

Neue Erkenntnisse zur Entstehung von Sarkoidose

05.10.2023



(Wien, 05-10-2023) Sarkoidose ist eine entzündliche Erkrankung, bei der Immunzellen Gewebeknötchen in verschiedenen Organen bilden, was die Organfunktion drastisch beeinträchtigen kann. Nun hat ein Forschungsteam der MedUni Wien rund um Thomas Weichhart vom Zentrum für Pathobiochemie und Genetik ein Tiermodell entwickelt, das die Entstehung der Erkrankung im Herzen nachbildet und zur Erforschung der Sarkoidose beitragen kann. Erste Ergebnisse deuten auf bedeutende Rollen bestimmter Proteine und Immunzellen bei der Entwicklung von Sarkoidose hin. Die Erkenntnisse dieser Studien wurden in Science Translational Medicine und im Journal of the American Heart Association veröffentlicht.

In der Sarkoidose bilden sich Granulome, knötchenförmige Immunzellansammlungen, die in fast jedem Organ auftreten können. Die Krankheit beginnt vermutlich mit einer krankhaften Ausbreitung von Makrophagen (Fresszellen) und danach kommen weitere Immunzellen hinzu, die zum vollständigen Krankheitsbild beitragen. Am häufigsten ist die Lunge betroffen, jedoch ist oft auch das Herz von den Knötchen befallen, und das schränkt die Herzfunktion teilweise drastisch ein. Die Krankheit ist ursächlich nicht heilbar, weil es an In vivo-Modellen fehlte, die die Krankheit zuverlässig nachbilden und in denen man neue Therapiemöglichkeiten ausprobieren kann.

Die Forschungsgruppe um Thomas Weichhart vom Zentrum für Pathobiochemie und Genetik der MedUni Wien konnte schon vor einigen Jahren ein Modell für die Lungensarkoidose entwickeln. Jedoch gab es bis jetzt kein Tiermodell, das die Sarkoidose im Herzen nachbildet. Gerade die Herzsarkoidose ist aber häufig sehr schlecht diagnostizier- und therapierbar, weshalb ein Modell dringend benötigt wurde.



[Clarice Lim und Thomas Weichhart](#)

Tiermodell stellt Herzsarkoidose in all ihren Einzelheiten dar

„Wir haben nun entdeckt, dass die dauerhafte Anschaltung des Proteins mTORC1 direkt in Makrophagen ausreicht, um spontan Granulome im Herz zu entwickeln“, erklärt Clarice Lim, Postdoc an der MedUni Wien und Erstautorin einer der Studien. mTORC1 ist ein zentraler Sensor der Zellen, der Nahrungs- und Energieverfügbarkeit misst und dahingehend den Zellstoffwechsel reguliert, welcher wiederum die Immunantwort stark beeinflusst. Die Aktivierung von mTOR führt zur unkontrollierten Zellvermehrung der Makrophagen und der Rekrutierung von anderen Immunzellen sowie Fibroblasten, die schließlich zur Fibrose im Herzen führen.

Gemeinsam mit Kolleg:innen von der St George's University of London und dem Zentrum für Biomedizinische Forschung der MedUni Wien zeigte sich, dass das Modell die menschliche Erkrankung in all ihren Einzelheiten nachstellt. Damit kann erstmals die Entstehung der Erkrankung genauer erforscht werden. Vor allem aber können vorhandene Medikamente sofort getestet werden, ob sie einen therapeutischen Nutzen haben, die dann sehr schnell in die Klinik gelangen könnten. Die Forscher:innen konnten in der Studie in dieser Hinsicht schon zeigen, dass Everolimus, ein bereits zugelassenes Medikament, einen therapeutischen Nutzen in der Herzsarkoidose haben könnte.

Vielversprechende Ergebnisse zeigen sich in diesem Modell aber auch, wenn man andere Immunzellen therapeutisch blockiert. Gemeinsam mit Kolleg:innen von der Vanderbilt University School of Medicine in Texas konnte die Gruppe um Thomas Weichhart zeigen, dass CD8+ T-Zellen zur einer besonders ausgeprägten chronischen Sarkoidose beitragen. Clarice Lim, die auch an dieser Studie federführend beteiligt war, erzählt: „Wir fanden heraus, dass die Blockade des Proteins Src homolog-2 domain-containing phosphatase 2 (SHP2) in unserem Modell interessanterweise nur in ca. 50% der Tiere einen therapeutischen Nutzen hatte, in den anderen aber nicht.“ Weitere Analysen zeigten dann, dass der schützende Effekt nur eintrat, wenn aktives SHP2 in CD8+ T-Zellen in den Lungenknötchen zu finden war. Diese T-Zellen schütteten das Zytokin Interferon-gamma aus, welches dafür sorgte, dass weitere Makrophagen und Fibroblasten angelockt wurden, und somit zu einem Fortschreiten der Krankheit führten.

Diese Ergebnisse konnten danach auch bei Patient:innen mit Lungensarkoidose nachgewiesen werden. Gerade chronische Patient:innen mit fortschreitender Sarkoidose im Endstadium wiesen ebenfalls diese SHP2-positiven CD8+ T-Zellen auf, die viel Interferon-gamma produzierten. Eine ex-vivo Blockade von SHP2 in diesen CD8-Zellen konnte die Produktion von Interferon-gamma blockieren. Deshalb deutet diese Studie darauf hin, dass die Blockade von SHP2 als therapeutische Maßnahme gerade bei schweren chronischen Fällen gegen menschliche Krankheiten eingesetzt werden könnte.

Publikationen:

Science Translational Medicine

SHP2 promotes sarcoidosis severity by inhibiting SKP2-targeted ubiquitination of TBET in CD8+ T cells

Sherly Celada, Clarice X Lim, Alexandre F Carisey, Scott A Ochsner, Carlos F Arce Deza, Praveen Rexie, Fernando Poli De Frias, Rafael Cardenas-Castillo, Francesca Polverino, Markus Hengstschläger, Konstantin Tsoyi, Neil J McKenna, Farrah Kheradmand, Thomas Weichhart, Ivan O Rosas, Luc Van Kaer, Lindsay J Celada

Science Translational Medicine, 2023 Sep 13;15(713):eade2581

<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ade2581>

Journal of the American Heart Association

A mTORC1-dependent mouse model for cardiac sarcoidosis

Carlos Bueno-Beti, Clarice X Lim, Alexandros Protonotarios, Petra Lujza Szabo, Joseph Westaby, Mario Mazic, Mary N. Sheppard, Elijah Behr, Ouafa Hamza, Attila Kiss, Bruno K Podesser, Markus Hengstschläger, Thomas Weichhart#, Angeliki Asimaki#

Journal of the American Heart Association, 2023 Sep 26:e030478.

<https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030478>

© 2023 Medizinische Universität Wien