Considering molecular pharmacology for sarcoidosis treatment

We read with interest the Position Paper by Athol U Wells and colleagues concerning the paradigm shift in corticosteroid therapy for sarcoidosis.[1] The search for specific targets, such as those concerning the mTOR pathway, has become widespread over the past decade, resulting in the successful use of mTOR inhibitors in sarcoidosis treatment. Similar efforts to improve understanding of the precise mechanisms by which steroids act in sarcoidosis should be made with regard to steroid responsiveness, despite it being an older treatment that has been used pragmatically for over 70 years.

For instance, Th1 and Th17 cells have long been considered pivotal in the development of sarcoidosis, whereas the interplay between M2 macrophages and Th17.1 cells has recently received particular attention, particularly in relation to the maintenance of chronic sarcoid granulomas.[2] It has been clearly shown that a subset of Th17.1 cells expresses P-gp170/MDR1 on its cell membrane. These MDR1^{+} Th17.1 cells are considered proinflammatory and have been identified in inflammatory Crohn's disease lesions.[3] Human MDR1^{+} Th17.1 cells are resistant to glucocorticoid-induced suppression of T cells.[3] MDR1/P-gp170 is an ATP-dependent transporter belonging to subfamily B of the ABC transporter family (ABCB1). In this context, human P-gp170 has been shown to be an efflux transporter of steroids, such as dexamethasone, thereby affecting steroid concentration in target cells when used for therapeutic purposes.[4] Therefore, the potential role of P-gp170 in sarcoidosis granulomas and the ways in which this can be modulated could be a focus for further research.

Another area of research concerning corticosteroids and sarcoidosis granulomas involves the local activation of steroids by enzymes such as 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. The expression of this enzyme is potently increased at sites of inflammation, so the alteration of its role in resistant granulomas is worth investigating.[5] In this Correspondence, we have limited our discussion to a few examples concerning cells and cellular mechanisms that might be involved in the response to, or lack of response to, corticosteroids in sarcoidosis. Resistance to corticosteroids, whether total or partial, is observed in some patients with sarcoidosis and deserves attention, since the efficacy and safety to efficacy ratio of this treatment are unfavourable for these individuals.

Another important issue to consider is the impact on pharmacology of using an additional drug alongside the initial steroid prescription, which could be the case with hydroxychloroquine added to steroids, since both are ligands of P-gp170/MDR1 and might competitively inhibit steroid efflux. This point should be addressed when considering an initial corticosteroid prescription in order to speed up the response to corticosteroid-sparing agents. Although the minimal use of corticosteroids is welcome, it is still important that the understanding of how they work—or how they fail to work—is improved. The same need for improved understanding applies to all drugs that have previously been used long term, as well as newly prescribed drugs. Therefore, alongside the welcome recommendations from Wells and colleagues,[1] incorporating a chapter on molecular pharmacology into the sarcoidosis treatment strategy should also be considered.

FJ declares honoraria for presentations by Boerhinger Ingelheim. DV declares honoraria for presentations by Boerhinger Ingelheim. J-FB declares no competing interests.

*Jean-François Bernaudin, Florence Jeny, Dominique Valeyre
jf.bernaudin-univ@orange.fr

INSERM Unit 1272 Hypoxia and Lung, Sorbonne Paris Nord University, 93000 Bobigny, France (J-FB, FJ, DV); Faculty of Medicine, Sorbonne University, Paris, France (J-FB); Department of Pneumology, Avicenne Hospital, Bobigny, France (FJ); Department of Pneumology, Saint Joseph's Hospital, Paris, France (DV)

1 Wells AU, Lower EE, Baughman RP, et al. A paradigm shift in corticosteroid therapy for sarcoidosis: a World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders Position Paper, endorsed by the Americas Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Lancet Respir Med* 2025; published online Nov 6. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00338-8.

2 Zhao Y, Zhang X, Dong L, et al. The interplay between M2-like macrophages and Th17.1 cells promotes the progression of early-stage sarcoidosis. *Cell Commun Signal* 2025; **24:** 1.

3 Ramesh R, Kozhaya L, McKevitt K, et al. Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids. *J Exp Med* 2014; **211:** 89–104.

4 Ueda K, Okamura N, Hirai M, et al. Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone. *J Biol Chem* 1992; **267:** 24248–52.

5 Fenton C, Martin C, Jones R, et al. Local steroid activation is a critical mediator of the anti-inflammatory actions of therapeutic glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2021; **80:** 250–60.

Published **Online** January 22, 2026 https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00467-9

If you would like to respond to an article published in ***The Lancet Respiratory Medicine***, please submit your correspondence online at: https://www.editorialmanager.com/THELANCETRM

Überlegungen zur molekularen Pharmakologie bei der Behandlung der Sarkoidose

Mit Interesse haben wir das Positionspapier von Athol U. Wells und Kollegen über den Paradigmenwechsel in der Kortikosteroidtherapie bei Sarkoidose gelesen.1

Die Suche nach spezifischen Zielstrukturen, wie beispielsweise solchen, die den mTOR-Signalweg betreffen, hat sich im letzten Jahrzehnt weit verbreitet und führte zum erfolgreichen Einsatz von mTOR-Hemmern bei der Behandlung der Sarkoidose. Ähnliche Anstrengungen zur Verbesserung des Verständnisses der genauen Mechanismen, über die Steroide bei der Sarkoidose wirken, sollten im Hinblick auf die Steroidreaktivität unternommen werden, obwohl es sich um eine ältere Behandlungsmethode handelt, die seit über 70 Jahren pragmatisch angewendet wird.

So gelten beispielsweise Th1- und Th17-Zellen seit langem als entscheidend für die Entstehung der Sarkoidose, während das Zusammenspiel zwischen M2-Makrophagen und Th17.1-Zellen hat in jüngster Zeit besondere Beachtung gefunden, insbesondere im Zusammenhang mit der Aufrechterhaltung chronischer Sarkoid-Granulome. 2

Es wurde eindeutig nachgewiesen, dass eine Untergruppe von Th17.1-Zellen P-gp170/MDR1 auf ihrer Zellmembran exprimiert. Diese MDR1+-Th17.1-Zellen gelten als proinflammatorisch und wurden in entzündlichen Läsionen bei Morbus Crohn nachgewiesen. 3

Menschliche MDR1+-Th17.1-Zellen sind resistent gegen die durch Glukokortikoide induzierte Suppression von T-Zellen. 3 MDR1/P-gp170 ist ein ATP-abhängiger Transporter, der zur Unterfamilie B der ABC-Transporter-Familie (ABCB1) gehört. In diesem Zusammenhang hat sich gezeigt, dass humanes www.thelancet.com/respiratory, Band 14, April 2026 P-gp170 als Effluxtransporter für Steroide wie Dexamethason fungiert und dadurch die Steroidkonzentration in Zielzellen beeinflusst, wenn diese zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden.4

Daher könnte die potenzielle Rolle von P-gp170 in Sarkoidose-Granulomen und die Möglichkeiten, diese zu modulieren, ein Schwerpunkt für weitere Forschung sein.

Ein weiterer Forschungsbereich im Zusammenhang mit Kortikosteroiden und Sarkoidose-Granulomen betrifft die lokale Aktivierung von Steroiden durch Enzyme wie die 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1. Die Expression dieses Enzyms ist an Entzündungsherden stark erhöht, sodass die Veränderung seiner Rolle in resistenten Granulomen eine Untersuchung wert ist.5 In diesem Brief haben wir unsere Erörterung auf einige Beispiele beschränkt, die Zellen und zelluläre Mechanismen betreffen, die möglicherweise an der Reaktion auf oder dem Ausbleiben einer Reaktion auf Kortikosteroide bei Sarkoidose beteiligt sind.

Eine Resistenz gegenüber Kortikosteroiden, sei sie vollständig oder teilweise, wird bei einigen Patienten mit Sarkoidose beobachtet und verdient Beachtung, da das Verhältnis von Wirksamkeit und Sicherheit bei dieser Behandlung für diese Personen ungünstig ist.

Ein weiterer wichtiger zu berücksichtigender Aspekt ist der pharmakologische Einfluss der Verwendung eines zusätzlichen Medikaments neben der ursprünglichen Steroidverschreibung, was bei der Zugabe von Hydroxychloroquin zu Steroiden der Fall sein könnte, da beide Liganden von P-gp170/MDR1 sind und den Steroidausfluss kompetitiv hemmen könnten. Dieser Punkt sollte bei der Erwägung einer erstmaligen Kortikosteroid-Verschreibung berücksichtigt werden, um das Ansprechen auf kortikosteroidsparende Wirkstoffe zu beschleunigen. Obwohl der minimale Einsatz von Kortikosteroiden zu begrüßen ist, ist es dennoch wichtig, das Verständnis dafür zu verbessern, wie sie wirken – oder warum sie nicht wirken. Der gleiche Bedarf an einem besseren Verständnis gilt sowohl für alle Medikamente, die zuvor langfristig eingesetzt wurden, als auch für neu verschriebene Medikamente. Daher sollte neben den begrüßenswerten Empfehlungen von Wells und Kollegen[1] auch die Aufnahme eines Kapitels zur molekularen Pharmakologie in die Behandlungsstrategie für Sarkoidose in Betracht gezogen werden.