3–CCR6–), and 'double positive' DP Tfh (CXCR3+CCR6+). All mentioned Th cell subsets were identified within total CD4+ T cells (the data were presented as the % within total CD4+ T cell subsets and in absolute numbers – the number of cells per 1µL pf whole peripheral blood), as well as within central and effector memory cells with CD45RA–CCR7+ and CD45RA–CCR7– phenotypes, respectively.

## 2.5 Statistical analysis

Kaluza™ software v2.3 (Beckman Coulter, Indianapolis, IN, USA; www.beckman.com) was used for flow cytometry data analysis. Flow cytometry data of HCs and patients with sarcoidosis were concatenated and analyzed using the t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding (tSNE) native platform in FlowJo™ v10 Software (BD Bioscience Inc., Ashland, OR, USA; www.flowjo.com). Considering that the objects of interest were small subpopulations of lymphocytes, tSNE was chosen as a more sensitive dimensionality reduction method to the local structure of the data. Data were analyzed using GraphPad Prism 8 (GraphPad software Inc., San Diego, CA, USA; www.graphpad.com) and Statistica 7.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA; www.statistica.software.informer.com/7.0/) software packages. The obtained data were tested for normality of distribution via the Shapiro-Wilk test. According to Shapiro-Wilk test ($p < 0.05$) the data on T cell subsets from all groups of patients and HC significantly deviate from a normal distribution. Thus, the statistical comparison of data between patients with sarcoidosis, COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis and healthy controls were performed using the non-parametric Kruskal Wallis test with *post-hoc* Dunn's test. The differences between the groups were estimated using Mann–Whitney U-test. Differences were considered statistically significant with $p < 0.05$ value.

## 2.6 Declarations ethical approval

The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the local Ethics Committee of Research Institute of Phthisiopulmonology (protocol No. 34.2, 19 January 2017) and the Ethics Committee of the Almazov National Medical Research Centre (Protocol №10-22 dated 03.10.22). All patients included in the study provided informed consent.

# 3 Results

## 3.1 Alteration in main CD3+ T cell subsets in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis

Primarily, we noticed the absolute numbers of CD3+ cell were decreased patients with sarcoidosis (Sarc) when compared to COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis (pC Sarc) and healthy controls (964 cells/1µL (724; 1153) vs. 1360 cells/1µL (1080; 1578) and 1595 cells/1µL (1181; 2029) with $p = 0.001$ and $p < 0.001$, respectively) (Figure 1). Furthermore, frequencies of circulating CD3+ were significantly lower in pC Sarc then in HC group (70.41% (64.26; 77.01) vs. 73.48% (69.55; 78.93) with $p = 0.023$ and 1360 cells/1µL (1080; 1578) vs. 1595 cells/1µL (1181; 2029) with $p = 0.042$). Next, the percentages of Th cells were significantly lower in Sarc and pC Sarc groups when compared to controls (40.56% (32.72; 46.24) and 38.50% (33.23; 48.30) vs. 48.18% (42.85; 51.70)

with p = 0.009 and p < 0.001, respectively). Moreover, patients with sarcoidosis presented sustained lower counts of CD4+ T cells than pC Sarc and HC groups (551 cells/1μL (451; 762) vs. 747 cells/1μL (569; 960) and 945 cells/1μL (691; 1321) with p = 0.008 and p < 0.001, respectively). Furthermore, pC Sarc patients also showed decreased numbers of CD8+ T cells (p = 0.015).

Overall, the relative numbers of CD8+ T cells was assessed in Sarc, pC Sarc and HC individuals, and no significant differences among groups were detected. But we noticed that CD8+ T cell concentration was decreased in Sarc vs. pC Sarc and HC group (335 cells/1μL (222; 454) vs. 421 cells/1μL (302; 604) and 529 cells/1μL (373; 664) with p = 0.011 and p = 0.001, respectively). Finally, pC Sarc patients had significantly higher frequencies of CD3+CD4+CD25bright regulatory T cells (Tregs) compared to Sarc and HC groups (4.38% (3.80; 5.23) vs. 3.10% (2.12; 3.91) and 3.10% (2.62; 3.58) with p < 0.001 in both cases, and 82 cells/1μL (66; 118) vs. 39 cells/1μL (22; 57) and 67 cells/1μL (51; 86) with p < 0.001 and p = 0.031, respectively), while Sarc patients showed lower absolute numbers of Tregs vs. HCs (p < 0.001).

## 3.2 Alterations in frequencies of circulating CD4+ T cell maturation subsets in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis

Next, to examine the frequencies and distribution of CD4+ T cell maturation subsets in different groups of patients with sarcoidosis, we analyzed CD45RA and CCR7 co-expression on Th cells (Supplementary Figure 1). When studying CD4+ T cell maturation (Figure 2; Supplementary Figure 2), we noted that pC Sarc group had significantly lower percentages of 'naïve' Th cells then Sarc group (42.47% (23.31; 50.75) vs. 51.74% (40.30; 60.71), p = 0.012). Levels of EM and TEMRA Th cell were elevated when compared to Sarc group (20.97% (15.45; 32.18) vs. 13.92% (9.58; 16.81) and 2.31% (1.53; 5.79) vs. 1.53% (0.82; 3.24) with p < 0.001 and p = 0.029, respectively), as well as with HC group (20.97% (15.45; 32.18) vs. 12.62% (9.17; 16.35) and 2.31% (1.53; 5.79) vs. 1.04% (0.55; 2.46) with p < 0.001 and p = 0.001, respectively). Next, pC Sarc patients presented higher counts of CM, EM and TEMRA Th cells then Sarc group (233 cells/1μL (176; 306) vs. 174 cells/1μL (123; 222) with p = 0.009; 163 cells/1μL (108; 225) vs. 69 cells/1μL (48; 117) with p < 0.001; and 16 cells/1μL (9; 41) vs. 9 cells/1μL (5; 17) with p = 0.003, respectively). Finally, we observed a significant reduction of absolute numbers in both 'naïve' and CM Th cells (348 cells/1μL (123; 423) vs. 439 cells/1μL (317; 614) with p = 0.020 and 233 cells/1μL (176; 306) vs. 377 cells/1μL (246; 485) with p = 0.001, respectively), while EM and TEMRA Th cells showed significant increase in pC Sarc vs. HCs (163 cells/1μL (108; 225) vs. 117 cells/1μL (84; 185) with p = 0.039 and 16 cells/1μL (9; 41) vs. 10 cells/1μL (4; 27) with p = 0.026, respectively). Thus, COVID-19 convalescent patients displayed higher frequencies (both in relative and absolute numbers) of most mature Th subsets (EM and TEMRA), when compared to sarcoidosis patients with no history of COVID-19.

## 3.3 Alterations in frequencies of 'polarized' CD4+ T cell subsets in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis

To further investigate Th responses, we applied CXCR5, CCR6, CXCR3 and CCR4 chemokine receptor-based gating strategy to identify main polarized Th subsets, as it was described previously

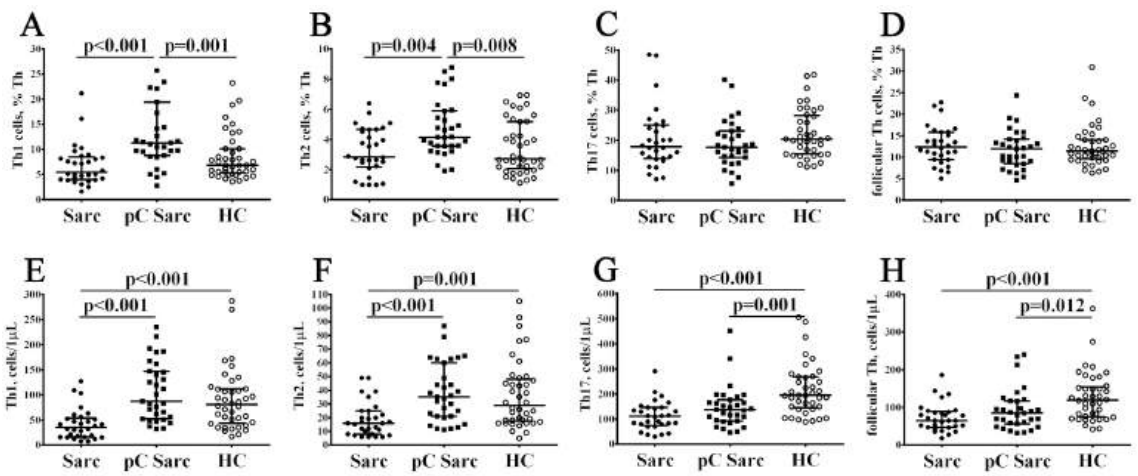


FIGURE 1
Alteration in main CD3+ T cell subsets in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis. Scatter plots **(A–D)** and scatter plots **(E–H)** showing the percentages and absolute numbers of CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, and regulatory T cells (Tregs), respectively. Note for Figures 1-4: Black circles denote patients with sarcoidosis without SARS-CoV-2 infection (Sarc, n = 30); black squares – COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis (pC Sarc, n = 31); white circles – healthy control (HC, n = 40). Each dot represents individual subjects, and horizontal lines represent the median of the distribution, whiskers represent the 25% and 75% quartiles [Med (Q25; Q75)]. The statistical analysis was performed with Kruskal Wallis test with *post-hoc* Dunn's test. The differences between the groups were estimated using Mann–Whitney U-test.

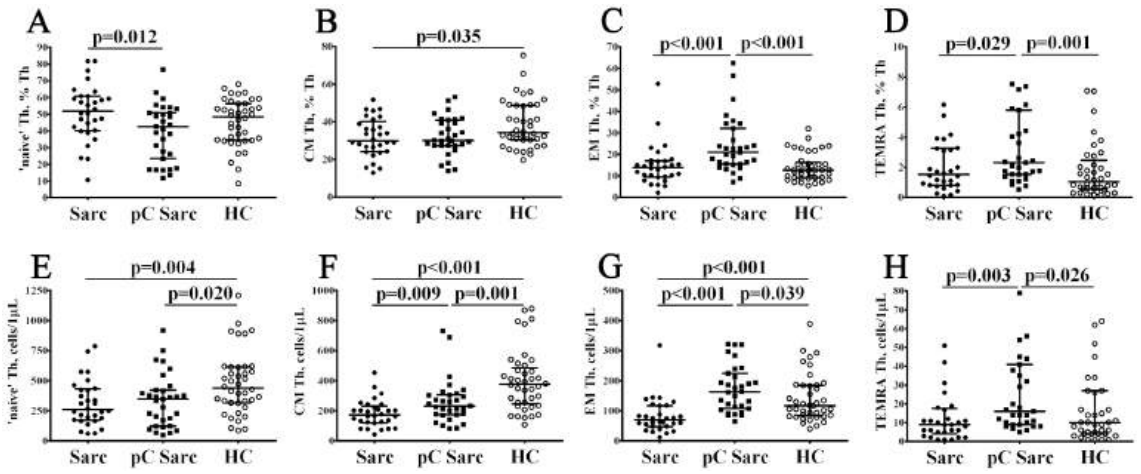


FIGURE 2
Alterations in frequencies of circulating CD4+ T cell maturation subsets in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis. Scatter plots **(A–D)** and scatter plots **(E–H)** showing the percentages and absolute numbers of 'naïve', central memory, effector memory and effector memory Th cells re-expressing CD45RA cells (TEMRA) Th cells, respectively.

(38). Primarily, total conventional (after the exclusion of Tregs from our flow cytometric analysis) CD3+CD4+ Th cell compartment was categorized into 4 functional subsets, including Th1, Th2, Th17 and follicular Th cells (Tfh) (Supplementary Figure 1). We found (Figure 3; Supplementary Figure 3) that pC Sarc presented higher percentages of Th1 then Sarc or HC groups (11.30% (8.82; 19.46) vs. 5.48% (4.03; 8.37) with $p < 0.001$ and 6.88% (5.32; 10.15) with $p = 0.001$, respectively). Next, pC Sarc patients maintained significantly higher absolute numbers of Th1 cells compared to Sarc group (87 cells/1μL (52; 147) vs. 35 cells/1μL (16; 52), $p < 0.001$). When interrogating Th2 cell frequencies, we observed a significant increment in both the relative and absolute levels of Th2 cells in pC Sarc group if compared to Sarc group (4.15% (3.55; 5.89) vs. 2.84% (2.25; 4.65) with $p = 0.004$ and 35 cells/1μL (21; 60) vs. 16 cells/1μL (8; 25) with $p < 0.001$). We observed that while the proportion of Th17 and Tfh cells was not significantly different between groups, there were decreased absolute numbers of Th17 and Tfh cells in both of patients with sarcoidosis vs. HCs (110 cells/1μL (79; 1450 and 137 cells/1μL (93; 176) vs. 195 cells/1μL (145; 268) with $p < 0.001$ and $p = 0.001$ for Th17, respectively, and 65 cells/1μL (47; 88) and 85 cells/1μL (56; 117) vs. 120 cells/1μL (75; 155) with $p < 0.001$ and $p = 0.012$, respectively, for follicular Th cells). Collectively, our data suggest a widely altered spectrum of peripheral 'polarized' CD4+ T cells in pC Sarc patients vs. Sarc patients.

## 3.4 Imbalance of 'polarized' Th cell subsets within CM and EM Th cell compartments in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis

To assess the potential effects of COVID-19 on the peripheral blood CM and EM Th cell subsets, we analyzed main 'polarized' Th subsets within CD45RA–CCR7+ and CD45RA–CCR7– Th cells, that recirculate through blood, lymphatic system and secondary lymphoid organs, or migrate to inflamed peripheral tissues (44). Primarily, we observed a significant increase of Th1 cells within CM and EM Th cells in pC Sarc patients vs. Sarc patients (11.34% (9.81; 13.96) vs. 9.52% (6.67; 11.06) with $p = 0.008$ and 35.50% (27.26; 47.20) vs. 24.44% (17.91; 33.06) with $p = 0.002$, respectively) (Figure 4; Supplementary FigureD 4, 5). Next, within CM Th compartment Th2 cells were significantly increased in pC Sarc group vs. Sarc and HC groups (11.38% (8.96; 14.94) vs. 8.46% (6.69; 10.79) and 7.21% (5.37; 9.87) with $p = 0.002$ and $p < 0.001$, respectively). Furthermore, we found that frequencies of CM and EM Th17 cells were significantly reduced in pC Sarc patients vs. HCs (32.72% (26.22; 37.79) vs. 41.21% (36.01; 47.55) with $p < 0.001$ and 38.20% (22.65; 51.20) vs. 54.79% (37.18; 61.13) with $p = 0.005$, respectively). Similarly, within EM Th cells the proportion of Th17 cells was reduced in pC Sarc in comparison with Sarc (38.20% (22.65; 51.20) vs. 54.87% (49.18; 62.21) with $p < 0.001$). Finally, the frequency of CM CXCR5+ Tfh cells was significantly decreased in pC Sarc patients vs. Sarc patients (32.98% (28.92; 37.31) vs. 39.66% (32.48; 4.48) with $p = 0.013$).

## 3.5 The frequency of Th17 cell subsets was not substantially different among patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis

Next, we assessed CCR4 and CXCR3 co-expression to further study the differentiation of Th17 cells, and we identified 'classical' Th17 cells, 'non-classical' Th17.1, DN Th17 and DP Th17 cells (50). First, we analyzed the frequency of Th17 cell subsets within CM and EM Th17 cells (Table 2; Supplementary Figure 6) and found that the levels of all four types of Th17 cell were similar in two groups of patients with sarcoidosis. But, when we compared the frequencies of 'classical' Th17 cell in CM Th17 cell, we noticed that the level of these cell was decreased in both groups of patients with sarcoidosis vs. HCs (Table 2). Furthermore, the frequencies of CM Th17.1 cells

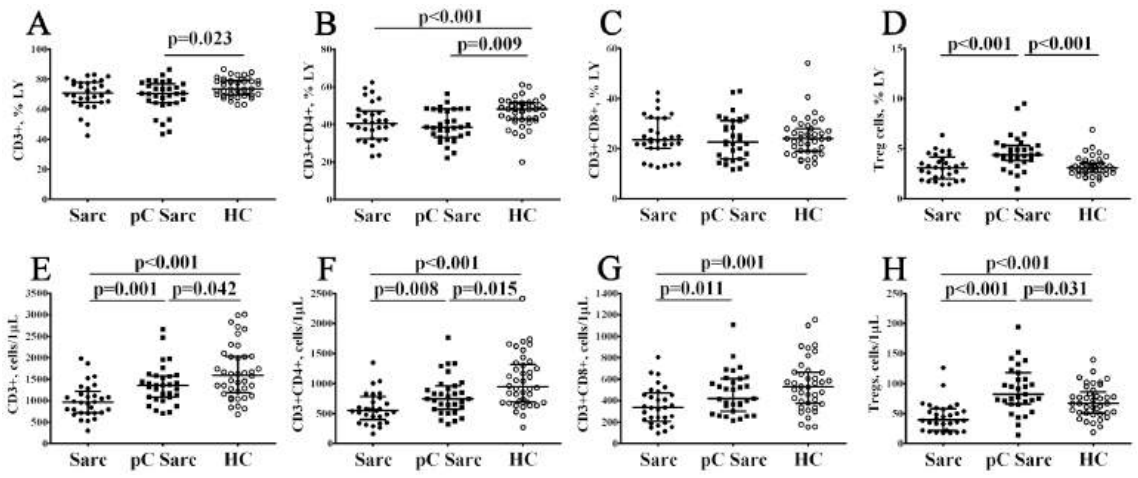


FIGURE 3
Alterations in frequencies of 'polarized' CD4+ T cell subsets in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis. Scatter plots **(A–D)** and scatter plots **(E–H)** showing the percentages and absolute numbers of Th1 cells, Th2 cells, Th17 cells, and follicular Th cells, respectively.

were decreased in both groups of patients with sarcoidosis vs. HCs. Moreover, EM Th17.1 were significantly decreased only in pC Sarc patients vs. HCs. Finally, Sarc patients displayed higher levels of CM DP Th17 and EM DP Th17 cells vs. healthy.

## 3.6 Alterations in central and effector memory follicular Th cell subsets in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis

Co-expression of CXCR3 and CCR6 chemokine receptors is used to determine the four subtypes of follicular Th cells, including Tfh1, Tfh17, Tfh2, and 'double positive' or DP Tfh (53). We observed that the proportions of Tfh1, Tfh2 and Tfh17 cell subsets were not significantly different between groups of patients with sarcoidosis in both the CM and EM Th17 cells (Table 3, Supplementary Figure 7). In contrast, the levels of CM and EM DP Tfh were reduced in pC Sarc patients vs. Sarc patients. Finally, both groups of patients with sarcoidosis showed increased levels of CM Tfh2 and decreased frequencies of Tfh17.1 of CM DP Tfh if compared to healthy controls. In contrast, the frequencies of Tfh1 within EM CXCR5+ CD4+ T cells were significantly lower in both groups of patients with sarcoidosis compared and healthy controls, while Tfh2 and Tfh17 cells were significantly elevated (Table 3).

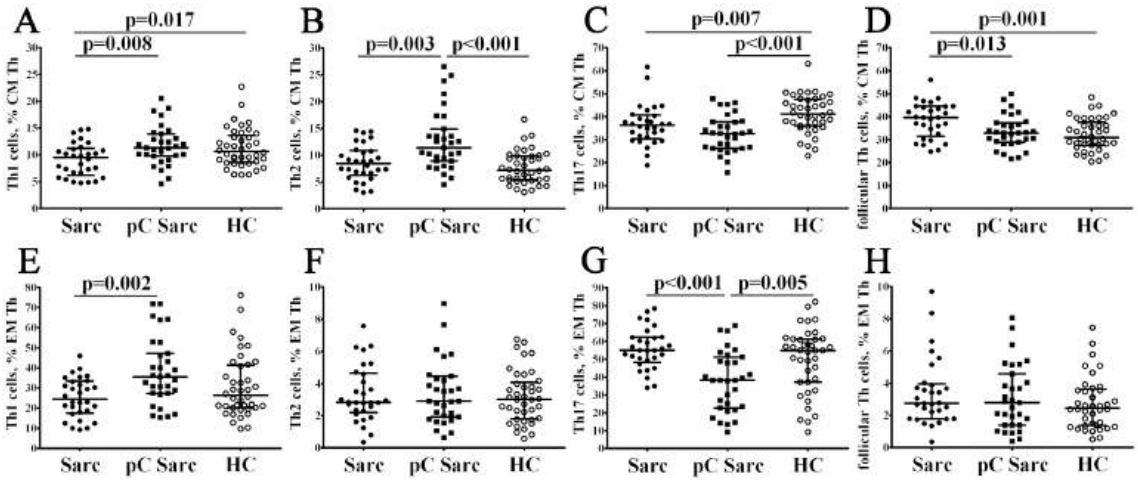


FIGURE 4
Imbalance of 'polarized' Th cell subsets within CM and EM Th cell compartments in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis. Scatter plots **(A–D)** and scatter plots **(E–H)** showing the percentages central and effector memory Th1 cells, Th2 cells, Th17 cells, and follicular Th cells, respectively.

TABLE 2 Central and effector memory Th17 cell subsets in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis.

| Th17 subset | Sarcoidosis (n = 30) | Sarcoidosis after COVID-19 (n = 31) | Healthy control (n = 40) | Significant Differences |
|---|---|---|---|---|
| % of cells within total CM Th17 subset: | | | | |
| DN Th17 | 11.47 (9.68; 13.76) | 13.47 (9.97; 21.48) | 11.72 (9.12; 15.33) | p1 = 0.081<br>p2 = 0.953<br>p3 = 0.080 |
| 'classical' Th17 | 27.33 (19.78; 32.18) | 26.24 (19.95; 30.20) | 19.63 (16.90; 24.29) | p1 = 0.840<br>p2 = 0.002<br>p3 = 0.001 |
| Th17.1 | 42.94 (38.58; 53.45) | 43.74 (34.82; 50.60) | 53.31 (46.80; 60.04) | p1 = 0.471<br>p2 = 0.001<br>p3 < 0.001 |
| DP Th17 | 16.84 (11.97; 18.32) | 11.85 (8.42; 18.00) | 11.17 (8.77; 15.14) | p1 = 0.094<br>p2 = 0.011<br>p3 = 0.880 |
| % of cells within total EM Th17 subset: | | | | |
| DN Th17 | 5.39 (3.50; 11.79) | 6.69 (5.49; 9.45) | 5.72 (4.25; 7.50) | p1 = 0.292<br>p2 = 0.877<br>p3 = 0.086 |
| 'classical' Th17 | 15.40 (11.57; 23.15) | 19.01 (14.73; 26.93) | 16.92 (12.20; 22.87) | p1 = 0.063<br>p2 = 0.618<br>p3 = 0.151 |
| Th17.1 | 55.27 (48.61; 67.10) | 52.05 (41.95; 63.70) | 61.76 (53.63; 66.75) | p1 = 0.334<br>p2 = 0.138<br>p3 = 0.016 |
| DP Th17 | 18.55 (12.99; 23.30) | 17.52 (10.13; 22.34) | 13.41 (9.93; 19.35) | p1 = 0.594<br>p2 = 0.017<br>p3 = 0.120 |

Note for Tables 2, 3: p1—statistical differences between patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis; p2—statistical differences between patients with sarcoidosis and healthy controls; p3—statistical differences between COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis and healthy controls. The statistical analysis was performed with Kruskal Wallis test with *post-hoc* Dunn's test. The differences between the groups were estimated using Mann–Whitney U-test.
The quantitative data (% of Th17 cell subsets within CM and EM CXCR5–CCR6+ Th17 cells) are presented as median and quartile ranges (Med (Q25; Q75).

# 4 Discussion

To our knowledge, this study is the first one to describe alterations in circulating CD4+ T cell subsets in COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis. Moreover, we noted significant changes in CD4+ T cell maturation and 'polarization' subsets. COVID-19 seemingly can affect not only T cell differentiation within the thymus but also affect CD4+ T cell development in peripheral lymphoid organs.

CD3+ T cell subsets play the central part in adaptive immune response. T-helper cells (CD4+ T cells) stimulate three types of cell-mediated effector immunity and humoral adaptive immunity (44). Cytotoxic T lymphocytes (CD8+ T cells) play crucial roles in immune defense against infections and cancer by direct killing of target cells and cytokine production (45). Regulatory T cells (Tregs) suppress all types of immune responses and maintain tolerance to self-antigens (46). We noticed that the percentage of CD4+ T cells was reduced in the peripheral blood of pC Sarc patients (independently of disease severity and presence of protective antibodies). Conversely, CD8+ T cells were significantly increased, and we also observed an increase in CD8+ T cells in pC Sarc patients to COVID-19 'naïve' sarcoidosis patients (Figure 1). While CD4+ and CD8+ lymphopenia has been documented in patients with sarcoidosis, it is not a universal clinical hallmark of sarcoidosis. Sarcoidosis is a highly dynamic process involving multiple immune cell subsets (47). Given the compartmentalized nature of sarcoidosis, it is important to note that peripheral T cell phenotypes may not fully reflect immunologic events in the lung parenchyma or lymphoid tissues. Future investigations should include BALF or granulomatous tissue analyses to clarify the local effects of SARS-CoV-2 on pulmonary immune dynamics in sarcoidosis.

Upon antigen activation in secondary lymphoid tissues, thymus-divided CD45RA+CCR7+ 'naïve' CD4+ T cells differentiate into effector and memory subsets (44). Memory cells are characterized by clonal expansion and enhanced ability to respond to previously recognized antigens. Peripheral blood circulating memory cells can be located in the secondary lymphoid organs (CD45RA–CCR7+ central memory cells) or in the peripheral tissues – effector memory cells (CD45RA–CCR7– EM cells) (39). Central memory Th cells are responsible for the long-term maintenance of immunological memory and exhibit enhanced proliferation potential, while EM Th cells provide rapid cytokine production upon antigen recognition, but have limited

TABLE 3 Alterations in central and effector memory follicular Th cell subsets in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis.

| Follicular Th subset | Sarcoidosis (n = 30) | Sarcoidosis after COVID-19 (n = 31) | Healthy control (n = 40) | Significant Differences |
|---|---|---|---|---|
| % of cells within total CM follicular Th subset: | | | | |
| Tfh1 | 28.74 (21.76; 32.64) | 30.59 (24.36; 34.73) | 30.92 (24.67; 36.56) | p1 = 0.237<br>p2 = 0.112<br>p3 = 0.817 |
| Tfh2 | 20.24 (18.02; 23.76) | 23.70 (20.04; 25.78) | 16.96 (14.23; 21.65) | p1 = 0.051<br>p2 = 0.012<br>p3 < 0.001 |
| Tfh17 | 34.54 (31.00; 40.69) | 30.80 (25.77; 40.93) | 33.10 (28.04; 38.77) | p1 = 0.166<br>p2 = 0.208<br>p3 = 0.899 |
| DP Tfh | 15.64 (11.60; 17.75) | 11.45 (9.06; 14.98) | 17.92 (13.81; 22.29) | p1 = 0.002<br>p2 = 0.035<br>p3 < 0.001 |
| % of cells within total EM follicular Th subset: | | | | |
| Tfh1 | 57.02 (40.55; 65.54) | 57.93 (50.72; 65.39) | 68.61 (58.02; 73.53) | p1 = 0.436<br>p2 < 0.001<br>p3 = 0.010 |
| Tfh2 | 19.11 (13.64; 23.81) | 20.00 (13.97; 25.71) | 14.10 (9.82; 20.99) | p1 = 0.697<br>p2 = 0.023<br>p3 = 0.010 |
| Tfh17 | 15.27 (9.33; 19.59) | 13.77 (10.48; 18.85) | 8.56 (6.29; 13.66) | p1 = 0.784<br>p2 = 0.006<br>p3 = 0.008 |
| DP Tfh | 10.48 (5.19; 13.81) | 6.59 (4.38; 9.41) | 6.54 (4.52; 11.56) | p1 = 0.019<br>p2 = 0.138<br>p3 = 0.711 |

The quantitative data (% of Tfh cell subsets within CM and EM CXCR5+ Tfh cells) are presented as median and quartile ranges (Med (Q25; Q75).

ability to proliferate (48). CD45RA–CCR7– TEMRA cells are the most effector cells in circulation. They are short-lived, and exhibit low proliferative activity, lose expression of co-stimulatory molecules and shorten their telomeres (49). We observed that in pC Sarc patients the frequencies of EM and TEMRA CD3+CD4+ cells were increased, both compared to HCs and Sarc groups (Figure 2; Supplementary Figure 2). The percentage of 'naive' CD4+ T cells was decreased compared to patients without COVID-19; their absolute numbers were also lower than in the control group, suggesting reduced thymic output. This may be directly related to an increased risk of infections and/or malignancies, e.g., due to a diminished immune response to new antigens, as well as an increased risk of autoimmunity, potentially linked to decreased numbers of thymus-derived regulatory T cells and impaired immune tolerance to self-antigens. Previous studies noted that patients with sarcoidosis have significantly elevated levels of memory CD4+CD45R0+ Th cells compared to controls (50), although other research did not observe these changes in peripheral blood (51). Our data showed that the frequencies of CM and EM Th cells were higher in pC Sarc group compared with COVID-19 'naïve' patients with sarcoidosis, although the role of these Th cell subsets in the development and progression of sarcoidosis is still unclear.

Th1 cells play the main part in type 1 immune responses against intracellular pathogens such as mycobacterial species and viruses (52). While, Th2 cells participate in type 2 immune responses to extracellular pathogens such as helminthes and their toxins. Th17 cells stimulate the type 3 immune responses to extracellular pathogens including some bacteria and fungi. Finally, Tfh cells help B cells in antibody production and affinity maturation. Furthermore, Th1, Th17 and follicular Th cells are involved in the pathogenesis of autoimmune disorders, while Th2 cells can cause allergic diseases (52). Sarcoidosis development has long been associated with Th1 cells (53), but more recent studies were focused on the key role of Th1/Th17 balance in granuloma formation (54). During acute COVID-19, Th1 and Th17 cells also play multiple roles in both lung tissue damage via destruction of infected cells, and tissue repair. Th1 migration may be confirmed by decrease of Th1 percentage in the acute stage of the infection (55–57). The effectiveness of the response of Th1 determines the severity of the disease, and patients with moderate and mild COVID-19 had a high frequency of IFNγ-producing Th1 cells (58, 59). Assumingly, an increase in peripheral blood Th1 in acute COVID-19 is associated with the initiation of an antiviral immune response. Similarly, in chronic pulmonary sarcoidosis, type 1 immune response is also the leading one (58, 60). We have previously shown that patients with

chronic sarcoidosis had a decreased amount of Th1 in the peripheral blood (61). Common belief is that these cells migrate to the lungs to maintain foci of chronic inflammation, presented as granulomas. Indeed, increased Th1 frequencies were noted in the BALF of patients with pulmonary sarcoidosis (62). Thus, in pulmonary sarcoidosis, Th1 cells may migrate to the site of inflammation, therefore, their concentration in the peripheral blood decreases. However, we found that after acute COVID-19, the percentage and absolute amount of Th1 were also increased vs. COVID-19 naive patients with sarcoidosis (Figure 3). This may be due to increased polarization of Th1 in the periphery during acute COVID-19 infection. Also, given the similar type of immune response, so-called 'immune interference' in the effectiveness of immune response due to activation of type 1 response may be observed.

Alongside the Th1 and Th2 balance, research into the pathogenesis of sarcoidosis emphasizes the significance of Th17 cells and their specific subsets. In our analysis of the overall pool of CM CD4+ T cells that can continuously 'patrol' secondary lymphoid organs, we observed a reduction in the percentage of CXCR5–CCR6+ Th17 cells in pC Sarc patients compared to HCs (Figure 4). Additionally, EM CD4+ T cells (that exit the bloodstream and invade inflamed tissues) were not observed in pC Sarc patients, likely because these cells are specifically migrating to inflammatory sites. The behaviour of Th17 cells in peripheral blood can be complex, as some studies indicate that memory CCR6 + T cells are more abundant in sarcoidosis groups (63), whereas in some studies IL-17A-producing cells numbers are low in peripheral blood (64). Furthermore, both BALF and granuloma tissues demonstrate increase in Th17 cytokine-producing cells (65). As previously discussed, Th17 dynamics in acute COVID-19 are arguable (reviewed in (66)). In patients recovering from COVID-19, Th17 levels can be high for a long time (67). Similar results were seen in the study by Orologas-Stavrou et al., who associate high levels of Th17 with a prolonged pro-inflammatory response in these patients (68). Although longer observations (more then 8 months after recovery) demonstrated no statistical differences in circulating Th17 levels (69).

When studying Th17 subsets among CM CD4+ T cells, we noted an increase of 'classical' Th17 cells, whereas the Th17.1 percentage demonstrated a decline in both groups compared to controls (Table 2). It was suggested that DN Th17 and DP Th17 represent an early transitional stage of Th17 differentiation (70). While 'classical' Th17 cells express RORγt, effectively secrete high concentrations of IL-17 and low concentrations of IFN-γ, 'non-classical' Th17.1 cells co-express T-bet and RORγt, and produce low amounts of IL-17, but high levels of IFN-γ and GM-CSF (71, 72). Both an increase (51) and a decrease (73) in CD4+CCR6+CXCR3+ cells can be seen in the peripheral blood of patients with chronic lung sarcoidosis. 'Non-classical' Th17.1 cells are considered to be the main IFNγ-producer cells during granuloma formation (74, 75). It is worth mentioning that in the BALF derived from patients with sarcoidosis, an increase of ligands for CXCR3 and CCR6 (e.g., CXCL10 and CCL20, respectively) is seen (76, 77). As these receptors are present on Th17.1 cells, we can presume that Th17.1 cells can more effectively migrate along the concentration gradient and accumulate in inflammatory sites. Immunohistochemical analysis of sarcoid granulomas revealed increased levels of Th17.1 cells both in the centre and on the periphery of granulomas (51, 78), possibly indicating Th17.1 involvement in autoimmune inflammation. As Th17.1 in patients with sarcoidosis migrate to the inflammatory sites, in acute COVID-19 Th17.1 cells lowered in peripheral blood (38, 55). This decline was observed in CM and EM cells, likely because these cells migrate to sites of inflammation. In another study, the proportion of Th17 cells in the blood of COVID-19 patients increased, while Th17.1 levels remained similar to those of the control group (56). Thus, we can assume that in COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis, a decrease in the levels of Th17.1 can be associated with the migration of these cells into the lung tissue to maintain sarcoid granulomas. Additionally, Th17.1 cells were observed in the BALF of patients with sarcoidosis and were associated with disease progression (79). Moreover, history of COVID-19 could contribute to the formation and activation of self-reactive Th17.1, as well as increase their chemotaxis into the lung tissue. However, further investigations are required to better understand the role of 'classical' Th17 cells and Th17.1 cells in progression of sarcoidosis in post-COVID-19 patients.

The Tfh cells' role in sarcoidosis is a relatively new topic. Current study demonstrates that there is an elevated presence of CXCR5+ CM Th cells in individuals with sarcoidosis (Figure 4). This finding is supported by data from d'Alesandro et al., which highlights the increased levels of CXCR5+CD45RA– Th cells in sarcoidosis patients compared to control subjects (80). Interstingly, we did observe no changes in EM Tfh cells, that were capable of exiting the bloodstream and migrating to inflamed peripheral tissues, while other research indicated an increase in CXCR3+ Tfh cells in BALF (81). Additionally, study by d'Alessandro et al. have shown increased expression of CD103 on Tfh cells in peripheral blood, BALF, and tissue samples from chest lymph nodes (82). While Ly et al. confirmed elevated levels of CD4 +CXCR5+ T cells in skin lesions in sarcoidosis (83). All these data potentially prove the theory on Tfh cells migration into inflammatory cite.

Circulating Tfh cells are diverse and comprise at least four main subsets with distinct functions, while an imbalance among Tfh1 cells, that are responsible for regulatory functions and restriction of humoral immune responses, and Tfh2 and Tfh17 cells, that may support the survival of activated 'naïve' B cells, their differentiation into plasma cells and class switch recombination, is linked to pathological alterations in humoral immunity (84–86). Such alteration in Tfh subsets have been observed in various infections and autoimmune diseases (87, 88). Currently, among CM Tfh cells (Table 3), we observed an increase in Tfh2 cells in patients with sarcoidosis. Those with a history of COVID-19 showed the most significant increase among the three groups, although DP Tfh cells were at their lowest in this cohort. Additionally, when examining EM Tfh cells (Table 3), we found a decrease in Tfh1 cells alongside an increase in Tfh2 and Tfh17 cells in both sarcoidosis patient groups. Preliminary investigations indicated an increase in CM

CXCR3–CCR6– Tfh2-like cells in the circulation of patients with chronic sarcoidosis (89). In the paper by Zhou et al., an increase in Tfh2 and Tfh17 cells was seen, whereas Tfh1 and Tfh17.1 demonstrated a decrease in patients with sarcoidosis (90). Another study, however, demonstrated an increase in Tfh1 in peripheral blood and a decrease of Tfh1 and Tfh2 in BALF of patients with chronic sarcoidosis (80). It is possible that the imbalance in pro- and anti-inflammatory Tfh cell subsets can be responsible for autoimmune reactions development, especially in patients with COVID-19 history.

In patients recovering from COVID-19, an imbalance in circulating Tfh cells was also seen. Specifically, there was an increase in CXCR5+CD45RA– memory T cells among COVID-19 convalescents (91). Those who had successfully recovered showed elevated levels of Tfh2, Tfh17, and DP Tfh cells compared to control groups. Previous research indicated that severe infections were associated with the highest percentages of Tfh1 cells, which correlated with neutralizing antibody titers (92). Other studies noted an increase in circulating Tfh1 and Tfh2 cells, while Tfh17 levels were significantly lower (93). Over a period of 6-7 months of monitoring patients recovering from COVID-19, Tfh1 cell levels returned to normal ranges, whereas initially high levels of Tfh2 decreased (94). Additionally, some studies have suggested that the increased activity of Tfh cells in convalescents could potentially lead to autoimmune and allergic reactions leading to long COVID-19 (93, 95). Thus, acute COVID-19 infection and sarcoidosis both found to alter Tfh immune response, and, in general, can have a dramatic effect on B cells and humoral adaptive immunity. Therefore, a decrease in Tfh1 in the peripheral blood of patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescents with sarcoidosis may indicate a decrease in the regulatory control of B cells and a violation of the affinity of formed antibodies in response to an antigen. Moreover, a simultaneous increase in Tfh2 and Tfh17 may characterize a switch in the class of antibodies, with a simultaneous violation of regulation by Tfh1, which can contribute to autoimmune reactions.

## 5 Conclusions

The underlying mechanisms of sarcoidosis development after COVID-19 are not yet understood, and any research on the topic is still very rare. Our data demonstrate, that patients with sarcoidosis and history of COVID-19 demonstrate a T cell imbalance, characterized by alterations in regulatory T cells and various effector T helper subsets, including Th1, Th2, Th17 and Tfh cell subsets (summarized in Supplementary Figure 8, volcano plot A). These alterations may contribute to the clinical progression of chronic lung sarcoidosis and the development of fibrosis. Interestingly, the dynamics of Th cell subsets in COVID-19 and sarcoidosis have a number of similarities (87, 96, 97). Thus, after COVID-19 an increase in Th cell subsets in the lung, the process of granuloma formation can begin. Furthermore, there is a similar imbalance in Tfh cells associated with the alterations in adaptive humoral immune response. Tfh cells and B cells after coronavirus infection may be capable of triggering the formation of sarcoid granulomas in the lung tissue due to a failure of tolerance and initiation of autoimmune reactions, indicating the importance of B and T cells cross-talk in the pathogenesis of sarcoidosis after acute COVID-19. Finally, the complex interaction between sarcoidosis and COVID-19 remains unclear, and long-term observations on COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis are needed to consolidate our findings and literary data. Collectively, the evidence underscores the importance of detailed immune profiling in sarcoidosis, especially in the post-COVID-19 era, to understand the mechanistic underpinnings of disease modulation and to identify potential therapeutic targets.

## 6 Limitations of the study

Despite the significance of the findings, this study has several limitations that should be considered when interpreting the results. The relatively small sample size may affect the statistical power and limit the generalizability of the conclusions to a broader population of patients with sarcoidosis and prior COVID-19 infection. Furthermore, functional activity of the identified T-cell subsets was not assessed, which complicates interpretation of their role in the pathogenesis of sarcoidosis following COVID-19. Potential confounding effects of therapeutic interventions, such as anti-inflammatory and immunomodulatory treatments used by patients, were not fully accounted for in the analysis.

It should also be noted that evaluation of CD4+ T-cell subpopulations was performed using peripheral blood samples, which may not fully reflect immune activity within affected tissues, such as the lungs or lymph nodes, where granuloma formation occurs. More comprehensive understanding of the immunopathogenesis requires further studies including tissue biopsy analysis and functional assays.

This study employed a cross-sectional design without access to pre-infection baseline samples or longitudinal follow-up. Thus, we cannot determine whether the observed immunophenotypic changes are persistent, transient, or pre-existing. Future prospective studies with serial sampling are required to clarify these dynamics.

The lack of a COVID-19 positive control group without sarcoidosis limits the ability to attribute the observed T cell changes specifically to the interaction between SARS-CoV-2 and granulomatous inflammation. Future studies incorporating matched post-COVID controls without sarcoidosis are warranted. Furthermore, patient groups I and II included only patients with pulmonary sarcoidosis.

## Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary Material. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

## Ethics statement

The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The study was approved by the local Ethics Committee of Research Institute of Phthisiopulmonology (protocol No. 34.2, 19 January 2017) and the Ethics Committee of the Almazov National Medical Research Centre (Protocol №10-22 dated 03 October 2022). The participants provided their written informed consent to participate in this study.

## Author contributions

AS: Investigation, Writing – original draft, Validation, Project administration, Conceptualization, Data curation, Methodology, Writing – review & editing. IK: Writing – review & editing, Formal Analysis, Writing – original draft, Project administration, Data curation, Methodology, Conceptualization, Investigation. AR: Validation, Conceptualization, Data curation, Methodology, Writing – original draft, Formal Analysis. TA: Validation, Methodology, Formal Analysis, Conceptualization, Data curation, Writing – original draft. AG: Formal Analysis, Writing – review & editing, Writing – original draft, Methodology, Data curation, Conceptualization, Project administration. ZK: Data curation, Methodology, Validation, Formal Analysis, Writing – original draft. AK: Validation, Formal Analysis, Methodology, Data curation, Writing – original draft. DK: Resources, Validation, Visualization, Data curation, Conceptualization, Project administration, Formal Analysis, Software, Writing – review & editing, Methodology, Investigation, Supervision, Writing – original draft, Funding acquisition.

## Funding

The author(s) declare financial support was received for the research and/or publication of this article. This research was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the framework of a scientific project under agreement No. 075-15-2022-1110.

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Generative AI statement

The author(s) declare that no Generative AI was used in the creation of this manuscript.

Any alternative text (alt text) provided alongside figures in this article has been generated by Frontiers with the support of artificial intelligence and reasonable efforts have been made to ensure accuracy, including review by the authors wherever possible. If you identify any issues, please contact us.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2025.1614461/full#supplementary-material

SUPPLEMENTARY TABLE 1
List of monoclonal antibodies for immunophenotyping of peripheral blood maturation and 'polarized' CD4+ T cell subsets (CD25, CD4, CD8 were manufactured by Beckman Coulter, Indianapolis, IN, USA, and CD183, CD185, CD194, CD196, CD3, CD197, CD45RA were manufactured by BioLegend, Inc., San Diego, CA, USA);

SUPPLEMENTARY FIGURE 1
Gating and analysis strategy for maturation and 'polarized' CD4+ T cell subsets immunophenotyping using 10-color flow cytometry;

SUPPLEMENTARY FIGURE 2
Alterations in frequencies of circulating CD4+ T cell maturation subsets in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis;

SUPPLEMENTARY FIGURE 3
Alterations in frequencies of 'polarized' CD4+ T cell subsets in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis;

SUPPLEMENTARY FIGURE 4
Imbalance of 'polarized' Th cell subsets within central memory Th cell compartments in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis;

SUPPLEMENTARY FIGURE 5
Imbalance of 'polarized' Th cell subsets within effector memory Th cell compartments in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis;

SUPPLEMENTARY FIGURE 6
Memory Th17 cell subsets in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis;

SUPPLEMENTARY FIGURE 7
Memory follicular Th cell subsets in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis;

SUPPLEMENTARY FIGURE 8
Peripheral blood T cell subsets changes in patients with sarcoidosis and COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis.

# References


1. Melani AS, Simona A, Armati M, d'Alessandro M, Bargagli E. A comprehensive review of sarcoidosis diagnosis and monitoring for the pulmonologist. *Pulm Ther*. (2021) 7:309–24. doi: 10.1007/s41030-021-00161-w

2. Vizel AA, Avdeev SN, Vizel I, Shakirova GR, Kudryavtseva EZ, Shaymuratov RI, et al. Results of analysis of the sarcoidosis registry of the Republic of Tatarstan. *Pulmonologiya*. (2024) 34:487–97. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-487-497

3. Starshinova AA, Malkova AM, Basantsova NY, Zinchenko YS, Kudryavtsev IV, Ershov GA, et al. Sarcoidosis as an autoimmune disease. *Front Immunol*. (2019) 10:2933. doi: 10.3389/fimmu.2019.02933

4. Moller DR, Rybicki BA, Hamzeh NY, Montgomery CG, Chen ES, Drake W, et al. Genetic, immunologic, and environmental basis of sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc*. (2017) 14:S429–36. doi: 10.1513/AnnalsATS.201707-565OT

5. Valeyre D, Bernaudin JF, Brauner M, Nunes H, Jeny F. Infectious complications of pulmonary sarcoidosis. *J Clin Med*. (2024) 13:342. doi: 10.3390/jcm13020342

6. Chen C, Luo N, Dai F, Zhou W, Wu X, Zhang J. Advance in pathogenesis of sarcoidosis: Triggers and progression. *Heliyon*. (2024) 10:e27612. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27612

7. Calender A, Weichhart T, Valeyre D, Pacheco Y. Current insights in genetics of sarcoidosis: functional and clinical impacts. *J Clin Med*. (2020) 9:2633. doi: 10.3390/jcm9082633

8. Rodriguez-Nava G, El Kamari V, Chang H, Egoryan G, Bonilla HF. New-onset sarcoidosis in a patient with long COVID. *Clin Case Rep*. (2024) 12:e9186. doi: 10.1002/ccr3.9186

9. Vij O, Dey M, Morrison K, Kouranloo K. Incidence, management and prognosis of new-onset sarcoidosis post COVID-19 infection. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. (2024) 41:e2024004. doi: 10.36141/svdld.v41i1.15027

10. Fu L, Yao M, Liu X, Zheng D. Using bioinformatics and systems biology to discover common pathogenetic processes between sarcoidosis and COVID-19. *Gene Rep*. (2022) 27:101597. doi: 10.1016/j.genrep.2022.101597

11. Tana C, Cinetto F, Mantini C, Bernardinello N, Tana M, Ricci F, et al. Sarcoidosis and COVID-19: at the cross-road between immunopathology and clinical manifestation. *Biomedicines*. (2022) 10:2525. doi: 10.3390/biomedicines10102525

12. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL (. 2023).

13. Zuo W, He D, Liang C, Du S, Hua Z, Nie Q, et al. The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms: a cross-sectional cohort study in China. *Lancet Infect Dis*. (2024) 24:845–55. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00171-3

14. Hadi YB, Lakhani DA, Naqvi SFZ, Singh S, Kupec JT. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with pulmonary sarcoidosis: A multicenter retrospective research network study. *Respir Med*. (2021) 187:106538. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106538

15. Kudryavtsev I, Rubinstein A, Golovkin A, et al. Dysregulated immune responses in SARS-coV-2-infected patients: A comprehensive overview. *Viruses*. (2022) 14:1082. doi: 10.3390/v14051082

16. Malkova A, Starshinova A, Zinchenko Y, Gavrilova N, Kudryavtsev I, Lapin S, et al. New laboratory criteria of the autoimmune inflammation in pulmonary sarcoidosis and tuberculosis. *Clin Immunol*. (2021) 227:108724. doi: 10.1016/j.clim.2021.108724

17. Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol*. (2020) 20:529–36. doi: 10.1038/s41577-020-0402-6

18. Gil-Etayo FJ, Suàrez-Fernández P, Cabrera-Marante O, Arroyo D, Garcinuño S, Naranjo L, et al. T-helper cell subset response is a determining factor in COVID-19 progression. *Front Cell Infect Microbiol*. (2021) 11:624483. doi: 10.3389/fcimb.2021.624483

19. Khadzhieva MB, Kalinina EV, Larin SS, Sviridova DA, Gracheva AS, Chursinova JV, et al. TREC/KREC levels in young COVID-19 patients. *Diagnostics (Basel)*. (2021) 11:1486. doi: 10.3390/diagnostics11081486

20. Savchenko AA, Tikhonova E, Kudryavtsev I, Kudlay D, Korsunsky I, Beleniuk V, et al. TREC/KREC levels and T and B lymphocyte subpopulations in COVID-19 patients at different stages of the disease. *Viruses*. (2022) 14:646. doi: 10.3390/v14030646

21. Rosichini M, Bordoni V, Silvestris DA, Mariotti D, Matusali G, Cardinale A, et al. SARS-CoV-2 infection of thymus induces loss of function that correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. (2023) 151:911–21. doi: 10.1016/j.jaci.2023.01.022

22. Zurochka A, Dobrynina M, Safronova E, Zurochka VA, Zuikova AA, Sarapultsev GP, et al. Alterations in T cell immunity over 6–12 months post-COVID-19 infection in convalescent individuals: a screening study. *Russian J Infection Immun*. (2024) 14:756–68. doi: 10.15789/2220-7619-AIT-17646

23. Kinsella S, Dudakov JA. When the damage is done: injury and repair in thymus function. *Front Immunol*. (2020) 11:1745. doi: 10.3389/fimmu.2020.01745

24. Suarez-De-La-Rica A, Serrano P, De-La-Oliva R, Sánchez-Díaz P, Molinero P, Falces-Romero I, et al. Secondary infections in mechanically ventilated patients with COVID-19: An overlooked matter? *Rev Esp Quimioter*. (2021) 34:330–6. doi: 10.37201/req/031.2021

25. Biondo C, Ponzo E, Midiri A, Ostone GB, Mancuso G. The Dark Side of Nosocomial Infections in Critically Ill COVID-19 Patients. *Life (Basel)*. (2023) 13(6):1408. doi: 10.3390/life13061408

26. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to epstein-barr virus reactivation. *Pathogens*. (2021) 10:763. doi: 10.3390/pathogens10060763

27. Rubinstein A, Kudryavtsev I, Malkova A, Mammedova J, Isakov D, Isakova-Sivak I, et al. Sarcoidosis-related autoimmune inflammation in COVID-19 convalescent patients. *Front Med (Lausanne)*. (2023) 10:1271198. doi: 10.3389/fmed.2023.1271198

28. Tanaka F, Yoshitani M, Esaki H. (A Malignant thymoma combined with sarcoidosis). *Kyobu Geka*. (1990) 43:823–5.

29. Kurukumbi M, Weir RL, Kalyanam J, Nasim M, Jayam-Trouth A. Rare association of thymoma, myasthenia gravis and sarcoidosis : a case report. *J Med Case Rep*. (2008) 2:245. doi: 10.1186/1752-1947-2-245

30. Esendagli D, Koksal D, Emri S. Recovery of pulmonary and skin lesions of sarcoidosis after thymectomy. *Acta Clin Belg*. (2016) 71:441–3. doi: 10.1080/17843286.2016.1152671

31. Hato T, Yamaguchi M, Sugiyama A, et al. Hatched "egg" of thymoma with sarcoidosis. *World J Surg Oncol*. (2019) 17:151. doi: 10.1186/s12957-019-1696-3

32. Garman L, Pelikan RC, Rasmussen A, Lareau CA, Savoy KA, Deshmukh US, et al. Single cell transcriptomics implicate novel monocyte and T cell immune dysregulation in sarcoidosis. *Front Immunol*. (2020) 11:567342. doi: 10.3389/fimmu.2020.567342

33. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. (2021) 17:315–32. doi: 10.1038/s41584-021-00608-z

34. Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernández-Molina G. New onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis. *Cells*. (2021) 10:3592. doi: 10.3390/cells10123592

35. Costabel U, Hunninghake GW, Sarcoidosis Statement Committee, American Thoracic Society, European Respiratory Society and World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Eur Respir J*. (1999) 14:735–7. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d02.x

36. Desai SR, Sivarasan N, Johannson KA, George PM, Culver DA, Devaraj A, et al. Sarcoid Delphi Group. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir Med*. (2024) 12:409–18. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00267-9

37. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents*. Geneva: World Health Organization (2022).

38. Golovkin A, Kalinina O, Bezrukikh V, Aquino A, Zaikova E, Karonova T, et al. Imbalanced immune response of T-cell and B-cell subsets in patients with moderate and severe COVID-19. *Viruses*. (2021) 13:1966. doi: 10.3390/v13101966

39. Sallusto F, Lenig D, Förster R, Lipp M, Lanzavecchia A. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature*. (1999) 401:708–12. doi: 10.1038/44385

40. Maecker HT, McCoy JP, Nussenblatt R. Standardizing immunophenotyping for the human immunology project. *Nat Rev Immunol*. (2012) 12:191–200. doi: 10.1038/nri3158

41. Finak G, Langweiler M, Jaimes M. Standardizing flow cytometry immunophenotyping analysis from the human immunoPhenotyping consortium. *Sci Rep*. (2016) 6:20686. doi: 10.1038/srep20686

42. Brodie T, Brenna E, Sallusto F. OMIP-018: chemokine receptor expression on human T helper cells. *Cytometry A*. (2013) 83:530–2. doi: 10.1002/cyto.a.22278

43. Cossarizza A, Chang HD, Radbruch A, et al. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (second edition). *Eur J Immunol*. (2019) 49:1457–973. doi: 10.1002/eji.201970107

44. Künzli M, Masopust D. CD4+ T cell memory. *Nat Immunol*. (2023) 24:903–14. doi: 10.1038/s41590-023-01510-4

45. Koh CH, Lee S, Kwak M, Kim BS, Chung Y. CD8 T-cell subsets: heterogeneity, functions, and therapeutic potential. *Exp Mol Med*. (2023) 55:2287–99. doi: 10.1038/s12276-023-01105-x

46. Grover P, Goel PN, Greene MI. Regulatory T cells: regulation of identity and function. *Front Immunol*. (2021) 12:750542. doi: 10.3389/fimmu.2021.750542

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

48. Geginat J, Sallusto F, Lanzavecchia A. Cytokine-driven proliferation and differentiation of human naive, central memory, and effector memory CD4(+) T cells. *J Exp Med*. (2001) 194:1711–9. doi: 10.1084/jem.194.12.1711

49. Laphanuwat P, Gomes DCO, Akbar AN. Senescent T cells: Beneficial and detrimental roles. *Immunol Rev*. (2023) 316:160–75. doi: 10.1111/imr.13206

50. Ding J, Dai J, Cai H, Gao Q, Wen Y. Extensively disturbance of regulatory T cells - Th17 cells balance in stage II pulmonary sarcoidosis. *Int J Med Sci*. (2017) 14:1136–42. doi: 10.7150/ijms.18838

51. Ten Berge B, Paats MS, Bergen IM, van den Blink B, Hoogsteden HC, Lambrecht BN, et al. Increased IL-17A expression in granulomas and in circulating memory T cells in sarcoidosis. *Rheumatol (Oxford)*. (2012) 51:37–46. doi: 10.1093/rheumatology/ker316

52. Zhu X, Zhu J. CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders. *Int J Mol Sci*. (2020) 21:8011. doi: 10.3390/ijms21218011

53. Moller DR. Cells and cytokines involved in the pathogenesis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. (1999) 16:24–31.

54. Facco M, Cabrelle A, Teramo A, Olivieri V, Gnoato M, Teolato S, et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax*. (2011) 66:144–50. doi: 10.1136/thx.2010.140319

55. Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio I, Das A, Fish M, Monin L, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med*. (2020) 26:1623–35. doi: 10.1038/s41591-020-1038-6

56. Schultheiß C, Paschold L, Simnica D, Mohme M, Willscher E, von Wenserski L, et al. Next-generation sequencing of T and B cell receptor repertoires from COVID-19 patients showed signatures associated with severity of disease. *Immunity*. (2020) 53:442–455.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.024

57. Gutiérrez-Bautista JF, Rodriguez-Nicolas A, Rosales-Castillo A, et al. Negative clinical evolution in COVID-19 patients is frequently accompanied with an increased proportion of undifferentiated th cells and a strong underrepresentation of the th1 subset. *Front Immunol*. (2020) 11:596553. doi: 10.3389/fimmu.2020.596553

58. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. (2020) 130:2620–9. doi: 10.1172/JCI137244

59. Bacher P, Rosati E, Esser D, et al. Low-avidity CD4+ T cell responses to SARS-coV-2 in unexposed individuals and humans with severe COVID-19. *Immunity*. (2020) 53:1258–1271.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.016

60. Weeratunga P, Moller DR, Ho LP. Immune mechanisms of granuloma formation in sarcoidosis and tuberculosis. *J Clin Invest*. (2024) 134:e175264. doi: 10.1172/JCI175264

61. Kudryavtsev IV, Lazareva NM, Baranova OP, Serebriakova MK, Ses' TP, Ilkovich MM, et al. Peripheral blood T helper cell subsets in Löfgren's and non-Löfgren's syndrome patients. *Med Immunol (Russia)*. (2022) 24:573–86. doi: 10.15789/1563-0625-PBT-2468

62. Tsiligianni I, Antoniou KM, Kyriakou D, Tzanakis N, Chrysofakis G, Siafakas NM, et al. Th1/Th2 cytokine pattern in bronchoalveolar lavage fluid and induced sputum in pulmonary sarcoidosis. *BMC Pulm Med*. (2005) 5:8. doi: 10.1186/1471-2466-5-8

63. Ramstein J, Broos CE, Simpson LJ, Ansel KM, Sun SA, Ho ME, et al. IFN-γ-producing T-helper 17.1 cells are increased in sarcoidosis and are more prevalent than T-helper type 1 cells. *Am J Respir Crit Care Med*. (2016) 193:1281–91. doi: 10.1164/rccm.201507-1499OC

64. Weng Y, Wang H, Lv D, Fu ZM, Yu WJ. Th17 and Treg cell levels in patients with sarcoidosis and their relation to disease activation. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. (2015) 44:154–61. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2015.03.006

65. Miedema JR, Kaiser Y, Broos CE, Wijsenbeek MS, Grunewald J. Th17-lineage cells in pulmonary sarcoidosis and Löfgren's syndrome: Friend or foe? *J Autoimmun*. (2018) 87:82–96. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.012

66. Starshinova A, Kudryavtsev I, Rubinstein A, Malkova A, Dovgaluk I, Kudlay D. Tuberculosis and COVID-19 dually affect human th17 cell immune response. *Biomedicines*. (2023) 11:2123. doi: 10.3390/biomedicines11082123

67. Sánchez-Menéndez C, De La Calle-Jiménez O, Mateos E, Vigón L, Fuertes D, Murciano Antón MA, et al. Different polarization and functionality of CD4+ T helper subsets in people with post-COVID condition. *Front Immunol*. (2024) 15:1431411. doi: 10.3389/fimmu.2024.1431411

68. Orologas-Stavrou N, Politou M, Rousakis P, et al. Peripheral blood immune profiling of convalescent plasma donors reveals alterations in specific immune subpopulations even at 2 months post SARS-coV-2 infection. *Viruses*. (2020) 13:26. doi: 10.3390/v13010026

69. Kostopoulos IV, Orologas-Stavrou N, Rousakis P, et al. Recovery of innate immune cells and persisting alterations in adaptive immunity in the peripheral blood of convalescent plasma donors at eight months post SARS-coV-2 infection. *Microorganisms*. (2021) 9:546. doi: 10.3390/microorganisms9030546

70. Wacleche VS, Goulet JP, Gosselin A, et al. New insights into the heterogeneity of Th17 subsets contributing to HIV-1 persistence during antiretroviral therapy. *Retrovirology*. (2016) 13:59. doi: 10.1186/s12977-016-0293-6

71. Cerboni S, Gehrmann U, Preite S, Mitra S. Cytokine-regulated Th17 plasticity in human health and diseases. *Immunology*. (2021) 163:3–18. doi: 10.1111/imm.13280

72. Van Hamburg JP, Tas SW. Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. (2018) 87:69–81. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.006

73. Zhang H, Jiang D, Zhu L, et al. Imbalanced distribution of regulatory T cells and Th17.1 cells in the peripheral blood and BALF of sarcoidosis patients: relationship to disease activity and the fibrotic radiographic phenotype. *Front Immunol*. (2023) 14:1185443. doi: 10.3389/fimmu.2023.1185443

74. Greaves SA, Atif SM, Fontenot AP. Adaptive immunity in pulmonary sarcoidosis and chronic beryllium disease. *Front Immunol*. (2020) 11:474. doi: 10.3389/fimmu.2020.00474

75. Mortaz E, Rezayat F, Amani D, Kiani A, Garssen J, Adcock IM, et al. The roles of T helper 1, T helper 17 and regulatory T cells in the pathogenesis of sarcoidosis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. (2016) 15:334–9.

76. Agostini C, Cassatella M, Zambello R. Involvement of the IP-10 chemokine in sarcoid granulomatous reactions. *J Immunol*. (1998) 161:6413–20. doi: 10.4049/jimmunol.161.11.6413

77. Facco M, Baesso I, Miorin M, Bortoli M, Cabrelle A, Boscaro E, et al. Expression and role of CCR6/CCL20 chemokine axis in pulmonary sarcoidosis. *J Leukoc Biol*. (2007) 82:946–55. doi: 10.1189/jlb.0307133

78. Krausgruber T, Redl A, Barreca D, Doberer K, Romanovskaia D, Dobnikar L, et al. Single-cell and spatial transcriptomics reveal aberrant lymphoid developmental programs driving granuloma formation. *Immunity*. (2023) 56:289–306.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2023.01.014

79. Lepzien R, Nie M, Czarnewski P, Liu S, Yu M, Ravindran A, et al. Pulmonary and blood dendritic cells from sarcoidosis patients more potently induce IFNγ-producing Th1 cells compared with monocytes. *J Leukoc Biol*. (2022) 111:857–66. doi: 10.1002/JLB.5A0321-162R

80. d'Alessandro M, Bergantini L, Cameli P, Mezzasalma F, Refini RM, Pieroni M, et al. Adaptive immune system in pulmonary sarcoidosis-Comparison of peripheral and alveolar biomarkers. *Clin Exp Immunol*. (2021) 205:406–16. doi: 10.1111/cei.13635

81. Bauer L, Müller LJ, Volkers SM, Heinrich F, Mashreghi MF, Ruppert C, et al. Follicular helper-like T cells in the lung highlight a novel role of B cells in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. (2021) 204:1403–17. doi: 10.1164/rccm.202012-4423OC

82. d'Alessandro M, Gangi S, Cavallaro D, Bergantini L, Mezzasalma F, Cattelan S, et al. CD103 expression on regulatory and follicular T cells in lymph nodes, bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood of sarcoidosis patients. *Life (Basel)*. (2022) 12:762. doi: 10.3390/life12050762

83. Ly NTM, Ueda-Hayakawa I, Nguyen CTH, Okamoto H. Exploring the imbalance of circulating follicular helper CD4+ T cells in sarcoidosis patients. *J Dermatol Sci*. (2020) 97:216–24. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.02.002

84. Morita R, Schmitt N, Bentebibel SE, Ranganathan R, Bourdery L, Zurawski G, et al. Human blood CXCR5+CD4+ T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. *Immunity*. (2011) 34:108–21. doi: 10.1016/j.immuni.2010.12.012

85. Schmitt N, Bentebibel SE, Ueno H. Phenotype and functions of memory Tfh cells in human blood. *Trends Immunol*. (2014) 35:436–42. doi: 10.1016/j.it.2014.06.002

86. Gensous N, Charrier M, Duluc D, Contin-Bordes C, Truchetet ME, Lazaro E, et al. T follicular helper cells in autoimmune disorders. *Front Immunol*. (2018) 9:1637. doi: 10.3389/fimmu.2018.01637

87. Qi J, Liu C, Bai Z, Li X, Yao G. T follicular helper cells and T follicular regulatory cells in autoimmune diseases. *Front Immunol*. (2023) 14:1178792. doi: 10.3389/fimmu.2023.1178792

88. Rubinstein A, Kudryavtsev I, Arsentieva N, Korobova ZR, Isakov D, Totolian AA. CXCR3-expressing T cells in infections and autoimmunity. *Front Biosci (Landmark Ed)*. (2024) 29:301. doi: 10.31083/j.fbl2908301

89. Kudryavtsev I, Serebriakova M, Starshinova A, et al. Imbalance in B cell and T follicular helper cell subsets in pulmonary sarcoidosis. *Sci Rep*. (2020) 10:1059. doi: 10.1038/s41598-020-57741-0

90. Zhou ER, Arce S. Key players and biomarkers of the adaptive immune system in the pathogenesis of sarcoidosis. *Int J Mol Sci*. (2020) 21:7398. doi: 10.3390/ijms21197398

91. Kudryavtsev IV, Arsentieva NA, Batsunov OK, Korobova ZR, Khamitova IV, Isakov DV, et al. Alterations in B cell and follicular T-helper cell subsets in patients with acute COVID-19 and COVID-19 convalescents. *Curr Issues Mol Biol*. (2021) 44:194–205. doi: 10.3390/cimb44010014

92. Zhang J, Wu Q, Liu Z, Wang Q, Wu J, Hu Y, et al. Spike-specific circulating T follicular helper cell and cross-neutralizing antibody responses in COVID-19-convalescent individuals. *Nat Microbiol*. (2021) 6:51–8. doi: 10.1038/s41564-020-00824-5

93. Gong F, Dai Y, Zheng T, Cheng L, Zhao D, Wang H, et al. Peripheral CD4+ T cell subsets and antibody response in COVID-19 convalescent individuals. *J Clin Invest*. (2020) 130:6588–99. doi: 10.1172/JCI141054

94. Govender M, Hopkins FR, Göransson R, Svanberg C, Shankar EM, Hjorth M, et al. T cell perturbations persist for at least 6 months following hospitalization for COVID-19. *Front Immunol*. (2022) 13:931039. doi: 10.3389/fimmu.2022.931039

95. Moller DR. Immunopathogenesis of sarcoidosis and the role of T cells. *J Clin Invest*. (2017) 127:3496–506. doi: 10.1172/JCI89904

96. Tahaghoghi-Hajghorbani S, Zafari P, Masoumi E, Rajabinejad M, Jafari-Shakib R, Hasani B, Rafiei A. The role of dysregulated immune responses in COVID-19 pathogenesis. *Virus Res*. (2020) 290:198197. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198197

97. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. (2015) 135:626–35. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001

# Glossary

| | |
|---|---|
| ACE2 | angiotensin-converting enzyme 2 |
| ATP | adenosine triphosphate |
| BALF | bronchoalveolar lavage fluid |
| CCL17 | C–C motif chemokine ligand 17 |
| CCL18 | C–C motif chemokine ligand 18 |
| CCL22 | C–C motif chemokine ligand 22 |
| CM | central memory |
| COVID-19 | Coronavirus Disease-2019 |
| CT | computed tomography |
| CXCL10 | CXC motif chemokine ligand 10 |
| DN | double negative |
| DP | double positive |
| DPP4 | dipeptidyl-peptidase 4 |
| EM | effector memory |
| GATA3 | GATA binding protein 3 |
| GM-CSF | Granulocyte–macrophage colony stimulating factor |
| HC | healthy controls |
| IFNg | interferon gamma |
| IL | Interleukin |
| IL4R | Interleukin-4 receptor |
| LCR | long-time clinically recovered |
| MBT | Mycobacterium tuberculosis |
| MDC | Macrophage-derived chemokine |
| PBMC | peripheral blood mononuclear cell |
| pC Sarc | COVID-19 convalescent patients with sarcoidosis |
| PCR | polymerase chain reaction |
| RORγt | RAR-related orphan receptor gamma |
| Sarc | COVID-19 naïve patients with sarcoidosis |
| SARS-CoV-2 | severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 |
| SCR | short-time clinically recovered |
| TARC | thymus and activation-regulated chemokine |
| T-bet | T-box expressed in T cells |
| TEMRA | effector memory cells re-expressing CD45RA |
| Tfh | follicular Th cells |
| TGFβ | Transforming growth factor-β |
| Th | T helper cell |
| TREC | T-cell recombination excision circle |
| Tregs | regulatory T cells |
| tSNE | t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding |

Übersetzt von Englisch nach Deutsch - www.onlinedoctranslator.com

frontiers | Frontiers in Immunology

TYP Originalforschung
VERÖFFENTLICHT 25. November 2025
DOI 10.3389/fimmu.2025.1614461

Check for updates

Offener Zugang

Herausgegeben von
Yue Yang,
Volkskrankenhaus der Universität Peking, China

GEPRÜFT VON
Edward S. Chen,
Johns Hopkins Medicine, Vereinigte Staaten
Elzbieta Rutkowska,
Militärmedizinisches Institut, Polen
Venu Pararath Gopalakrishnan,
University of Massachusetts TH Chan School of Medicine, Vereinigte Staaten

* KORRESPONDENZ
Anna Starshinova
starshinova_aa@almazovcentre.ru

†Diese Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

ERHALTEN 18. April 2025
AKZEPTIERT 03. November 2025
VERÖFFENTLICHT 25. November 2025

ZITAT
Starshinova A, Kudryavtsev I, Rubinstein A, Akisheva T, Golovkin A, Korobova Z, Kulpina A und Kudlay D (2025) Immunreaktionen bei pulmonaler Sarkoidose nach COVID-19. Front. Immunol.16:1614461. doi: 10.3389/fimmu.2025.1614461

COPYRIGHT
© 2025 Starshinova, Kudryavtsev, Rubinstein, Akisheva, Golovkin, Korobova, Kulpina und Kudlay. Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der Open-Access-Lizenz veröffentlicht wird.Creative Commons Namensnennungslizenz (CC BY).Die Nutzung, Verbreitung oder Vervielfältigung in anderen Medien ist gestattet, sofern die ursprünglichen Autoren und die Rechteinhaber genannt und die Originalveröffentlichung in dieser Zeitschrift gemäß den üblichen wissenschaftlichen Gepflogenheiten zitiert wird. Jegliche Nutzung, Verbreitung oder Vervielfältigung, die diesen Bedingungen nicht entspricht, ist untersagt.

# Immunreaktionen bei pulmonaler Sarkoidose nach COVID-19

Anna Starshinova[1,2]*†, Igor Kudryavtsev[1,2,3]†, Artem Rubinstein[2,3] Tatiana Akisheva[3] Alexey Golovkin[2] Zoia Korobova[4] Anastasia Kulpina[1,2] und Dmitry Kudlay[5,6,7]

[1]Fakultät für Mathematik und Informatik, Staatliche Universität Sankt Petersburg, St. Petersburg, Russland [2]Abteilung für Fakultätstherapie mit Klinik, Nationales Medizinisches Forschungszentrum Almazov, St. Petersburg, Russland, [3]Abteilung für Immunologie, Institut für Experimentelle Medizin, St. Petersburg, Russland, [4]Labor für Molekulare Immunologie, Sankt Petersburger Pasteur-Institut, Sankt Petersburg, Russland [5]Abteilung für Pharmakologie, Institut für Pharmazie, Erste Moskauer Staatliche Medizinische Universität IM Sechenov, Moskau, Russland, [6]Labor für personalisierte Medizin und molekulare Immunologie, NRC-Institut für Immunologie FMBA Russlands, Moskau, Russland [7]Abteilung für Pharmakognosie und Industrielle Pharmazie, Fakultät für Grundlagenmedizin, Lomonossow-Universität Moskau, Moskau, Russland

Hintergrund/Ziele:Das komplexe Zusammenspiel zwischen Sarkoidose und COVID-19 ist weiterhin ein wichtiges Forschungsgebiet, da COVID-19 zu langfristigen Veränderungen des Immunsystems führt. Häufig folgen auf COVID-19 jedoch Autoimmunerkrankungen, darunter auch neu auftretende Sarkoidose. Ziel dieser Studie ist die Charakterisierung von CD4+-T-Zell-Subpopulationen im peripheren Blut von Sarkoidose-Patienten nach einer COVID-19-Erkrankung. Diese Subpopulationen spielen eine zentrale Rolle in der Regulation der angeborenen und adaptiven Immunität.

Methoden:Es wurden periphere Blutproben von Patienten mit Sarkoidose (n = 61) untersucht. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Sarkoidose-Patienten ohne COVID-19-Anamnese (n = 30) und COVID-19-Genesene mit Sarkoidose innerhalb von 12–24 Wochen nach ihrer Genesung (n = 31). Die gesunden Kontrollpersonen (n = 40) waren hinsichtlich Alter und Geschlecht mit den Sarkoidose-Patienten vergleichbar. Die Immunphänotypisierung der peripheren Blutzellen erfolgte mittels Zehnfarben-Durchflusszytometrie.

Ergebnisse:Patienten mit Sarkoidose und einer COVID-19-Vorgeschichte wiesen höhere T-Helferzell-Werte (Th) auf als COVID-19-naive Sarkoidose-Patienten, jedoch niedrigere Werte als gesunde Kontrollpersonen. Bei genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose beobachteten wir höhere absolute Zahlen und prozentuale Anteile von CD45RA–CCR7–- und CD45RA+CCR7–-Zellen innerhalb der Th-Subpopulation. Unter diesen Patienten fanden wir zudem höhere Werte von T-Helferzellen vom Typ 1 und 2 (mit den Phänotypen CXCR5–CCR6–CXCR3+CCR4– bzw. CXCR5–CCR6–CXCR3–CCR4+) im Vergleich zu anderen Gruppen. Wir stellten außerdem einen statistisch signifikanten Anstieg der zentralen Gedächtnis-CXCR5+CCR6–CXCR3– follikulären Th-Zellen sowie der Effektor-Gedächtnis-CXCR5+CCR6–CXCR3– und CXCR5+CCR6+CXCR3– follikulären Th-Zellen in beiden Patientengruppen mit Sarkoidose im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen fest.

Schlussfolgerungen:Unsere Studie zeigte ein Ungleichgewicht der Th-Zellen bei Patienten mit Sarkoidose und einer COVID-19-Vorgeschichte. Diese Ergebnisse deuten auf eine mögliche klinische und visuelle Progression der chronischen Lungensarkoidose bei genesenden COVID-19-Patienten hin.

SCHLÜSSELWÖRTER

Autoimmunität, granulomatöse Erkrankungen, follikuläre Th-Zellen, Post-COVID-19, Pathogenese, Sarkoidose, Th-Subtypen, Th17

# 1 Einleitung

Die Sarkoidose ist eine systemische Erkrankung unbekannter Ursache mit heterogenen klinischen Manifestationen, die durch die Aktivierung von T-Zellen in den entzündlichen Geweben gekennzeichnet ist (1,2Die Erkrankung kann in jedem Alter diagnostiziert werden, und ihr Verlauf variiert von akut bis chronisch. Die häufigste Reaktion tritt in den thorakalen Lymphknoten und im Lungengewebe auf, aber es gibt weitere mögliche Betroffene, z. B. das Nervensystem, das Herz, die Leber und das Hautgewebe.3Wie frühere Untersuchungen gezeigt haben, entwickeln Personen mit genetischer Prädisposition für Sarkoidose und zusätzlichen auslösenden Faktoren häufig Autoimmunerkrankungen mit nicht-verkäsenden Granulomen in verschiedenen Geweben und Organen. Im Gegensatz zu durch Infektionen verursachten Granulomen führt Sarkoidose nicht zur Nekrosebildung; stattdessen ist eine ATP-Hyperproduktion recht häufig.4Zu den möglichen Ursachen der Sarkoidose zählen daher Krankheitserreger (5), Autoimmunentzündung (3), verschiedene physikalische und chemische Mittel (6sowie genetische Veranlagung (7 Diese Faktoren können Zellen der angeborenen und adaptiven Immunität beeinflussen.

Seit Beginn der COVID-19-Pandemie sind neue Studien erschienen, die sich mit der Entwicklung von Sarkoidose befassen, welche durch die auslösenden Effekte von SARS-CoV-2 verursacht wird (8–11Trotz der beispiellos schnellen Entwicklung von Impfstoffen gegen COVID-19 und starker globaler Impfbemühungen droht das Auftreten neuer Varianten von SARS-CoV-2 die Fortschritte bei der Eindämmung der Krankheit zunichtezumachen. Derzeit werden immer noch saisonale COVID-19-Wellen beobachtet, bei denen verschiedene SARS-CoV-2-Varianten nachgewiesen werden.12Mehrere Studien deuten auf eine übermäßige Stimulation systemischer Entzündungen durch SARS-CoV-2 hin, gefolgt von Toleranzstörungen und einer abnormalen Zytokinregulation. Diese Faktoren führen zur Granulombildung. Andere Autoren zeigen, dass Long COVID-19 mit persistierenden Virusreservoirs im Gewebe und einer potenziellen Reaktivierung von SARS-CoV-2 einhergeht.13 SARS-CoV-2 kann in ACE2-exprimierende Zellen eindringen, nicht aber in solche, die andere Coronavirus-Rezeptoren wie Aminopeptidase N und Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) exprimieren. Diese Daten legen nahe, dass ACE2 ein zellulärer Rezeptor für SARS-CoV-2 ist, was erklärt, warum hauptsächlich ACE2-exprimierende Zellen von SARS-CoV-2 betroffen sind.14Aufgrund der hohen Viruslast werden Immunzellen hyperaktiviert, was zu Störungen ihrer Entwicklung und Funktionsfähigkeit führt. Schwere COVID-19-Verläufe gehen häufig mit einer Dysregulation der Immunzellen einher, die sich in einem Abfall des IFN-Spiegels manifestiert.G-Produktion von Th-Zellen (Th1 und Th17.1), Th17- und Treg-Spiegeln, mit einem Anstieg der Th2-Spiegel im peripheren Blut (15Sarkoidose ist außerdem mit einem Ungleichgewicht der zellulären Immunität verbunden, gefolgt von einem Anstieg der B-Zellen, Th2- und Th17-Zellen bei gleichzeitigem Verlust von Tregs (16).

Bei Patienten mit COVID-19 wurde eine schwere Funktionsstörung des zentralen Immunsystems beobachtet (15,17,18Eine Thymusdysfunktion und eine beeinträchtigte Entwicklung naiver T-Zellen können den lymphopenischen Zustand bei Patienten mit akutem COVID-19 verschlimmern. Dies erfordert mehr Zeit für die qualitative und quantitative Regeneration zirkulierender T-Zellen in der Genesungsphase. Akute COVID-19-Erkrankungen gehen mit niedrigen TREC-Werten oder sogar deren Fehlen im Blutkreislauf einher und dienen als Marker für einen ungünstigen Krankheitsverlauf. Wie die Studie von Khadzhieva et al. zeigt, ist das Atemnotsyndrom bei COVID-19 mit niedrigeren TREC-Konzentrationen im Vergleich zu Patienten ohne COVID-19 assoziiert. normale Atemfunktion (19Niedrige TREC-Werte bei COVID-19-Patienten gelten als Kriterium für einen tödlichen Krankheitsverlauf, während erhöhte Konzentrationen von TREC-Molekülen als Marker für eine erfolgreiche Genesung gelten (20Jüngste Studien haben zudem gezeigt, dass der menschliche Thymus ein potenzielles Ziel für SARS-CoV-2 ist und die Thymusfunktion nach einer Infektion häufig beeinträchtigt ist ( 21Daher ist die Überwachung der funktionellen Aktivität des Thymus ein wichtiger Marker für den Schweregrad und das Fortschreiten der Erkrankung (21Die Ergebnisse unserer vorherigen Studie zeigen auch, dass die Thymusfunktionsstörung auch nach der Genesung fortbesteht (22Eine Thymusdysfunktion kann somit zu einer Verengung des TCR-Repertoires führen. Dies bedingt eine Abnahme der „naiven" T-Zellen im peripheren Blut und in sekundären lymphatischen Organen, was zu einer unzureichenden Schutzimmunität führt.23Darüber hinaus kann eine verzögerte funktionelle Erholung des Thymus zu Sekundärinfektionen nach einer COVID-19-Erkrankung beitragen (24Dies kann den Schweregrad der Erkrankung beeinflussen ( 25und zur Reaktivierung anderer Infektionen, z. B. Herpes, in der Genesungsphase führen (26Solche ausgeprägten Veränderungen der T-Zell-Reifung nach einer COVID-19-Erkrankung können die Haupterkrankung, d. h. die Lungensarkoidose, beeinflussen. Darüber hinaus können, wie bereits gezeigt, Granulome auftreten.von neuDie Bildung von T-Zellen bei COVID-19 kann ein Anzeichen für die virale Auslösung einer T-Zell-granulomatösen Entzündung autoimmunen Ursprungs sein (27).

Es gibt zahlreiche Studien zu klinischen Fällen von Sarkoidose mit nachfolgender Thymusfehlfunktion und Thymombildung. Beispielsweise berichteten Tanaka et al. über ein malignes Thymom bei Sarkoidose, möglicherweise verursacht durch eine tumorauslösende Autoimmunsarkoidose aufgrund von Defekten in der T-Zell-Toleranz (28Eine weitere Studie beschreibt einen Fall, der einen Patienten mit vorbestehender Sarkoidose umfasst, undvon neu Thymombildung (29Darüber hinaus zeigten Esendagli et al. die Rolle des Thymus bei der Entwicklung der Sarkoidose auf und präsentierten einen Fallbericht über eine 53-jährige Frau mit Sarkoidosegranulomen im Lungengewebe, den Lymphknoten der Brust und der Haut, die sich einer Thymektomie unterzog, was zu einer Regression des Sarkoidgewebes führte (30Hato et al. wiesen das gleichzeitige Vorliegen von verkalkten Thymomen und Sarkoidgranulomen nach, die im Lungengewebe und in den Lymphknoten der Brust lokalisiert waren (31Darüber hinaus zeigten naive CD4+ T-Zellen im peripheren Blut Marker einer nicht-TCR-vermittelten Aktivierung, Apoptose und Differenzierungsstörung, was auf eine persistierende Entzündungsreaktion potenziell infektiöser oder autoimmuner Ursache hindeutet (32 Daher könnten gestörte Thymusfunktionen und ein Rückgang der „naiven" T-Zell-Subpopulationen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Sarkoidose sowie des Post-COVID-19-Syndroms spielen (21,27).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Patienten mit Sarkoidose, die sich von COVID-19 erholen, Veränderungen der T-zellulären Immunität zu erwarten sind. Darüber hinaus wurden nach einer akuten SARS-CoV-2-Infektion verschiedene Autoimmunerkrankungen berichtet (33,34Darüber hinaus wurden zahlreiche Fälle von neu aufgetretener Sarkoidose nach einer COVID-19-Erkrankung beschrieben (siehe Übersicht in [27]). COVID-19 kann den klinischen Verlauf und die Prognose der Grunderkrankung beeinflussen, vor allem weil Patienten mit Sarkoidose anfälliger für durch SARS-CoV-2 ausgelöste Autoimmunprozesse sein können. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Konzentrationen von CD4+-T-Zellen und ihren wichtigsten Subpopulationen entscheidend für die Entwicklung, Prognose und den Verlauf von Sarkoidose und COVID-19 sein könnten. Daher war es unser Ziel, die dysregulierten CD4+-T-Zell-Subpopulationen im peripheren Blut von Sarkoidose-Patienten nach einer akuten COVID-19-Erkrankung zu charakterisieren.

# 2 Materialien und Methoden

## 2.1 Patienten

Die peripheren Blutproben von Patienten mit Sarkoidose (n = 61) wurden zwischen 2017 und 2023 gesammelt (36 Männer (59 %), 25 Frauen (41 %), Durchschnittsalter 36,4 ± 6,2 Jahre). Die Patienten erhielten bei Erstdiagnose eine pulmonale und intrathorakale Lymphknotensarkoidose (Stadium II). Die Behandlung der Patienten umfasste keine Glukokortikoidtherapie. Wir teilten die Patienten in zwei Gruppen ein: Gruppe I (Sarkoidose-Patienten ohne COVID-19-Anamnese, n = 30) – Sarkoidose (+) ohne COVID-19-Anamnese; Gruppe II (COVID-19-Genesungspatienten mit Sarkoidose, pC Sarc, n = 31) – Sarc (+) COVID-19 (+) Anamnese, Blutproben der pC Sarc-Gruppe wurden 12–24 Wochen nach der Genesung von einer akuten SARS-CoV-2-Infektion entnommen. Einschlusskriterien: Alter von 18 bis 65 Jahren, Vorliegen einer bestätigten Lungensarkoidose im Stadium II-III (35,36) vor der akuten Coronavirus-Infektion. In Gruppe II basierte die COVID-19-Bestätigung auf einem positiven PCR-Test auf SARS-CoV-2-RNA und Veränderungen im Thorax-CT. Die Teilnehmer waren aufgrund ihres Gesundheitszustands zuvor nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft worden.

Ausschlusskriterien: Sarkoidose Stadium IV, Vorgeschichte einer Multi-Medikamenten-Tuberkulosetherapie; immunsuppressive Therapie zum Zeitpunkt der Studie; kürzlich durchgeführte Plasmapherese; Vorliegen von Tumorerkrankungen, dekompensiertem Diabetes mellitus und diagnostizierten Autoimmunerkrankungen.

Die gesunden Kontrollpersonen (HC, n = 40) wiesen hinsichtlich Alter (34,1 ± 9,7 Jahre) und Geschlecht (27 Männer, 13 Frauen) die gleichen Merkmale wie die Sarkoidose-Patienten auf. Die Kontrollgruppe umfasste gesunde Personen ohne Kontakt zu Tuberkulosekranken und ohne Sarkoidose-Anamnese sowie mit negativem Ergebnis des Tuberkulose-Bluttests (Diaskintest).®, Generium, Russland) und keine pathologischen Befunde im Röntgenbild des Brustkorbs. Die Kontrollgruppe wies keine chronischen Erkrankungen auf und zeigte in den Jahren 2021–2022 negative Ergebnisse bei COVID-19-PCR-Tests.

Alle Teilnehmenden gaben ihre informierte Einwilligung gemäß den Richtlinien des Protokolls der Deklaration von Helsinki. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission des Forschungsinstituts für Phthisiopulmonologie (Protokoll Nr. 34.2, 19. Januar 2017) und der Ethikkommission des Almazov Nationalen Medizinischen Forschungszentrums (Protokoll Nr. 34.2, 19. Januar 2017) genehmigt.Nr.10-22 vom 03.10.22). Die Merkmale von Patienten mit Sarkoidose werden inTabelle 1Die

## 2.2 Methoden der Studie

Die Untersuchung der Patienten umfasste Computertomographie (CT), Bluttests und Tests auf Tuberkuloseinfektion (Diaskintest).®( Generium, Russland) TB. T-SPOT (Oxford Immunotec Ltd., Abingdon, UK), Mantoux-Test mit 2 TE) (37), morphologische Untersuchung der Lungen- und intrathorakalen Lymphknotenläsionen (mit transbronchialer und videothorakoskopischer Biopsie). Sarkoidgranulome ohne käsige Nekrose wurden als Ansammlung von Entzündungszellen diagnostiziert: mononukleäre Zellen (Monoblasten, Promonozyten, Monozyten, residente Makrophagen),

TABELLE 1 Die Merkmale von Patienten mit Sarkoidose.

| Merkmale von Patienten | Sarkoidose Patienten mit keine Geschichte von COVID 19, (n = 30) | COVID 19 genesen Patienten mit Sarkoidose (n = 31) |
|---|---|---|
| Männer | 20 (67 %) | 21 (68 %) |
| Frauen | 10 (33 %) | 10 (32 %) |
| Alter | 36,5 ± 10,6 Jahre | 32,7 ± 6,7 Jahre |
| Klinische Symptome | 27 (90 %) | 26 (87 %) |
| Fieber | 20 (67 %) | 18 (58 %) |
| Allgemeine Schwäche | 21 (70 %) | 15 (48 %) |
| Schwitzen | 18 (60 %) | 8 (26 %) |
| Gewichtsverlust | 21 (70 %) | 8 (26 %) |
| Atemwegssymptome | | |
| Husten | 22 (73 %) | 5 (16 %) |
| Kurzatmigkeit | 11 (37 %) | 6 (19 %) |
| Brustschmerzen | 5 (17 %) | 4 (13 %) |
| Röntgen- und CT-Veränderungen | | |
| Vergrößerte Lymphknoten | 0 | 31 (100 %) |
| Lungeninfiltrate | 15 (50 %) | 5 (16 %) |
| Lungenfokus | 11 (36 %) | 27 (87 %) |
| Fokale Infiltrate und Herde in der Lunge | 6 (20 %) | 3 (10 %) |
| Bakteriologie | | |
| Sputum negativ für M. tuberculosis | 30 (100 %) | 31 (100 %) |

Einige davon mit unvollständiger (unvollkommener) Phagozytose, CD4+ T-Zellen, CD8+ T-Zellen.

## 2.3 Probenentnahme

Den Patienten wurden vor Behandlungsbeginn periphere Blutproben entnommen. Jedem Patienten mit Sarkoidose sowie den gesunden Probanden wurden fünf Milliliter peripheres Blut in K3EDTA-Röhrchen entnommen. Die entnommenen Blutproben wurden umgehend verarbeitet. Die Immunphänotypisierung der CD4+-T-Zell-Subpopulationen erfolgte innerhalb weniger Stunden (weniger als 6 Stunden; die Blutproben wurden bei 20–22 °C gelagert) nach der Blutentnahme.

## 2.4 Immunphänotypisierung der Reifung und der „polarisierten“ Stadien von CD4+ T-Zell-Subpopulationen im peripheren Blut

Die Oberflächenphänotypen von CD4+ T-Zell-Subpopulationen wurden mittels Zehnfarben-Durchflusszytometrie analysiert. Die Liste der monoklonalen Anti-

menschliche Antikörper werden gezeigt inErgänzungstabelle 1Kurz gesagt, wurden 200 µL peripheres Blut gemäß den Herstellerangaben mit dem Cocktail der oben genannten Antikörper gefärbt (15 min im Dunkeln bei Raumtemperatur). Nach der Antikörperfärbung wurden die Erythrozyten durch Zugabe von 1,95 mL VersaLyse Lysing Solution (Beckman Coulter, Inc., Indianapolis, IN, USA) mit 50 µL lysiert (15 min im Dunkeln bei Raumtemperatur).ML IOTest 3 Fixierlösung (Beckman Coulter, Inc., Indianapolis, IN, USA). Anschließend wurden alle Proben zweimal (330 x g für 8 min) mit steriler phosphatgepufferter Kochsalzlösung (pH 7,4), angereichert mit 2 % fötalem Kälberserum (Sigma-Aldrich Co., Saint Louis, MO, USA), gewaschen und in 500 resuspendiert.ML frischer phosphatgepufferter Kochsalzlösung (pH 7,4) mit 2 % neutralem Formalin (Sigma-Aldrich Co., Saint Louis, MO, USA). Alle Patientenproben wurden mit einem Navios-System erfasst.™Mittels Durchflusszytometrie (Beckman Coulter, Indianapolis, IN, USA) wurden mindestens 40.000 Th-Zellen pro Probe erfasst.™Fluorospheres (Beckman Coulter, Indianapolis, IN, USA) wurden verwendet, um die absolute Anzahl der CD4+ T-Zell-Subpopulationen zu bestimmen (die Daten wurden als Anzahl der CD4+ T-Zell-Subpopulationen pro 1 µm dargestellt).ML des gesamten peripheren Blutes).

Die Strategien zur Identifizierung und Analyse von Reifungs- und „polarisierten" CD4+ T-Zellen wurden bereits ausführlich beschrieben (38 und werden angezeigt aufErgänzende Abbildung 1Kurz gesagt, unterschieden wir die CD4+ T-Zell-Subpopulation anhand der Expression von CD3 und CD4 sowie des Fehlens einer hohen Expression von CD25 und CD8. Anschließend wurden die CD4+ T-Zellen basierend auf der Expression zweier Oberflächenmoleküle – CD45RA und CCR7 – in vier Reifungssubpopulationen unterteilt, darunter „naive" CD45RA+CCR7+ Zellen, zentrale und Effektor-Gedächtniszellen (CD45RA–CCR7+ bzw. CD45RA–CCR7–) sowie Effektor-Gedächtnis-CD45RA-positive Th-Zellen (TEMRA, CD45RA+CCR7–). Die Strategie der durchflusszytometrischen Analyse der CCR7- und CD45RA-Expression auf der Oberfläche von T-Zellen wurde zuvor von Sallusto et al. vorgeschlagen.39).

Derzeit existiert keine allgemein anerkannte Liste von Markern zur Klassifizierung von „polarisierten" Th-Subtypen. Wir stützten unsere Arbeit jedoch auf die allgemein akzeptierten Empfehlungen von Maecker et al., 2012 ( 40), Finak et al., 2016 (41), Brodie et al., 2013 (42sowie die 2019 veröffentlichten „Richtlinien für die Anwendung der Durchflusszytometrie und Zellsortierung in immunologischen Studien (zweite Auflage)" (43Kurz gesagt, wie es auf Ergänzende Abbildung 1Wir verwendeten die folgenden Antikörper gegen Chemokinrezeptoren – CXCR5, CCR6, CXCR3 und CCR4 – und identifizierten die wichtigsten Th-Zell-Subpopulationen, darunter CXCR5+ follikuläre Th-Zellen (Tfh), CXCR5–CCR6+ Th17-Zellen, CXCR5–CCR6–CXCR3+CCR4– Th1-Zellen und CXCR5–CCR6–CXCR3–CCR4+ Th2-Zellen. Darüber hinaus wurden Th17-Zellen in „klassische" CCR6-Zellen unterteilt.
+ CCR4+ Th17-Zellen, „nicht-klassische" CCR6+CXCR3+ Th17.1-Zellen sowie Th17-Zellen, denen CXCR3 und CCR4 fehlen („doppelt negativ" oder DN Th17) oder die beide exprimieren („doppelt positiv" oder DP Th17). CXCR5+ Tfh-Zellen wurden in Tfh1 (CXCR3+CCR6–), Tfh17 (CXCR3–CCR6+), Tfh2 (CXCR3–CCR6–) und „doppelt positive" DP Tfh (CXCR3+CCR6+) unterteilt. Alle genannten Th-Zell-Subpopulationen wurden innerhalb der gesamten CD4+ T-Zellen identifiziert (die Daten werden als prozentualer Anteil der gesamten CD4+ T-Zell-Subpopulationen und in absoluten Zahlen – Anzahl der Zellen pro 1 CD4+ T-Zelle – dargestellt).ML pf Vollblut aus dem peripheren Blut) sowie innerhalb zentraler und Effektor-Gedächtniszellen mit CD45RA–CCR7+ bzw. CD45RA–CCR7– Phänotypen.

## 2.5 Statistische Analyse

Kaluza™Software Version 2.3 (Beckman Coulter, Indianapolis, IN, USA);www.beckman.comFür die Analyse der Durchflusszytometrie-Daten wurde FlowJo verwendet. Die Durchflusszytometrie-Daten von gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit Sarkoidose wurden zusammengeführt und mithilfe der nativen t-SNE-Plattform (t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding) in FlowJo analysiert.™v10 Software (BD Bioscience Inc., Ashland, OR, USA;www.flowjo.comDa es sich bei den Untersuchungsobjekten um kleine Subpopulationen von Lymphozyten handelte, wurde t-SNE als sensitivere Methode zur Dimensionsreduktion für die lokale Struktur der Daten gewählt. Die Daten wurden mit GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) analysiert; www.graphpad.com) und Statistica 7.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA; www.statistica.software.informer.com/7.0/Die erhobenen Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Laut Shapiro-Wilk-Test ($p < 0,05$) weichen die Daten zu den T-Zell-Subpopulationen aller Patientengruppen und der gesunden Kontrollgruppe signifikant von einer Normalverteilung ab. Daher erfolgte der statistische Vergleich der Daten zwischen Patienten mit Sarkoidose, genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose und gesunden Kontrollpersonen mittels des nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Tests. post hocDunn-Test. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Unterschiede mit einem p-Wert < 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

## 2.6 Erklärungen zur ethischen Genehmigung

Die Studie wurde gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der lokalen Ethikkommission des Forschungsinstituts für Phthisiopulmonologie (Protokoll Nr. 34.2, 19. Januar 2017) sowie der Ethikkommission des Almazov Nationalen Medizinischen Forschungszentrums (Protokoll Nr. 34.2, 19. Januar 2017) genehmigt.Nr.10-22 vom 03.10.22). Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten gaben ihre informierte Einwilligung.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Veränderung der wichtigsten CD3+ T-Zell-Subpopulationen bei Patienten mit Sarkoidose und genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose

Wir stellten vor allem fest, dass die absolute Anzahl der CD3+-Zellen bei Patienten mit Sarkoidose (Sarc) im Vergleich zu genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose (pC Sarc) und gesunden Kontrollpersonen (964 Zellen/1) verringert war.ML (724; 1153) vs. 1360 Zellen/1ML (1080; 1578) und 1595 Zellen/1ML (1181; 2029) mit $p = 0,001$ bzw. $p < 0,001$) (Abbildung 1Des Weiteren war die Häufigkeit zirkulierender CD3+-Zellen in der pC-Sarc-Gruppe signifikant niedriger als in der HC-Gruppe (70,41 % (64,26; 77,01) vs. 73,48 % (69,55; 78,93) mit $p = 0,023$ und 1360 Zellen/l).ML (1080; 1578) vs. 1595 Zellen/1ML (1181; 2029) mit $p = 0,042$). Des Weiteren waren die prozentualen Anteile der Th-Zellen in den Gruppen Sarc und pC Sarc im Vergleich zu den Kontrollen signifikant niedriger (40,56 % (32,72; 46,24) bzw. 38,50 % (33,23; 48,30) vs. 48,18 % (42,85; 51,70)).

mit p = 0,009 bzw. p < 0,001). Darüber hinaus wiesen Patienten mit Sarkoidose im Vergleich zu den Gruppen pC Sarc und HC anhaltend niedrigere CD4+-T-Zellzahlen auf (551 Zellen/1ML (451; 762) vs. 747 Zellen/1ML (569; 960) und 945 Zellen/1ML (691; 1321) mit p = 0,008 bzw. p < 0,001). Darüber hinaus wiesen Patienten mit pC Sarc auch eine verringerte Anzahl von CD8+ T-Zellen auf (p = 0,015).

Insgesamt wurde die relative Anzahl an CD8+ T-Zellen bei Sarc-, pC-Sarc- und HC-Patienten untersucht, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt wurden. Allerdings fiel auf, dass die CD8+ T-Zellkonzentration in der Sarc-Gruppe im Vergleich zur pC-Sarc- und HC-Gruppe verringert war (335 Zellen/l).ML (222; 454) vs. 421 Zellen/1ML (302; 604) und 529 Zellen/ 1ML (373; 664) mit p = 0,011 bzw. p = 0,001). Schließlich wiesen Patienten mit pC Sarc signifikant höhere Frequenzen an CD3+CD4+CD25bright regulatorischen T-Zellen (Tregs) auf als die Sarc- und HC-Gruppen (4,38 % (3,80; 5,23) vs. 3,10 % (2,12; 3,91) und 3,10 % (2,62; 3,58) mit p < 0,001 in beiden Fällen und 82 Zellen/1ML (66; 118) vs. 39 Zellen/1ML (22; 57) und 67 Zellen/1ML (51; 86) mit p < 0,001 bzw. p = 0,031), während Sarc-Patienten im Vergleich zu HCs eine geringere absolute Anzahl von Tregs aufwiesen (p < 0,001).

## 3.2 Veränderungen der Häufigkeit zirkulierender CD4+ T-Zell-Reifungssubpopulationen bei Patienten mit Sarkoidose und COVID-19 genesende Patienten mit Sarkoidose

Um anschließend die Häufigkeit und Verteilung von CD4+ T-Zell-Reifungssubtypen in verschiedenen Patientengruppen mit Sarkoidose zu untersuchen, analysierten wir die Koexpression von CD45RA und CCR7 auf Th-Zellen (Ergänzende Abbildung 1Bei der Untersuchung der CD4+ T-Zell-Reifung ( Abbildung 2;Ergänzende Abbildung 2Wir stellten fest, dass die pC Sarc-Gruppe signifikant niedrigere Anteile an „naiven" Th-Zellen aufwies. dann Sarc-Gruppe (42,47 % (23,31; 50,75) vs. 51,74 % (40,30; 60,71), p = 0,012. Die Werte der EM- und TEMRA-Th-Zellen waren im Vergleich zur Sarc-Gruppe (20,97 % (15,45; 32,18) vs. 13,92 % (9,58; 16,81) und 2,31 % (1,53; 5,79) vs. 1,53 % (0,82; 3,24) mit p < 0,001 bzw. p = 0,029) sowie zur HC-Gruppe (20,97 % (15,45; 32,18) vs. 12,62 % (9,17; 16,35) und 2,31 % (1,53; 5,79) vs. 1,04 % (0,55; 2,46) mit p < 0,001 bzw. p = 0,001) erhöht. Anschließend wiesen pC-Sarkose-Patienten höhere Anzahlen von CM-, EM- und TEMRA-Th-Zellen auf als die Sarkosmos-Gruppe (233 Zellen/1ML (176; 306) vs. 174 Zellen/1ML (123; 222) mit p = 0,009; 163 Zellen/1ML (108; 225) vs. 69 Zellen/1ML (48; 117) mit p < 0,001; und 16 Zellen/1ML (9; 41) vs. 9 Zellen/1ML (5; 17) mit p = 0,003). Schließlich beobachteten wir eine signifikante Reduktion der absoluten Zellzahlen sowohl bei „naiven" als auch bei CM-Th-Zellen (348 Zellen/1ML (123; 423) vs. 439 Zellen/1ML (317; 614) mit p = 0,020 und 233 Zellen/1ML (176; 306) vs. 377 Zellen/1ML (246; 485) mit p = 0,001, bzw.), während EM- und TEMRA-Th-Zellen einen signifikanten Anstieg von pC Sarc im Vergleich zu HCs zeigten (163 Zellen/ 1ML (108; 225) vs. 117 Zellen/ 1ML (84; 185) mit p = 0,039 und 16 Zellen/1 ML (9; 41) vs. 10 Zellen/1ML (4; 27) mit p = 0,026). Somit wiesen COVID-19-Genesungspatienten im Vergleich zu Sarkoidosepatienten ohne COVID-19-Anamnese höhere Frequenzen (sowohl relativ als auch absolut) der meisten reifen Th-Subtypen (EM und TEMRA) auf.

## 3.3 Veränderungen der Häufigkeiten von „polarisierten" CD4+ T-Zell-Subpopulationen bei Patienten mit Sarkoidose und genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose

Um die Th-Reaktionen weiter zu untersuchen, haben wir, wie bereits beschrieben, eine auf den Chemokinrezeptoren CXCR5, CCR6, CXCR3 und CCR4 basierende Gating-Strategie angewendet, um die wichtigsten polarisierten Th-Subpopulationen zu identifizieren.

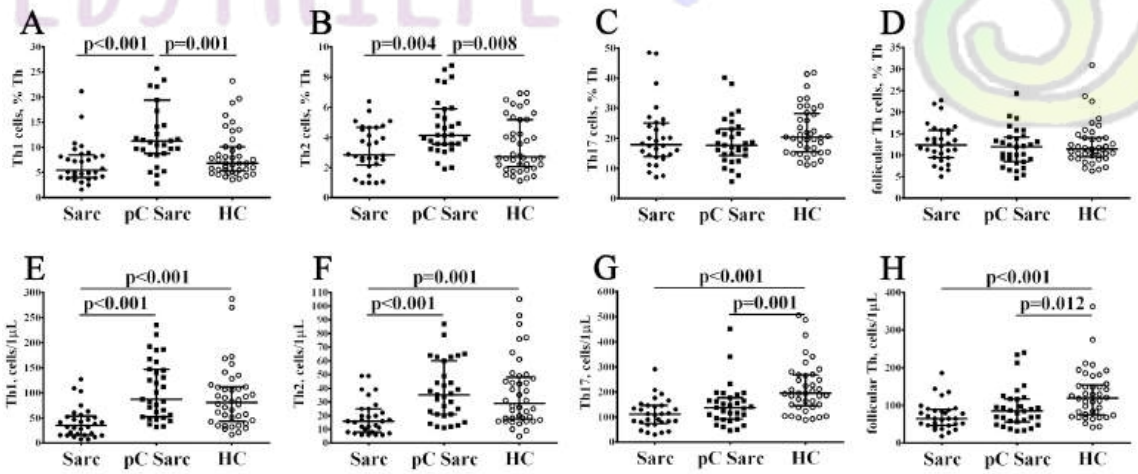


ABBILDUNG 1

Veränderungen der wichtigsten CD3+ T-Zell-Subpopulationen bei Patienten mit Sarkoidose und genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose. Streudiagramme ( ANZEIGE)und Streudiagramme (E–H)Die Tabelle zeigt die prozentualen Anteile und absoluten Zahlen von CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ und regulatorischen T-Zellen (Tregs). Hinweis fürAbbildungen 1-4Schwarze Kreise kennzeichnen Patienten mit Sarkoidose ohne SARS-CoV-2-Infektion (Sarc, n = 30); schwarze Quadrate – genesene COVID-19-Patienten mit Sarkoidose (pC Sarc, n = 31); weiße Kreise – gesunde Kontrollgruppe (HC, n = 40). Jeder Punkt repräsentiert eine einzelne Person, die horizontalen Linien den Median der Verteilung und die Whisker das 25. und 75. Perzentil [Med (Q25; Q75)]. Die statistische Analyse erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test. post hocDunn-Test. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test ermittelt.

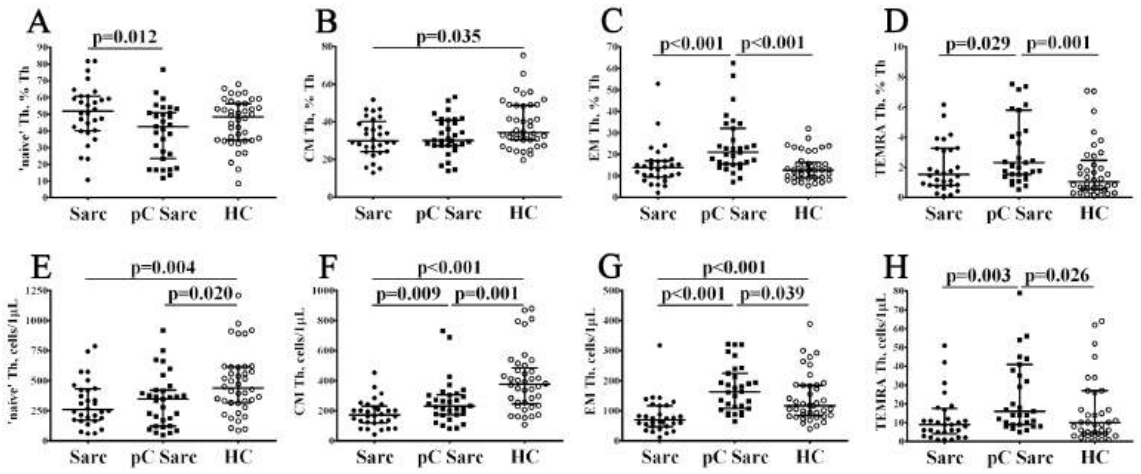


ABBILDUNG 2

Veränderungen der Häufigkeit zirkulierender CD4+ T-Zell-Reifungssubpopulationen bei Patienten mit Sarkoidose und genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose. Streudiagramme (ANZEIGE)und Streudiagramme (E–H)Dargestellt werden die prozentualen Anteile und absoluten Zahlen der „naiven", der zentralen Gedächtnis-, der Effektor-Gedächtnis- und der Effektor-Gedächtnis-Th-Zellen, die CD45RA-Zellen reexprimieren (TEMRA) Th-Zellen.

(38In erster Linie wurde das gesamte konventionelle (nach Ausschluss der Tregs aus unserer durchflusszytometrischen Analyse) CD3+CD4+ Th-Zellkompartiment in 4 funktionelle Subsets kategorisiert, darunter Th1-, Th2-, Th17- und follikuläre Th-Zellen (Tfh) (Ergänzende Abbildung 1Wir fanden ( Abbildung 3;Ergänzende Abbildung 3Die pC-Sarc-Gruppe wies im Vergleich zur Sarc- oder HC-Gruppe einen höheren Anteil an Th1-Zellen auf (11,30 % (8,82; 19,46) vs. 5,48 % (4,03; 8,37) mit p < 0,001 bzw. 6,88 % (5,32; 10,15) mit p = 0,001). Darüber hinaus zeigten pC-Sarc-Patienten signifikant höhere absolute Zahlen an Th1-Zellen als die Sarc-Gruppe (87 Zellen/1ML (52; 147) vs. 35 Zellen/1ML (16; 52), p < 0,001). Bei der Untersuchung der Th2-Zellfrequenzen beobachteten wir einen signifikanten Anstieg sowohl der relativen als auch der absoluten Th2-Zellzahlen in der pC-Sarc-Gruppe im Vergleich zur Sarc-Gruppe (4,15 % (3,55; 5,89) vs. 2,84 % (2,25; 4,65) mit p = 0,004 und 35 Zellen/l).ML (21; 60) vs. 16 Zellen/1ML (8; 25) mit p < 0,001). Wir beobachteten, dass sich der Anteil an Th17- und Tfh-Zellen zwischen den Gruppen zwar nicht signifikant unterschied, die absolute Anzahl an Th17- und Tfh-Zellen jedoch bei Patienten mit Sarkoidose im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verringert war (110 Zellen/1ML (79; 1450 und 137 Zellen/1ML (93; 176) vs. 195 Zellen/1ML (145; 268) mit p < 0,001 bzw. p = 0,001 für Th17 und 65 Zellen/1ML (47; 88) und 85 Zellen/1ML (56; 117) vs. 120 Zellen/1ML (75; 155) mit p < 0,001 bzw. p = 0,012 für follikuläre Th-Zellen). Zusammenfassend deuten unsere Daten auf ein stark verändertes Spektrum peripherer „polarisierter" CD4+ T-Zellen bei pC-Sarkose-Patienten im Vergleich zu Sarkose-Patienten hin.

## 3.4 Ungleichgewicht der „polarisierten" Th-Zell-Subpopulationen innerhalb der CM- und EM-Th-Zellkompartimente bei Patienten mit Sarkoidose und genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose

Um die potenziellen Auswirkungen von COVID-19 auf die CM- und EM-Th-Zellsubpopulationen im peripheren Blut zu beurteilen, analysierten wir die wichtigsten „polarisierten" Th-Subpopulationen innerhalb der CD45RA–CCR7+ und CD45RA–CCR7– Th-Zellen, die im Blut, im Lymphsystem und in sekundären Lymphknoten zirkulieren. Organe oder wandern in entzündete periphere Gewebe (44Primär beobachteten wir einen signifikanten Anstieg der Th1-Zellen innerhalb der CM- und EM-Th-Zellen bei pC-Sarkose-Patienten im Vergleich zu Sarkose-Patienten (11,34 % (9,81; 13,96) vs. 9,52 % (6,67; 11,06) mit p = 0,008 und 35,50 % (27,26; 47,20) vs. 24,44 % (17,91; 33,06) mit p = 0,002 bzw. (Abbildung 4; Ergänzende Abbildung D 4,5Anschließend wurde festgestellt, dass die Th2-Zellen im CM-Kompartiment in der pC Sarc-Gruppe im Vergleich zur Sarc- und HC-Gruppe signifikant erhöht waren (11,38 % (8,96; 14,94) vs. 8,46 % (6,69; 10,79) und 7,21 % (5,37; 9,87) mit p = 0,002 bzw. p < 0,001). Des Weiteren stellten wir fest, dass die Häufigkeit von CM- und EM-Th17-Zellen bei Patienten mit pC-Sarkose im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant reduziert war (32,72 % (26,22; 37,79) vs. 41,21 % (36,01; 47,55) mit p < 0,001 bzw. 38,20 % (22,65; 51,20) vs. 54,79 % (37,18; 61,13) mit p = 0,005). Auch innerhalb der EM-Th-Zellen war der Anteil an Th17-Zellen bei pC-Sarkose im Vergleich zu Sarkose reduziert (38,20 % (22,65; 51,20) vs. 54,87 % (49,18; 62,21) mit p < 0,001). Schließlich war die Häufigkeit von CM CXCR5+ Tfh-Zellen bei pC Sarc-Patienten im Vergleich zu Sarc-Patienten signifikant verringert (32,98 % (28,92; 37,31) vs. 39,66 % (32,48; 4,48) mit p = 0,013).

## 3.5 Die Häufigkeit der Th17-Zellsubtypen unterschied sich bei Patienten mit Sarkoidose und COVID-19 nicht wesentlich. genesende Patienten mit Sarkoidose

Anschließend untersuchten wir die Koexpression von CCR4 und CXCR3, um die Differenzierung von Th17-Zellen weiter zu erforschen, und identifizierten „klassische" Th17-Zellen, „nicht-klassische" Th17.1-Zellen, DN Th17-Zellen und DP Th17-Zellen (50 Zunächst analysierten wir die Häufigkeit von Th17-Zellsubtypen innerhalb der CM- und EM-Th17-Zellen (Tabelle 2;Ergänzende Abbildung 6) und stellten fest, dass die Konzentrationen aller vier Th17-Zelltypen in zwei Patientengruppen mit Sarkoidose ähnlich waren. Beim Vergleich der Häufigkeiten der „klassischen" Th17-Zellen in CM Th17-Zellen stellten wir jedoch fest, dass die Konzentration dieser Zellen in beiden Patientengruppen mit Sarkoidose im Vergleich zu HCs verringert war (Tabelle 2Des Weiteren wurden die Häufigkeiten von CM Th17.1-Zellen untersucht.

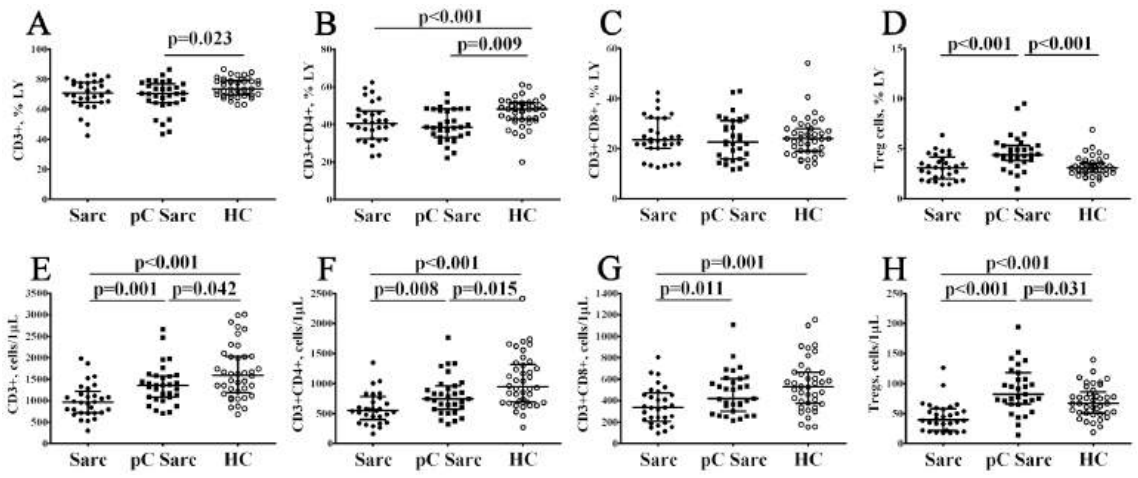


ABBILDUNG 3

Veränderungen der Häufigkeiten von „polarisierten" CD4+ T-Zell-Subpopulationen bei Patienten mit Sarkoidose und genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose. Streudiagramme ( ANZEIGE)und Streudiagramme (E–H)Angabe der prozentualen Anteile und absoluten Zahlen von Th1-Zellen, Th2-Zellen, Th17-Zellen bzw. follikulären Th-Zellen.

Die Werte waren in beiden Patientengruppen mit Sarkoidose im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen verringert. Darüber hinaus war die Anzahl der EM Th17.1-Zellen nur bei Patienten mit pC-Sarkoidose im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen signifikant reduziert. Schließlich wiesen Sarkoidose-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen höhere Werte an CM DP Th17- und EM DP Th17-Zellen auf.

## 3.6 Veränderungen der zentralen und effektorischen follikulären Th-Zell-Subpopulationen bei Patienten mit Sarkoidose und genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose

Die Koexpression der Chemokinrezeptoren CXCR3 und CCR6 wird zur Bestimmung der vier Subtypen follikulärer Th-Zellen herangezogen. einschließlich Tfh1, Tfh17, Tfh2 und „doppelt positiv" oder DP Tfh (53Wir stellten fest, dass die Anteile der Tfh1-, Tfh2- und Tfh17-Zellsubpopulationen zwischen den Patientengruppen mit Sarkoidose in den CM- und EM-Th17-Zellen nicht signifikant unterschiedlich waren (Tabelle 3,Ergänzende Abbildung 7Im Gegensatz dazu waren die Spiegel von CM- und EM-DP-Tfh bei Patienten mit pC-Sarkoidose im Vergleich zu Patienten mit Sarkoidose reduziert. Schließlich zeigten beide Patientengruppen mit Sarkoidose erhöhte Spiegel von CM-Tfh2 und verringerte Häufigkeiten von Tfh17.1 innerhalb der CM-DP-Tfh im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Im Gegensatz dazu waren die Häufigkeiten von Tfh1 innerhalb der EM-CXCR5+CD4+-T-Zellen in beiden Patientengruppen mit Sarkoidose im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant niedriger, während die Tfh2- und Tfh17-Zellen signifikant erhöht waren.Tabelle 3).

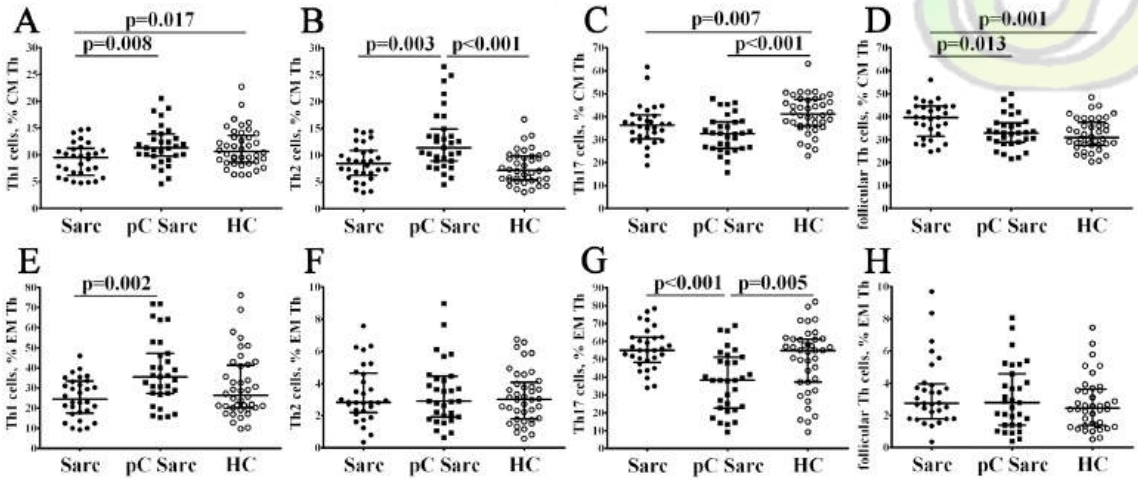


ABBILDUNG 4

Ungleichgewicht der „polarisierten" Th-Zell-Subpopulationen innerhalb der CM- und EM-Th-Zellkompartimente bei Patienten mit Sarkoidose und genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose. Streudiagramme (ANZEIGE)und Streudiagramme (E–H)Die Abbildung zeigt die prozentualen Anteile der zentralen und Effektor-Gedächtnis-Th1-Zellen, der Th2-Zellen, der Th17-Zellen bzw. der follikulären Th-Zellen.

TABELLE 2 Zentrale und Effektor-Gedächtnis-Th17-Zellsubtypen bei Patienten mit Sarkoidose und COVID-19-Genesungspatienten mit Sarkoidose.

| Th17-Teilmenge | Sarkoidose (n = 30) | Sarkoidose nach COVID-19 (n = 31) | Gesunde Kontrolle (n = 40) | Bedeutsam Unterschiede |
|---|---|---|---|---|
| Prozentsatz der Zellen innerhalb der gesamten CM Th17-Subpopulation: | | | | |
| DN Th17 | 11.47 (9,68; 13,76) | 13.47 (9,97; 21,48) | 11,72 (9.12; 15.33) | p1 = 0,081<br>p2 = 0,953<br>p3 = 0,080 |
| 'klassisch' Th17 | 27,33 (19,78; 32,18) | 26.24 (19,95; 30,20) | 19,63 (16,90; 24,29) | p1 = 0,840<br>p2 = 0,002<br>p3 = 0,001 |
| Th17.1 | 42,94 (38,58; 53,45) | 43,74 (34,82; 50,60) | 53,31 (46,80; 60,04) | p1 = 0,471<br>p2 = 0,001<br>p3 < 0,001 |
| DP Th17 | 16,84 (11,97; 18,32) | 11,85 (8.42; 18.00) | 11.17 (8,77; 15,14) | p1 = 0,094<br>p2 = 0,011<br>p3 = 0,880 |
| Prozentsatz der Zellen innerhalb der gesamten EM Th17-Subpopulation: | | | | |
| DN Th17 | 5,39 (3,50; 11,79) | 6,69 (5,49; 9,45) | 5,72 (4,25; 7,50) | p1 = 0,292<br>p2 = 0,877<br>p3 = 0,086 |
| 'klassisch' Th17 | 15.40 (11.57; 23.15) | 19.01 (14,73; 26,93) | 16,92 (12.20; 22.87) | p1 = 0,063<br>p2 = 0,618<br>p3 = 0,151 |
| Th17.1 | 55,27 (48,61; 67,10) | 52,05 (41,95; 63,70) | 61,76 (53,63; 66,75) | p1 = 0,334<br>p2 = 0,138<br>p3 = 0,016 |
| DP Th17 | 18.55 (12,99; 23,30) | 17.52 (10.13; 22.34) | 13.41 (9,93; 19,35) | p1 = 0,594<br>p2 = 0,017<br>p3 = 0,120 |

Hinweis fürTabellen 2,3p1 – Statistische Unterschiede zwischen Patienten mit Sarkoidose und genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose; p2 – Statistische Unterschiede zwischen Patienten mit Sarkoidose und gesunden Kontrollpersonen; p3 – Statistische Unterschiede zwischen genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose und gesunden Kontrollpersonen. Die statistische Analyse erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test. post hocDunn-Test. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test ermittelt.
Die quantitativen Daten (% der Th17-Zellsubsets innerhalb der CM- und EM-CXCR5–CCR6+ Th17-Zellen) werden als Median und Quartilsabstand (Med (Q25; Q75)) dargestellt.

## 4. Diskussion

Unseres Wissens ist diese Studie die erste, die Veränderungen zirkulierender CD4+ T-Zell-Subpopulationen bei genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose beschreibt. Darüber hinaus beobachteten wir signifikante Veränderungen in der Reifung und Polarisierung von CD4+ T-Zellen. COVID-19 scheint nicht nur die T-Zell-Differenzierung im Thymus, sondern auch die Entwicklung von CD4+ T-Zellen in peripheren lymphatischen Organen zu beeinflussen.

CD3+ T-Zell-Subpopulationen spielen die zentrale Rolle in der adaptiven Immunantwort. T-Helferzellen (CD4+ T-Zellen) stimulieren drei Arten der zellulären Effektorimmunität und der humoralen adaptiven Immunität (44Zytotoxische T-Lymphozyten (CD8+ T-Zellen) spielen eine entscheidende Rolle bei der Immunabwehr gegen Infektionen und Krebs durch die direkte Abtötung von Zielzellen und die Produktion von Zytokinen (45Regulatorische T-Zellen (Tregs) unterdrücken alle Arten von Immunreaktionen und erhalten die Toleranz gegenüber körpereigenen Antigenen aufrecht (46Wir stellten fest, dass der Anteil an CD4+ T-Zellen im peripheren Blut von Patienten mit primärer Sarkoidose (pC Sarc) reduziert war (unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung und dem Vorhandensein schützender Antikörper). Im Gegensatz dazu war die Anzahl der CD8+ T-Zellen signifikant erhöht, und wir beobachteten auch einen Anstieg der CD8+ T-Zellen bei pC Sarc-Patienten im Vergleich zu COVID-19-naiven Sarkoidose-Patienten.

(Abbildung 1Obwohl eine CD4+- und CD8+-Lymphopenie bei Patienten mit Sarkoidose dokumentiert wurde, ist sie kein universelles klinisches Kennzeichen der Sarkoidose. Sarkoidose ist ein hochdynamischer Prozess, an dem mehrere Subpopulationen von Immunzellen beteiligt sind (47Angesichts der kompartimentierten Natur der Sarkoidose ist zu beachten, dass periphere T-Zell-Phänotypen die immunologischen Vorgänge im Lungenparenchym oder im lymphatischen Gewebe möglicherweise nicht vollständig widerspiegeln. Zukünftige Untersuchungen sollten Analysen der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) oder des Granulationsgewebes umfassen, um die lokalen Auswirkungen von SARS-CoV-2 auf die pulmonale Immundynamik bei Sarkoidose zu klären.

Nach Antigenaktivierung in sekundären lymphatischen Geweben differenzieren sich im Thymus geteilte CD45RA+CCR7+ 'naive' CD4+ T-Zellen in Effektor- und Gedächtnis-Subtypen (44Gedächtniszellen zeichnen sich durch klonale Expansion und eine gesteigerte Fähigkeit zur Reaktion auf zuvor erkannte Antigene aus. Im peripheren Blut zirkulierende Gedächtniszellen können sich in den sekundären lymphatischen Organen (CD45RA–CCR7+ zentrale Gedächtniszellen) oder in den peripheren Geweben – Effektor-Gedächtniszellen (CD45RA–CCR7– EM-Zellen) – befinden.39Zentrale Gedächtnis-Th-Zellen sind für die langfristige Aufrechterhaltung des immunologischen Gedächtnisses verantwortlich und weisen ein erhöhtes Proliferationspotenzial auf, während EM-Th-Zellen nach Antigen-Erkennung eine schnelle Zytokinproduktion ermöglichen, jedoch nur ein begrenztes Proliferationspotenzial besitzen.

TABELLE 3 Veränderungen der zentralen und Effektor-Gedächtnis-Follikel-Th-Zellsubpopulationen bei Patienten mit Sarkoidose und COVID-19-Genesungspatienten mit Sarkoidose.

| Follikuläre Th-Subgruppe | Sarkoidose (n = 30) | Sarkoidose nach COVID-19 (n = 31) | Gesunde Kontrolle (n = 40) | Bedeutsam Unterschiede |
|---|---|---|---|---|
| Prozentsatz der Zellen innerhalb der gesamten CM-follikulären Th-Subpopulation: | | | | |
| Tfh1 | 28,74 (21,76; 32,64) | 30,59 (24,36; 34,73) | 30,92 (24,67; 36,56) | p1 = 0,237<br>p2 = 0,112<br>p3 = 0,817 |
| Tfh2 | 20.24 (18.02; 23.76) | 23,70 (20,04; 25,78) | 16,96 (14.23; 21.65) | p1 = 0,051<br>p2 = 0,012<br>p3 < 0,001 |
| Tfh17 | 34,54 (31,00; 40,69) | 30,80 (25,77; 40,93) | 33.10 (28,04; 38,77) | p1 = 0,166<br>p2 = 0,208<br>p3 = 0,899 |
| DP Tfh | 15,64 (11,60; 17,75) | 11.45 (9,06; 14,98) | 17,92 (13,81; 22,29) | p1 = 0,002<br>p2 = 0,035<br>p3 < 0,001 |
| % der Zellen innerhalb der gesamten EM-follikulären Th-Subpopulation: | | | | |
| Tfh1 | 57,02 (40,55; 65,54) | 57,93 (50,72; 65,39) | 68,61 (58,02; 73,53) | p1 = 0,436<br>p2 < 0,001<br>p3 = 0,010 |
| Tfh2 | 19.11 (13,64; 23,81) | 20,00 (13,97; 25,71) | 14.10 (9,82; 20,99) | p1 = 0,697<br>p2 = 0,023<br>p3 = 0,010 |
| Tfh17 | 15.27 (9.33; 19.59) | 13,77 (10,48; 18,85) | 8,56 (6,29; 13,66) | p1 = 0,784<br>p2 = 0,006<br>p3 = 0,008 |
| DP Tfh | 10,48 (5.19; 13.81) | 6,59 (4,38; 9,41) | 6,54 (4,52; 11,56) | p1 = 0,019<br>p2 = 0,138<br>p3 = 0,711 |

Die quantitativen Daten (% der Tfh-Zellsubpopulationen innerhalb der CM- und EM-CXCR5+-Tfh-Zellen) werden als Median und Quartilsabstand (Med (Q25; Q75)) dargestellt.

Vermehrungsfähigkeit (48CD45RA–CCR7–TEMRA-Zellen sind die effektivsten Zellen im Blutkreislauf. Sie sind kurzlebig, weisen eine geringe Proliferationsaktivität auf, verlieren die Expression von kostimulatorischen Molekülen und verkürzen ihre Telomere (49Wir beobachteten, dass bei pC-Sarkose-Patienten die Häufigkeit von EM- und TEMRA-CD3+CD4+-Zellen sowohl im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen als auch zu Sarkose-Patienten erhöht war (Abbildung 2;Ergänzende Abbildung 2Der Anteil naiver CD4+ T-Zellen war im Vergleich zu Patienten ohne COVID-19 verringert; ihre absolute Anzahl war ebenfalls niedriger als in der Kontrollgruppe, was auf eine reduzierte Thymusfunktion hindeutet. Dies könnte in direktem Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Infektionen und/oder maligne Erkrankungen stehen, z. B. aufgrund einer verminderten Immunantwort auf neue Antigene, sowie mit einem erhöhten Risiko für Autoimmunität, möglicherweise verbunden mit einer verringerten Anzahl thymusständiger regulatorischer T-Zellen und einer beeinträchtigten Immuntoleranz gegenüber Selbstantigenen. Frühere Studien zeigten, dass Patienten mit Sarkoidose im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant erhöhte Spiegel an Gedächtnis-CD4+CD45R0+ Th-Zellen aufweisen (50), obwohl andere Studien diese Veränderungen im peripheren Blut nicht beobachtet haben (51Unsere Daten zeigten, dass die Häufigkeit von CM- und EM-Th-Zellen in der pC-Sarc-Gruppe im Vergleich zu COVID-19-naiven Patienten mit Sarkoidose höher war, obwohl die Rolle dieser Th-Zell-Subtypen bei der Entwicklung und dem Fortschreiten der Sarkoidose noch unklar ist.

Th1-Zellen spielen die Hauptrolle bei Typ-1-Immunantworten gegen intrazelluläre Krankheitserreger wie Mykobakterien und Viren (52Th2-Zellen sind an Typ-2-Immunantworten auf extrazelluläre Pathogene wie Helminthen und deren Toxine beteiligt. Th17-Zellen stimulieren die Typ-3-Immunantworten auf extrazelluläre Pathogene, darunter einige Bakterien und Pilze. Tfh-Zellen unterstützen B-Zellen bei der Antikörperproduktion und der Affinitätsreifung. Darüber hinaus sind Th1-, Th17- und follikuläre Th-Zellen an der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen beteiligt, während Th2-Zellen allergische Erkrankungen verursachen können.52Die Entwicklung der Sarkoidose wird seit langem mit Th1-Zellen in Verbindung gebracht (53), aber neuere Studien konzentrierten sich auf die Schlüsselrolle des Th1/Th17-Gleichgewichts bei der Granulombildung (54Während einer akuten COVID-19-Erkrankung spielen Th1- und Th17-Zellen auch vielfältige Rollen sowohl bei der Schädigung des Lungengewebes durch Zerstörung infizierter Zellen als auch bei der Gewebereparatur. Die Migration von Th1-Zellen kann durch einen Rückgang des Th1-Anteils im akuten Stadium der Infektion bestätigt werden (55–57Die Effektivität der Th1-Antwort bestimmt den Schweregrad der Erkrankung, und Patienten mit mittelschwerem und leichtem COVID-19 wiesen eine hohe IFN-Frequenz auf.G-produzierende Th1-Zellen (58,59Vermutlich ist ein Anstieg der Th1-Zellen im peripheren Blut bei akutem COVID-19 mit der Einleitung einer antiviralen Immunantwort verbunden. Auch bei chronischer pulmonaler Sarkoidose ist die Typ-1-Immunantwort die vorherrschende (58,60Wir haben bereits gezeigt, dass Patienten mit

Bei chronischer Sarkoidose war die Menge an Th1 im peripheren Blut verringert (61Es herrscht die allgemeine Annahme, dass diese Zellen in die Lunge wandern, um dort Herde chronischer Entzündungen aufrechtzuerhalten, die sich als Granulome darstellen. Tatsächlich wurden erhöhte Th1-Frequenzen in der BALF von Patienten mit pulmonaler Sarkoidose festgestellt (62Bei pulmonaler Sarkoidose können Th1-Zellen daher zum Entzündungsherd wandern, wodurch ihre Konzentration im peripheren Blut abnimmt. Wir stellten jedoch fest, dass nach einer akuten COVID-19-Infektion sowohl der prozentuale Anteil als auch die absolute Anzahl der Th1-Zellen im Vergleich zu COVID-19-naiven Patienten mit Sarkoidose erhöht waren (Abbildung 3Dies könnte auf eine verstärkte Polarisierung von Th1-Zellen in der Peripherie während einer akuten COVID-19-Infektion zurückzuführen sein. Angesichts der ähnlichen Immunantwort kann es außerdem zu einer sogenannten „Immuninterferenz" der Immunantwort aufgrund der Aktivierung der Typ-1-Antwort kommen.

Neben dem Gleichgewicht zwischen Th1- und Th2-Zellen betont die Forschung zur Pathogenese der Sarkoidose die Bedeutung von Th17-Zellen und ihren spezifischen Subpopulationen. In unserer Analyse des Gesamtpools von CM CD4+ T-Zellen, die sekundäre lymphatische Organe kontinuierlich „patrouillieren" können, beobachteten wir bei Patienten mit pC-Sarkoidose im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine Reduktion des prozentualen Anteils an CXCR5–CCR6+ Th17-Zellen.Abbildung 4Darüber hinaus wurden EM CD4+ T-Zellen (die den Blutkreislauf verlassen und in entzündetes Gewebe einwandern) bei Patienten mit pC-Sarkome nicht beobachtet, wahrscheinlich weil diese Zellen spezifisch zu Entzündungsherden wandern. Das Verhalten von Th17-Zellen im peripheren Blut kann komplex sein, da einige Studien darauf hindeuten, dass Gedächtnis-CCR6 + T-Zellen sind in Sarkoidose-Gruppen häufiger anzutreffen (63), wohingegen in einigen Studien die Anzahl der IL-17A-produzierenden Zellen im peripheren Blut gering ist (64Darüber hinaus zeigen sowohl BALF als auch Granulomgewebe eine Zunahme von Th17-Zytokin-produzierenden Zellen (65 Wie bereits erwähnt, ist die Th17-Dynamik bei akutem COVID-19 umstritten (siehe auch ( )).66Bei Patienten, die sich von COVID-19 erholen, können die Th17-Werte über einen längeren Zeitraum erhöht sein (67Ähnliche Ergebnisse wurden in der Studie von Orologas-Stavrou et al. beobachtet, die hohe Th17-Werte mit einer verlängerten proinflammatorischen Reaktion bei diesen Patienten in Verbindung bringen (68Obwohl längere Beobachtungen (mehr als 8 Monate nach der Genesung) keine statistischen Unterschiede in den zirkulierenden Th17-Spiegeln zeigten (69).

Bei der Untersuchung von Th17-Subpopulationen unter CM CD4+ T-Zellen stellten wir einen Anstieg der „klassischen" Th17-Zellen fest, während der Anteil der Th17.1-Zellen in beiden Gruppen im Vergleich zu den Kontrollen abnahm.Tabelle 2Es wurde vermutet, dass DN Th17 und DP Th17 ein frühes Übergangsstadium der Th17-Differenzierung darstellen (70Während „klassische" Th17-Zellen ROR exprimierenGt, sezernieren effektiv hohe Konzentrationen von IL-17 und niedrige Konzentrationen von IFN-G, 'Nicht-klassische Th17.1-Zellen exprimieren T-bet und ROR gemeinsam.Gt und produzieren geringe Mengen an IL-17, aber hohe Mengen an IFN-Gund GM-CSF ( 71,72Sowohl eine Zunahme (51) und eine Abnahme (73) in CD4+CCR6+CXCR3+ Zellen kann im peripheren Blut von Patienten mit chronischer Lungensarkoidose beobachtet werden. „Nicht-klassische" Th17.1-Zellen gelten als die wichtigsten IFN-produzierenden Zellen.G-Produzentenzellen während der Granulombildung (74,75 Erwähnenswert ist, dass in der BALF von Patienten mit Sarkoidose ein Anstieg der Liganden für CXCR3 und CCR6 (z. B. CXCL10 bzw. CCL20) zu beobachten ist (76,77Da diese Rezeptoren auf Th17.1-Zellen vorhanden sind, können wir Es wird angenommen, dass Th17.1-Zellen effektiver entlang des Konzentrationsgradienten wandern und sich an Entzündungsherden ansammeln können. Immunhistochemische Analysen von Sarkoidgranulomen zeigten erhöhte Konzentrationen von Th17.1-Zellen sowohl im Zentrum als auch an der Peripherie der Granulome (51,78), was möglicherweise auf eine Beteiligung von Th17.1 an der Autoimmunentzündung hindeutet. Da Th17.1-Zellen bei Patienten mit Sarkoidose zu den Entzündungsherden wandern, ist die Anzahl der Th17.1-Zellen im peripheren Blut bei akutem COVID-19 verringert (38,55Dieser Rückgang wurde bei CM- und EM-Zellen beobachtet, wahrscheinlich weil diese Zellen zu Entzündungsherden wandern. In einer anderen Studie stieg der Anteil der Th17-Zellen im Blut von COVID-19-Patienten an, während die Th17.1-Werte ähnlich wie in der Kontrollgruppe blieben (56Daher können wir annehmen, dass bei COVID-19-Genesungspatienten mit Sarkoidose ein Rückgang der Th17.1-Zellwerte mit der Migration dieser Zellen in das Lungengewebe zur Aufrechterhaltung der Sarkoidgranulome in Zusammenhang stehen kann. Darüber hinaus wurden Th17.1-Zellen in der BALF von Patienten mit Sarkoidose beobachtet und mit dem Fortschreiten der Erkrankung in Verbindung gebracht (79 Darüber hinaus könnte eine COVID-19-Erkrankung in der Vorgeschichte zur Bildung und Aktivierung autoreaktiver Th17.1-Zellen beitragen und deren Chemotaxis in das Lungengewebe verstärken. Um die Rolle „klassischer" Th17-Zellen und Th17.1-Zellen bei der Progression der Sarkoidose nach einer COVID-19-Erkrankung besser zu verstehen, sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich.

Die Rolle der Tfh-Zellen bei Sarkoidose ist ein relativ neues Forschungsgebiet. Aktuelle Studien zeigen eine erhöhte Präsenz von CXCR5+ CM Th-Zellen bei Personen mit Sarkoidose (Abbildung 4Diese Erkenntnis wird durch Daten von d'Alesandro et al. gestützt, die die erhöhten Konzentrationen von CXCR5+CD45RA– Th-Zellen bei Sarkoidose-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen hervorheben (80Interessanterweise konnten wir keine Veränderungen bei EM-Tfh-Zellen feststellen, die in der Lage waren, den Blutkreislauf zu verlassen und in entzündete periphere Gewebe zu wandern, während andere Untersuchungen einen Anstieg von CXCR3+-Tfh-Zellen in der BALF zeigten (81Darüber hinaus zeigten Studien von d'Alessandro et al. eine erhöhte Expression von CD103 auf Tfh-Zellen im peripheren Blut, in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) und in Gewebeproben aus den Lymphknoten der Brust (82Ly et al. bestätigten erhöhte CD4-Werte. + CXCR5+ T-Zellen in Hautläsionen bei Sarkoidose (83Alle diese Daten beweisen möglicherweise die Theorie der Migration von Tfh-Zellen in entzündliches Gewebe.

Zirkulierende Tfh-Zellen sind vielfältig und umfassen mindestens vier Hauptuntergruppen mit unterschiedlichen Funktionen. Ein Ungleichgewicht zwischen Tfh1-Zellen, die für regulatorische Funktionen und die Einschränkung humoraler Immunantworten verantwortlich sind, und Tfh2- und Tfh17-Zellen, die das Überleben aktivierter „naiver" B-Zellen, deren Differenzierung zu Plasmazellen und die Klassenwechsel-Rekombination unterstützen können, ist mit pathologischen Veränderungen der humoralen Immunität verbunden.84–86Derartige Veränderungen in Tfh-Subpopulationen wurden bei verschiedenen Infektionen und Autoimmunerkrankungen beobachtet (87,88Derzeit befinden sich unter den CM Tfh-Zellen (Tabelle 3Wir beobachteten einen Anstieg der Tfh2-Zellen bei Patienten mit Sarkoidose. Patienten mit einer COVID-19-Anamnese zeigten den signifikantesten Anstieg unter den drei Gruppen, obwohl die Anzahl der DP-Tfh-Zellen in dieser Kohorte am niedrigsten war. Darüber hinaus ergab die Untersuchung von EM-Tfh-Zellen (Tabelle 3Wir stellten in beiden Sarkoidose-Patientengruppen eine Abnahme der Tfh1-Zellen sowie eine Zunahme der Tfh2- und Tfh17-Zellen fest. Vorläufige Untersuchungen deuteten auf einen Anstieg von CM hin.

CXCR3–CCR6– Tfh2-ähnliche Zellen im Blutkreislauf von Patienten mit chronischer Sarkoidose (89In der Arbeit von Zhou et al. wurde ein Anstieg der Tfh2- und Tfh17-Zellen beobachtet, während die Anzahl der Tfh1- und Tfh17.1-Zellen bei Patienten mit Sarkoidose abnahm (90Eine andere Studie zeigte jedoch einen Anstieg von Tfh1 im peripheren Blut und eine Abnahme von Tfh1 und Tfh2 in der BALF von Patienten mit chronischer Sarkoidose (80Es ist möglich, dass das Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Tfh-Zellsubtypen für die Entwicklung von Autoimmunreaktionen verantwortlich sein kann, insbesondere bei Patienten mit einer COVID-19-Vorgeschichte.

Bei Patienten, die sich von COVID-19 erholten, wurde ebenfalls ein Ungleichgewicht der zirkulierenden Tfh-Zellen beobachtet. Insbesondere zeigte sich ein Anstieg der CXCR5+CD45RA– Gedächtnis-T-Zellen bei COVID-19-Genesenen (91Diejenigen, die sich erfolgreich erholt hatten, wiesen im Vergleich zu den Kontrollgruppen erhöhte Werte an Tfh2-, Tfh17- und DP-Tfh-Zellen auf. Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, dass schwere Infektionen mit den höchsten Anteilen an Tfh1-Zellen einhergingen, die mit den Titern neutralisierender Antikörper korrelierten (92Andere Studien stellten einen Anstieg der zirkulierenden Tfh1- und Tfh2-Zellen fest, während die Tfh17-Werte signifikant niedriger waren (93Im Verlauf einer 6- bis 7-monatigen Beobachtung von Patienten, die sich von COVID-19 erholten, normalisierten sich die Tfh1-Zellwerte, während die anfänglich hohen Tfh2-Werte sanken (94 Darüber hinaus deuten einige Studien darauf hin, dass die erhöhte Aktivität von Tfh-Zellen bei Genesenden möglicherweise zu Autoimmun- und allergischen Reaktionen führen könnte, die wiederum Long COVID-19 zur Folge haben könnten (93,95Akute COVID-19-Infektionen und Sarkoidose verändern die Tfh-Immunantwort und können generell einen dramatischen Einfluss auf B-Zellen und die humorale adaptive Immunität haben. Ein verringerter Tfh1-Spiegel im peripheren Blut von Sarkoidose-Patienten und genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose könnte daher auf eine verminderte regulatorische Kontrolle durch B-Zellen und eine gestörte Affinität der gebildeten Antikörper gegenüber einem Antigen hinweisen. Ein gleichzeitiger Anstieg von Tfh2 und Tfh17 könnte hingegen einen Wechsel der Antikörperklasse mit einer gleichzeitigen Störung der Regulation durch Tfh1 kennzeichnen, was zu Autoimmunreaktionen beitragen kann.

## 5. Schlussfolgerungen

Die zugrundeliegenden Mechanismen der Sarkoidoseentwicklung nach einer COVID-19-Erkrankung sind noch nicht vollständig verstanden, und die Forschung zu diesem Thema ist nach wie vor sehr selten. Unsere Daten zeigen, dass Patienten mit Sarkoidose und einer COVID-19-Anamnese ein Ungleichgewicht der T-Zellen aufweisen, das durch Veränderungen regulatorischer T-Zellen und verschiedener Effektor-T-Helferzell-Subtypen, einschließlich der Th1-, Th2-, Th17- und Tfh-Zell-Subtypen, gekennzeichnet ist (zusammengefasst in ...). Ergänzende Abbildung 8, Vulkanplot A). Diese Veränderungen könnten zum klinischen Fortschreiten der chronischen Lungensarkoidose und zur Entwicklung von Fibrose beitragen. Interessanterweise weisen die Dynamiken der Th-Zell-Subpopulationen bei COVID-19 und Sarkoidose eine Reihe von Ähnlichkeiten auf (87,96,97Nach einer COVID-19-Infektion kommt es zu einem Anstieg der Th-Zell-Subpopulationen in der Lunge, wodurch die Granulombildung beginnen kann. Darüber hinaus besteht ein ähnliches Ungleichgewicht bei den Tfh-Zellen, das mit den Veränderungen der adaptiven humoralen Immunantwort einhergeht. Tfh-Zellen und B-Zellen nach einer Coronavirus-Infektion Eine Infektion kann möglicherweise aufgrund eines Toleranzverlusts und der Auslösung von Autoimmunreaktionen die Bildung von Sarkoidosegranulomen im Lungengewebe auslösen. Dies unterstreicht die Bedeutung der Interaktion zwischen B- und T-Zellen in der Pathogenese der Sarkoidose nach einer akuten COVID-19-Erkrankung. Die komplexe Wechselwirkung zwischen Sarkoidose und COVID-19 ist weiterhin unklar, und Langzeitbeobachtungen an genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose sind erforderlich, um unsere Ergebnisse und die Daten aus der Literatur zu untermauern. Insgesamt verdeutlichen die vorliegenden Erkenntnisse die Wichtigkeit einer detaillierten Immunprofilierung bei Sarkoidose, insbesondere nach der COVID-19-Pandemie, um die zugrundeliegenden Mechanismen der Krankheitsmodulation zu verstehen und potenzielle therapeutische Zielstrukturen zu identifizieren.

## 6 Einschränkungen der Studie

Trotz der Bedeutung der Ergebnisse weist diese Studie einige Einschränkungen auf, die bei der Interpretation der Resultate berücksichtigt werden sollten. Die relativ geringe Stichprobengröße kann die statistische Aussagekraft beeinträchtigen und die Übertragbarkeit der Schlussfolgerungen auf eine breitere Patientenpopulation mit Sarkoidose und vorangegangener COVID-19-Infektion einschränken. Darüber hinaus wurde die funktionelle Aktivität der identifizierten T-Zell-Subpopulationen nicht untersucht, was die Interpretation ihrer Rolle in der Pathogenese der Sarkoidose nach COVID-19 erschwert. Mögliche Störfaktoren therapeutischer Interventionen, wie z. B. entzündungshemmende und immunmodulatorische Behandlungen, die von den Patienten angewendet wurden, wurden in der Analyse nicht vollständig berücksichtigt.

Es ist außerdem zu beachten, dass die Auswertung der CD4+ T-Zell-Subpopulationen anhand von peripheren Blutproben erfolgte, welche die Immunaktivität in betroffenen Geweben wie Lunge oder Lymphknoten, wo Granulome entstehen, möglicherweise nicht vollständig widerspiegeln. Für ein umfassenderes Verständnis der Immunpathogenese sind weitere Studien erforderlich, darunter Gewebebiopsien und funktionelle Assays.

Diese Studie nutzte ein Querschnittdesign ohne Zugriff auf Ausgangsproben vor der Infektion oder longitudinale Nachbeobachtungsdaten. Daher lässt sich nicht feststellen, ob die beobachteten immunphänotypischen Veränderungen persistierend, vorübergehend oder bereits vor der Infektion vorhanden sind. Zukünftige prospektive Studien mit serieller Probenentnahme sind erforderlich, um diese Dynamik zu klären.

Das Fehlen einer COVID-19-positiven Kontrollgruppe ohne Sarkoidose schränkt die Möglichkeit ein, die beobachteten T-Zell-Veränderungen spezifisch der Interaktion zwischen SARS-CoV-2 und granulomatöser Entzündung zuzuordnen. Zukünftige Studien mit passenden Post-COVID-Kontrollgruppen ohne Sarkoidose sind daher erforderlich. Darüber hinaus umfassten die Patientengruppen I und II ausschließlich Patienten mit pulmonaler Sarkoidose.

## Datenverfügbarkeitserklärung

Die in der Studie präsentierten Originalbeiträge sind im Artikel enthalten.ZusatzmaterialWeitere Anfragen können an den entsprechenden Autor gerichtet werden.

## Ethikerklärung

Die Studien wurden in Übereinstimmung mit den lokalen Gesetzen und institutionellen Vorgaben durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Forschungsinstituts für Phthisiopulmonologie (Protokoll Nr. 34.2, 19. Januar 2017) und der Ethikkommission des Almazov Nationalen Medizinischen Forschungszentrums (Protokoll Nr. 34.2, 19. Januar 2017) genehmigt.Nr.10-22 vom 3. Oktober 2022). Die Teilnehmer gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie.

## Autorenbeiträge

AS: Untersuchung, Verfassen des Originalentwurfs, Validierung, Projektleitung, Konzeptualisierung, Datenaufbereitung, Methodik, Überarbeitung und Redaktion. IK: Überarbeitung und Redaktion, Formale Analyse, Verfassen des Originalentwurfs, Projektleitung, Datenaufbereitung, Methodik, Konzeptualisierung, Untersuchung. AR: Validierung, Konzeptualisierung, Datenaufbereitung, Methodik, Verfassen des Originalentwurfs, Formale Analyse. TA: Validierung, Methodik, Formale Analyse, Konzeptualisierung, Datenaufbereitung, Verfassen des Originalentwurfs. AG: Formale Analyse, Überarbeitung und Redaktion, Verfassen des Originalentwurfs, Methodik, Datenaufbereitung, Konzeptualisierung, Projektleitung. ZK: Datenaufbereitung, Methodik, Validierung, Formale Analyse, Verfassen des Originalentwurfs. AK: Validierung, Formale Analyse, Methodik, Datenaufbereitung, Verfassen des Originalentwurfs. DK: Ressourcen, Validierung, Visualisierung, Datenkuratierung, Konzeptualisierung, Projektverwaltung, Formale Analyse, Software, Schreiben – Überprüfung & Bearbeitung, Methodik, Untersuchung, Betreuung, Schreiben – Originalentwurf, Finanzierungsbeschaffung.

### Finanzierung

Die Autoren erklären, dass für die Forschung und/oder die Veröffentlichung dieses Artikels finanzielle Unterstützung erhalten wurde. Diese Forschung wurde vom Ministerium für Wissenschaft und Hochschulbildung der Russischen Föderation im Rahmen eines wissenschaftlichen Projekts mit der Vertragsnummer 075-15-2022-1110 finanziell gefördert.

## Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass die Forschung ohne jegliche kommerzielle oder finanzielle Beziehungen durchgeführt wurde, die als potenzieller Interessenkonflikt ausgelegt werden könnten.

## Aussage zur generativen KI

Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung dieses Manuskripts keine generative KI verwendet wurde.

Alle Alternativtexte (Alt-Texte) zu den Abbildungen in diesem Artikel wurden von Frontiers mithilfe künstlicher Intelligenz erstellt. Es wurden angemessene Anstrengungen unternommen, um die Richtigkeit zu gewährleisten; die Autoren haben die Texte nach Möglichkeit überprüft. Sollten Sie dennoch Fehler feststellen, kontaktieren Sie uns bitte.

### Anmerkung des Herausgebers

Alle in diesem Artikel geäußerten Ansichten sind ausschließlich die der Autoren und spiegeln nicht notwendigerweise die Ansichten ihrer jeweiligen Organisationen, des Verlags, der Herausgeber oder der Gutachter wider. Für Produkte, die in diesem Artikel bewertet werden, oder für Aussagen ihrer Hersteller wird vom Verlag weder eine Garantie übernommen noch eine Empfehlung ausgesprochen.

## Zusatzmaterial

Das Begleitmaterial zu diesem Artikel finden Sie online unter: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2025.1614461/full#supplementary-material

ERGÄNZUNGSTABELLE 1
Liste monoklonaler Antikörper zur Immunphänotypisierung der Reifung und der „polarisierten“ CD4+ T-Zell-Subpopulationen im peripheren Blut (CD25, CD4, CD8 wurden von Beckman Coulter, Indianapolis, IN, USA, hergestellt, und CD183, CD185, CD194, CD196, CD3, CD197, CD45RA wurden von BioLegend, Inc., San Diego, CA, USA, hergestellt);

Ergänzende Abbildung 1
Gating- und Analysestrategie für die Immunphänotypisierung von Reifungs- und „polarisierten“ CD4+ T-Zell-Subpopulationen mittels 10-Farben-Durchflusszytometrie;

Ergänzende Abbildung 2
Veränderungen der Häufigkeit zirkulierender CD4+ T-Zell-Reifungssubpopulationen bei Patienten mit Sarkoidose und genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose;

Ergänzende Abbildung 3
Veränderungen der Häufigkeiten von „polarisierten“ CD4+ T-Zell-Subpopulationen bei Patienten mit Sarkoidose und genesenen COVID-19-Patienten mit Sarkoidose;

Ergänzende Abbildung 4
Ungleichgewicht der „polarisierten“ Th-Zell-Subpopulationen innerhalb der zentralen Gedächtnis-Th-Zellkompartimente bei Patienten mit Sarkoidose und bei COVID-19-Genesungspatienten mit Sarkoidose;

Ergänzende Abbildung 5
Ungleichgewicht der „polarisierten“ Th-Zellsubpopulationen innerhalb der Effektor-Gedächtnis-Th-Zellkompartimente bei Patienten mit Sarkoidose und bei COVID-19-Genesungspatienten mit Sarkoidose;

Ergänzende Abbildung 6
Subpopulationen von Gedächtnis-Th17-Zellen bei Patienten mit Sarkoidose und bei COVID-19-Genesungspatienten mit Sarkoidose;

Ergänzende Abbildung 7
Subpopulationen follikulärer Gedächtnis-Th-Zellen bei Patienten mit Sarkoidose und bei COVID-19-Genesungspatienten mit Sarkoidose;

Ergänzende Abbildung 8
Veränderungen der T-Zell-Subpopulationen im peripheren Blut bei Patienten mit Sarkoidose und bei COVID-19-Genesungspatienten mit Sarkoidose.

# Referenzen


1. Melani AS, Simona A, Armati M, d'Alessandro M, Bargagli E. Ein umfassender Überblick über die Diagnose und Überwachung der Sarkoidose für den Pneumologen.Pulm Ther. (2021) 7:309–24. doi: 10.1007/s41030-021-00161-w

2. Vizel AA, Avdeev SN, Vizel I, Shakirova GR, Kudryavtseva EZ, Shaymuratov RI, et al. Ergebnisse der Analyse des Sarkoidose-Registers der Republik Tatarstan. Pulmonologiya. (2024) 34:487–97. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-487-497

3. Starshinova AA, Malkova AM, Basantsova NY, Zinchenko YS, Kudryavtsev IV, Ershov GA, et al. Sarkoidose als Autoimmunerkrankung.Front Immunol. (2019) 10:2933. doi: 10.3389/fimmu.2019.02933

4. Moller DR, Rybicki BA, Hamzeh NY, Montgomery CG, Chen ES, Drake W, et al. Genetische, immunologische und umweltbedingte Grundlagen der Sarkoidose.Ann Am Thorac Soc. (2017) 14:S429–36. doi: 10.1513/AnnalsATS.201707-565OT

5. Valeyre D, Bernaudin JF, Brauner M, Nunes H, Jeny F. Infektiöse Komplikationen der pulmonalen Sarkoidose.J Clin Med. (2024) 13:342. doi: 10.3390/jcm13020342

6. Chen C, Luo N, Dai F, Zhou W, Wu X, Zhang J. Fortschritte in der Pathogenese der Sarkoidose: Auslöser und Progression.Heliyon. (2024) 10:e27612. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27612

7. Calender A, Weichhart T, Valeyre D, Pacheco Y. Aktuelle Erkenntnisse zur Genetik der Sarkoidose: funktionelle und klinische Auswirkungen.J Clin Med. (2020) 9:2633. doi: 10.3390/jcm9082633

8. Rodriguez-Nava G, El Kamari V, Chang H, Egoryan G, Bonilla HF. Neu aufgetretene Sarkoidose bei einem Patienten mit langem COVID.Klinischer Fallbericht (2024) 12:e9186. doi: 10.1002/ ccr3.9186

9. Vij O, Dey M, Morrison K, Kouranloo K. Inzidenz, Management und Prognose einer neu aufgetretenen Sarkoidose nach einer COVID-19-Infektion.Sarkoidose Vask Diffuse Lungenerkrankung. (2024) 41:e2024004. doi: 10.36141/svdld.v41i1.15027

10. Fu L, Yao M, Liu X, Zheng D. Nutzung von Bioinformatik und Systembiologie zur Entdeckung gemeinsamer pathogenetischer Prozesse zwischen Sarkoidose und COVID-19. Gene Rep. (2022) 27:101597. doi: 10.1016/j.genrep.2022.101597

11. Tana C, Cinetto F, Mantini C, Bernardinello N, Tana M, Ricci F, et al. Sarkoidose und COVID-19: an der Schnittstelle zwischen Immunpathologie und klinischer Manifestation.Biomedizin. (2022) 10:2525. doi: 10.3390/biomedicines10102525

12. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Merkmale, Bewertung und Behandlung von Coronavirus (COVID-19). In:StatPearls.StatPearls Publishing, Treasure Island (FL (. 2023).

13. Zuo W, He D, Liang C, Du S, Hua Z, Nie Q, et al. Die Persistenz von SARS-CoV-2 im Gewebe und ihr Zusammenhang mit Long-COVID-Symptomen: eine Querschnitts-Kohortenstudie in China.Lancet Infect Dis. (2024) 24:845–55. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00171-3

14. Hadi YB, Lakhani DA, Naqvi SFZ, Singh S, Kupec JT. Ergebnisse einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose: Eine multizentrische retrospektive Forschungsnetzwerkstudie.Respir Med. (2021) 187:106538. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106538

15. Kudryavtsev I, Rubinstein A, Golovkin A, et al. Dysregulierte Immunantworten bei SARS-CoV-2-infizierten Patienten: Ein umfassender Überblick.Viren. (2022) 14:1082. doi: 10.3390/v14051082

16. Malkova A, Starshinova A, Zinchenko Y, Gavrilova N, Kudryavtsev I, Lapin S, et al. Neue Laborkriterien für die Autoimmunentzündung bei pulmonaler Sarkoidose und Tuberkulose.Klinische Immunologie. (2021) 227:108724. doi: 10.1016/j.clim.2021.108724

17. Chen Z, John Wherry E. T-Zell-Reaktionen bei Patienten mit COVID-19.Nat Rev Immunol. (2020) 20:529–36. doi: 10.1038/s41577-020-0402-6

18. Gil-Etayo FJ, Suàrez-Fernańdez P, Cabrera-Marante O, Arroyo D, Garcinuño S, Naranjo L, et al. Die Reaktion der T-Helferzell-Untergruppe ist ein entscheidender Faktor für das Fortschreiten von COVID-19.Front Cell Infect Microbiol. (2021) 11:624483. doi: 10.3389/fcimb.2021.624483

19. Khadzhieva MB, Kalinina EV, Larin SS, Sviridova DA, Gracheva AS, Chursinova JV, et al. TREC/KREC-Werte bei jungen COVID-19-Patienten.Diagnostik (Basel). (2021) 11:1486. doi: 10.3390/diagnostics11081486

20. Savchenko AA, Tikhonova E, Kudryavtsev I, Kudlay D, Korsunsky I, Beleniuk V, et al. TREC/KREC-Spiegel und T- und B-Lymphozyten-Subpopulationen bei COVID-19-Patienten in verschiedenen Stadien der Erkrankung.Viren. (2022) 14:646. doi: 10.3390/v14030646

21. Rosichini M, Bordoni V, Silvestris DA, Mariotti D, Matusali G, Cardinale A, et al. Eine SARS-CoV-2-Infektion der Thymusdrüse führt zu einem Funktionsverlust, der mit der Schwere der Erkrankung korreliert.J Allergy Clin Immunol. (2023) 151:911–21. doi: 10.1016/j.jaci.2023.01.022

22. Zurochka A, Dobrynina M, Safronova E, Zurochka VA, Zuikova AA, Sarapultsev GP, et al. Veränderungen der T-Zell-Immunität über 6–12 Monate nach einer COVID-19-Infektion bei genesenen Personen: eine Screening-Studie.Russisches Journal für Infektionsimmunologie. (2024) 14:756–68. doi: 10.15789/2220-7619-AIT-17646

23. Kinsella S, Dudakov JA. Wenn der Schaden entstanden ist: Verletzung und Reparatur der Thymusfunktion.Front Immunol. (2020) 11:1745. doi: 10.3389/fimmu.2020.01745

24. Suarez-De-La-Rica A, Serrano P, De-La-Oliva R, Sańchez-Dıáz P, Molinero P, Falces-Romero I, et al. Sekundärinfektionen bei beatmeten Patienten mit COVID-19: Ein übersehenes Problem?Rev Esp Quimioter. (2021) 34:330–6. doi: 10.37201/req/031.2021

25. Biondo C, Ponzo E, Midiri A, Ostone GB, Mancuso G. Die dunkle Seite nosokomialer Infektionen bei kritisch kranken COVID-19-Patienten.Leben (Basel). (2023) 13 (6):1408. doi: 10.3390/life13061408

26. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Untersuchung der Prävalenz von Long COVID und deren Zusammenhang mit der Reaktivierung des Epstein-Barr-Virus.Krankheitserreger. (2021) 10:763. doi: 10.3390/pathogens10060763

27. Rubinstein A, Kudryavtsev I, Malkova A, Mammedova J, Isakov D, Isakova-Sivak I, et al. Sarkoidose-bedingte Autoimmunentzündung bei COVID-19-Rekonvaleszenten.Front Med (Lausanne). (2023) 10:1271198. doi: 10.3389/fmed.2023.1271198

28. Tanaka F, Yoshitani M, Esaki H. (Ein malignes Thymom kombiniert mit Sarkoidose).Kyobu Geka. (1990) 43:823–5.

29. Kurukumbi M, Weir RL, Kalyanam J, Nasim M, Jayam-Trouth A. Seltene Assoziation von Thymom, Myasthenia gravis und Sarkoidose: ein Fallbericht.J Med Case Rep.2008) 2:245. doi: 10.1186/1752-1947-2-245

30. Esendagli D, Koksal D, Emri S. Erholung von Lungen- und Hautläsionen bei Sarkoidose nach Thymektomie.Acta Clin Belg. (2016) 71:441–3. doi: 10.1080/17843286.2016.1152671

31. Hato T, Yamaguchi M, Sugiyama A, et al. Geschlüpftes „Ei" eines Thymoms mit Sarkoidose.World J Surg Oncol. (2019) 17:151. doi: 10.1186/s12957-019-1696-3

32. Garman L, Pelikan RC, Rasmussen A, Lareau CA, Savoy KA, Deshmukh US, et al. Einzelzell-Transkriptomik deutet auf neuartige Immunfehlregulationen von Monozyten und T-Zellen bei Sarkoidose hin.Front Immunol. (2020) 11:567342. doi: 10.3389/fimmu.2020.567342

33. Ramos-Casals M, Brito-Zeroń P, Mariette X. Systemische und organspezifische immunbedingte Manifestationen von COVID-19.Nat Rev Rheumatol. (2021) 17:315–32. doi: 10.1038/s41584-021-00608-z

34. Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernańdez-Molina G. Neuauftreten von Autoimmunerkrankungen nach COVID-19-Diagnose.Zellen. (2021) 10:3592. doi: 10.3390/cells10123592

35. Costabel U, Hunninghake GW, Sarcoidosis Statement Committee, American Thoracic Society, European Respiratory Society und World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. ATS/ERS/WASOG-Stellungnahme zur Sarkoidose.Eur Respir J. (1999) 14:735–7. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d02.x

36. Desai SR, Sivarasan N, Johannson KA, George PM, Culver DA, Devaraj A, et al. Sarcoid Delphi Group. Hochauflösende CT-Phänotypen bei pulmonaler Sarkoidose: eine multinationale Delphi-Konsensusstudie.Lancet Respir Med. (2024) 12:409–18. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00267-9

37.Konsolidierte WHO-Leitlinien zur Tuberkulose: Modul 5: Behandlung der Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen.Genf: Weltgesundheitsorganisation (2022).

38. Golovkin A, Kalinina O, Bezrukikh V, Aquino A, Zaikova E, Karonova T, et al. Ungleichgewichtige Immunantwort von T-Zell- und B-Zell-Subpopulationen bei Patienten mit mittelschwerem und schwerem COVID-19.Viren. (2021) 13:1966. doi: 10.3390/v13101966

39. Sallusto F, Lenig D, Förster R, Lipp M, Lanzavecchia A. Zwei Subsets von Gedächtnis-T-Lymphozyten mit unterschiedlichen Homing-Potenzialen und Effektorfunktionen.Natur. (1999) 401:708–12. doi: 10.1038/44385

40. Maecker HT, McCoy JP, Nussenblatt R. Standardisierung der Immunphänotypisierung für das Humanimmunologieprojekt.Nat Rev Immunol. (2012) 12:191–200. doi: 10.1038/nri3158

41. Finak G, Langweiler M, Jaimes M. Standardisierung der durchflusszytometrischen Immunphänotypisierungsanalyse aus dem humanen Immunphänotypisierungs-Konsortium. Wissenschaftliche Repräsentation (2016) 6:20686. doi: 10.1038/srep20686

42. Brodie T, Brenna E, Sallusto F. OMIP-018: Chemokinrezeptorexpression auf menschlichen T-Helferzellen.Zytometrie A.2013) 83:530–2. doi: 10.1002/cyto.a.22278

43. Cossarizza A, Chang HD, Radbruch A, et al. Richtlinien für die Anwendung der Durchflusszytometrie und Zellsortierung in immunologischen Studien (zweite Auflage).Eur J Immunol. (2019) 49:1457–973. doi: 10.1002/eji.201970107

44. Künzli M, Masopust D. CD4+ T-Zellgedächtnis.Nat Immunol. (2023) 24:903–14. doi: 10.1038/s41590-023-01510-4

45. Koh CH, Lee S, Kwak M, Kim BS, Chung Y. CD8 T-Zell-Subtypen: Heterogenität, Funktionen und therapeutisches Potenzial.Exp Mol Med. (2023) 55:2287–99. doi: 10.1038/s12276-023-01105-x

46. Grover P, Goel PN, Greene MI. Regulatorische T-Zellen: Regulation von Identität und Funktion.Front Immunol. (2021) 12:750542. doi: 10.3389/fimmu.2021.750542

47. Miedema J, Cinetto F, Smed-Sörensen A, Spagnolo P. Die Immunpathogenese der Sarkoidose.J Autoimmun. (2024) 149:103247. doi: 10.1016/j.jaut.2024.103247

48. Geginat J, Sallusto F, Lanzavecchia A. Zytokingetriebene Proliferation und Differenzierung von naiven, zentralen Gedächtnis- und Effektor-Gedächtnis-CD4(+)-T-Zellen des Menschen.J Exp Med. (2001) 194:1711–9. doi: 10.1084/jem.194.12.1711

49. Laphanuwat P, Gomes DCO, Akbar AN. Seneszente T-Zellen: Nützliche und schädliche Rollen.Immunol Rev. (2023) 316:160–75. doi: 10.1111/imr.13206

50. Ding J, Dai J, Cai H, Gao Q, Wen Y. Umfangreiche Störung regulatorischer T-Zellen - Th17-Zellen im Stadium II der pulmonalen Sarkoidose im Gleichgewicht.Int J Med Sci. (2017) 14:1136–42. doi: 10.7150/ijms.18838

51. Ten Berge B, Paats MS, Bergen IM, van den Blink B, Hoogsteden HC, Lambrecht BN, et al. Erhöhte IL-17A-Expression in Granulomen und in zirkulierenden Gedächtnis-T-Zellen bei Sarkoidose.Rheumatol (Oxford). (2012) 51:37–46. doi: 10.1093/rheumatology/ker316

52. Zhu X, Zhu J. CD4 T-Helferzell-Subtypen und damit verbundene immunologische Erkrankungen beim Menschen.Int J Mol Sci. (2020) 21:8011. doi: 10.3390/ijms21218011

53. Moller DR. Zellen und Zytokine, die an der Pathogenese der Sarkoidose beteiligt sind. Sarkoidose Vask Diffuse Lungenerkrankung (1999) 16:24–31.

54. Facco M, Cabrelle A, Teramo A, Olivieri V, Gnoato M, Teolato S, et al. Sarkoidose ist eine Th1/Th17-Multisystemerkrankung.Thorax. (2011) 66:144–50. doi: 10.1136/thx.2010.140319

55. Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio I, Das A, Fish M, Monin L, et al. Eine dynamische COVID-19-Immunsignatur beinhaltet Assoziationen mit einer schlechten Prognose.Nat Med. (2020) 26:1623–35. doi: 10.1038/s41591-020-1038-6

56. Schultheiß C, Paschold L, Simnica D, Mohme M, Willscher E, von Wenserski L, et al. Die Sequenzierung der T- und B-Zellrezeptoren von COVID-19-Patienten der nächsten Generation zeigte Signaturen, die mit dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert sind.Immunität. (2020) 53:442–455.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.024

57. Gutieŕrez-Bautista JF, Rodriguez-Nicolas A, Rosales-Castillo A, et al. Ein negativer klinischer Verlauf bei COVID-19-Patienten geht häufig mit einem erhöhten Anteil undifferenzierter Th-Zellen und einer starken Unterrepräsentation der Th1-Subpopulation einher.Front Immunol. (2020) 11:596553. doi: 10.3389/fimmu.2020.596553

58. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Klinische und immunologische Merkmale der schweren und mittelschweren Coronavirus-Krankheit 2019.J Clin Invest. (2020) 130:2620–9. doi: 10.1172/JCI137244

59. Bacher P, Rosati E, Esser D, et al. Niedrigaffine CD4+ T-Zell-Reaktionen auf SARScoV-2 bei nicht exponierten Personen und Menschen mit schwerem COVID-19.Immunität. (2020) 53:1258–1271.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.016

60. Weeratunga P, Moller DR, Ho LP. Immunmechanismen der Granulombildung bei Sarkoidose und Tuberkulose.J Clin Invest. (2024) 134:e175264. doi: 10.1172/JCI175264

61. Kudryavtsev IV, Lazareva NM, Baranova OP, Serebriakova MK, Ses' TP, Ilkovich MM, et al. Periphere Blut-T-Helferzell-Subpopulationen bei Patienten mit Löfgren-Syndrom und Nicht-Löfgren-Syndrom.Med Immunol (Russland). (2022) 24:573–86. doi: 10.15789/1563-0625-PBT-2468

62. Tsiligianni I, Antoniou KM, Kyriakou D, Tzanakis N, Chrysofakis G, Siafakas NM, et al. Th1/Th2-Zytokinmuster in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit und induziertem Sputum bei Lungensarkoidose.BMC Pulm Med. (2005) 5:8. doi: 10.1186/1471-2466-5-8

63. Ramstein J, Broos CE, Simpson LJ, Ansel KM, Sun SA, Ho ME, et al. IFN-G- Bei Sarkoidose ist die Anzahl der T-Helferzellen vom Typ 17.1 erhöht, und sie sind häufiger anzutreffen als T-Helferzellen vom Typ 1.Am J Respir Crit Care Med. (2016) 193:1281–91. doi: 10.1164/rccm.201507-1499OC

64. Weng Y, Wang H, Lv D, Fu ZM, Yu WJ. Th17- und Treg-Zellspiegel bei Patienten mit Sarkoidose und deren Beziehung zur Krankheitsaktivierung.Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. (2015) 44:154–61. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2015.03.006

65. Miedema JR, Kaiser Y, Broos CE, Wijsenbeek MS, Grunewald J. Th17-Abstammungszellen bei Lungensarkoidose und Löfgren-Syndrom: Freund oder Feind?J Autoimmun. (2018) 87:82–96. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.012

66. Starshinova A, Kudryavtsev I, Rubinstein A, Malkova A, Dovgaluk I, Kudlay D. Tuberkulose und COVID-19 beeinflussen gleichzeitig die Immunantwort der menschlichen Th17-Zellen. Biomedizin. (2023) 11:2123. doi: 10.3390/biomedicines11082123

67. Sańchez-Meneńdez C, De La Calle-Jimeńez O, Mateos E, Vigoń L, Fuertes D, Murciano Antoń MA, et al. Unterschiedliche Polarisierung und Funktionalität von CD4+-T-Helfer-Untergruppen bei Menschen mit Post-COVID-Erkrankung.Front Immunol. (2024) 15:1431411. doi: 10.3389/fimmu.2024.1431411

68. Orologas-Stavrou N, Politou M, Rousakis P, et al. Immunologische Profilierung des peripheren Blutes von Spendern von Rekonvaleszenzplasma zeigt Veränderungen in spezifischen Immun-Subpopulationen selbst 2 Monate nach der SARS-CoV-2-Infektion.Viren. (2020) 13:26. doi: 10.3390/v13010026

69. Kostopoulos IV, Orologas-Stavrou N, Rousakis P, et al. Erholung der angeborenen Immunzellen und persistierende Veränderungen der adaptiven Immunität im peripheren Blut von genesenen Plasmaspendern acht Monate nach der SARS-CoV-2-Infektion. Mikroorganismen. (2021) 9:546. doi: 10.3390/microorganisms9030546

70. Wacleche VS, Goulet JP, Gosselin A, et al. Neue Erkenntnisse über die Heterogenität von Th17-Subsets, die zur Persistenz von HIV-1 während der antiretroviralen Therapie beitragen. Retrovirologie. (2016) 13:59. doi: 10.1186/s12977-016-0293-6

71. Cerboni S, Gehrmann U, Preite S, Mitra S. Zytokinregulierte Th17-Plastizität in der menschlichen Gesundheit und bei Krankheiten.Immunologie. (2021) 163:3–18. doi: 10.1111/imm.13280

72. Van Hamburg JP, Tas SW. Molekulare Mechanismen, die der Heterogenität und den Funktionen der T-Helferzellen 17 bei rheumatoider Arthritis zugrunde liegen.J Autoimmun. (2018) 87:69–81. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.006

73. Zhang H, Jiang D, Zhu L, et al. Ungleichgewichtige Verteilung regulatorischer T-Zellen und Th17.1-Zellen im peripheren Blut und in der BALF von Sarkoidose-Patienten: Zusammenhang mit Krankheitsaktivität und fibrotischer radiographischer Phänotyp.Front Immunol. (2023) 14:1185443. doi: 10.3389/fimmu.2023.1185443

74. Greaves SA, Atif SM, Fontenot AP. Adaptive Immunität bei pulmonaler Sarkoidose und chronischer Berylliumkrankheit.Front Immunol. (2020) 11:474. doi: 10.3389/fimmu.2020.00474

75. Mortaz E, Rezayat F, Amani D, Kiani A, Garssen J, Adcock IM, et al. Die Rolle von T-Helfer 1, T-Helfer 17 und regulatorischen T-Zellen bei der Pathogenese der Sarkoidose.Iran J Allergy Asthma Immunol. (2016) 15:334–9.

76. Agostini C, Cassatella M, Zambello R. Beteiligung des Chemokins IP-10 an granulomatösen Reaktionen bei Sarkoidose.J Immunol. (1998) 161:6413–20. doi: 10.4049/jimmunol.161.11.6413

77. Facco M, Baesso I, Miorin M, Bortoli M, Cabrelle A, Boscaro E, et al. Expression und Rolle der CCR6/CCL20-Chemokinachse bei Lungensarkoidose.J Leukoc Biol. (2007) 82:946–55. doi: 10.1189/jlb.0307133

78. Krausgruber T, Redl A, Barreca D, Doberer K, Romanovskaia D, Dobnikar L, et al. Einzelzell- und räumliche Transkriptomik enthüllen aberrante lymphoide Entwicklungsprogramme, die die Granulombildung antreiben.Immunität. (2023) 56:289–306.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2023.01.014

79. Lepzien R, Nie M, Czarnewski P, Liu S, Yu M, Ravindran A, et al. Dendritische Zellen aus Lunge und Blut von Sarkoidose-Patienten induzieren IFN stärker.G-Produktion von Th1-Zellen im Vergleich zu Monozyten.J Leukoc Biol. (2022) 111:857–66. doi: 10.1002/ JLB.5A0321-162R

80. d'Alessandro M, Bergantini L, Cameli P, Mezzasalma F, Refini RM, Pieroni M, et al. Adaptives Immunsystem bei pulmonaler Sarkoidose - Vergleich peripherer und alveolärer Biomarker.Clin Exp Immunol. (2021) 205:406–16. doi: 10.1111/cei.13635

81. Bauer L, Müller LJ, Volkers SM, Heinrich F, Mashreghi MF, Ruppert C, et al. Follikuläre Helfer-ähnliche T-Zellen in der Lunge heben eine neue Rolle von B-Zellen bei der Sarkoidose hervor. Am J Respir Crit Care Med. (2021) 204:1403–17. doi: 10.1164/rccm.202012-4423OC

82. d'Alessandro M, Gangi S, Cavallaro D, Bergantini L, Mezzasalma F, Cattelan S, et al. CD103 Expression auf regulatorischen und follikulären T-Zellen in Lymphknoten, bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit und peripherem Blut von Sarkoidose-Patienten.Leben (Basel). (2022) 12:762. doi: 10.3390/life12050762

83. Ly NTM, Ueda-Hayakawa I, Nguyen CTH, Okamoto H. Untersuchung des Ungleichgewichts zirkulierender follikulärer Helfer-CD4+-T-Zellen bei Sarkoidose-Patienten.J Dermatol Sci. (2020) 97:216–24. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.02.002

84. Morita R, Schmitt N, Bentebibel SE, Ranganathan R, Bourdery L, Zurawski G, et al. Menschliche CXCR5+CD4+ T-Zellen im Blut sind Gegenstücke von follikulären T-Zellen und enthalten spezifische Subsets, die die Antikörpersekretion unterschiedlich unterstützen.Immunität. (2011) 34:108–21. doi: 10.1016/j.immuni.2010.12.012

85. Schmitt N, Bentebibel SE, Ueno H. Phänotyp und Funktionen von Gedächtnis-Tfh-Zellen im menschlichen Blut.Trends Immunol. (2014) 35:436–42. doi: 10.1016/j.it.2014.06.002

86. Gensous N, Charrier M, Duluc D, Contin-Bordes C, Truchetet ME, Lazaro E, et al. T-follikuläre Helferzellen bei Autoimmunerkrankungen.Front Immunol. (2018) 9:1637. doi: 10.3389/fimmu.2018.01637

87. Qi J, Liu C, Bai Z, Li X, Yao G. T-Follikelhelferzellen und T-Follikelregulatorzellen bei Autoimmunerkrankungen.Front Immunol. (2023) 14:1178792. doi: 10.3389/fimmu.2023.1178792

88. Rubinstein A, Kudryavtsev I, Arsentieva N, Korobova ZR, Isakov D, Totolian AA. CXCR3-exprimierende T-Zellen bei Infektionen und Autoimmunität.Front Biosci (Landmark Ed). (2024) 29:301. doi: 10.31083/j.fbl2908301

89. Kudryavtsev I, Serebriakova M, Starshinova A, et al. Ungleichgewicht in B-Zell- und T-Follikelhelferzell-Subpopulationen bei pulmonaler Sarkoidose.Wissenschaftliche Repräsentation (2020) 10:1059. doi: 10.1038/s41598-020-57741-0

90. Zhou ER, Arce S. Schlüsselakteure und Biomarker des adaptiven Immunsystems in der Pathogenese der Sarkoidose.Int J Mol Sci. (2020) 21:7398. doi: 10.3390/ijms21197398

91. Kudryavtsev IV, Arsentieva NA, Batsunov OK, Korobova ZR, Khamitova IV, Isakov DV, et al. Veränderungen der B-Zell- und follikulären T-Helferzell-Subpopulationen bei Patienten mit akutem COVID-19 und COVID-19-Genesenen.Aktuelle Probleme der Molekularbiologie (2021) 44:194–205. doi: 10.3390/cimb44010014

92. Zhang J, Wu Q, Liu Z, Wang Q, Wu J, Hu Y, et al. Spike-spezifische zirkulierende T-Follikelhelferzellen und kreuzneutralisierende Antikörperreaktionen bei COVID-19-Genesenen.Nat Microbiol. (2021) 6:51–8. doi: 10.1038/s41564-020-00824-5

93. Gong F, Dai Y, Zheng T, Cheng L, Zhao D, Wang H, et al. Periphere CD4+ T-Zell-Subpopulationen und Antikörperantwort bei COVID-19-Genesenen.J Clin Invest. (2020) 130:6588–99. doi: 10.1172/JCI141054

94. Govender M, Hopkins FR, Göransson R, Svanberg C, Shankar EM, Hjorth M, et al. T-Zell-Störungen bestehen nach einer Hospitalisierung wegen COVID-19 mindestens 6 Monate lang fort.Front Immunol. (2022) 13:931039. doi: 10.3389/fimmu.2022.931039

95. Moller DR. Immunopathogenese der Sarkoidose und die Rolle der T-Zellen.J Clin Invest. (2017) 127:3496–506. doi: 10.1172/JCI89904

96. Tahaghoghi-Hajghorbani S, Zafari P, Masoumi E, Rajabinejad M, Jafari-Shakib R, Hasani B, Rafiei A. Die Rolle dysregulierter Immunreaktionen in der Pathogenese von COVID-19.Virus Res. (2020) 290:198197. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198197

97. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. Die 3 Haupttypen der angeborenen und adaptiven zellvermittelten Effektorimmunität.J Allergy Clin Immunol. (2015) 135:626–35. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001

# Glossar

| | |
|---|---|
| ACE2 | Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| BALF | bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit |
| CCL17 | C–C-Motiv-Chemokinligand 17 |
| CCL18 | C–C-Motiv-Chemokinligand 18 |
| CCL22 | C–C-Motiv-Chemokinligand 22 |
| CM | Zentralspeicher |
| COVID 19 | Coronavirus Krankheit 2019 |
| CT | Computertomographie |
| CXCL10 | CXC-Motiv-Chemokinligand 10 |
| DN | doppelte Verneinung |
| DP | doppelt positiv |
| DPP4 | Dipeptidylpeptidase 4 |
| EM | Effektorspeicher |
| GATA3 | GATA-Bindungsprotein 3 |
| GM-CSF | Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor |
| HC | gesunde Kontrollen |
| IFNg | Interferon-gamma |
| IL | Interleukin |
| IL4R | Interleukin-4-Rezeptor |
| LCR | lang klinisch genesen |
| MBT | Mycobacterium tuberculosis |
| MDC | Makrophagen-abgeleitetes Chemokin |
| PBMC | mononukleäre Zellen des peripheren Blutes |
| pC Sarc | COVID-19-Genesungspatienten mit Sarkoidose |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |
| RORGT | RAR-verwandter Orphan-Rezeptor gamma |
| Sarkasmus | COVID-19-naive Patienten mit Sarkoidose |
| SARS-CoV-2 | Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2 |
| SCR | kurzfristig klinisch genesen |
| TARC | Thymus und aktivierungsreguliertes Chemokin |
| T-Wette | T-Box wird in T-Zellen exprimiert |
| TEMRA | Effektor-Gedächtniszellen, die CD45RA erneut exprimieren |
| Tfh | follikuläre Th-Zellen |
| TGFB | Transformierender WachstumsfaktorB |
| Th | T-Helferzelle |
| TREC | T-Zell-Rekombinations-Exzisionskreis |
| Tregs | regulatorische T-Zellen |
| tSNE | t-verteilte stochastische Nachbareinbettung |

SARKOIDOSE SELBSTHILFE