

Study identifies 28 gene mutations linked with sarcoidosis risk

Higher genetically predicted BMI, inflammatory protein levels also associated

by [Marisa Wexler, MS](#) | April 29, 2025

More than two dozen mutations that seem to increase the risk of developing [sarcoidosis](#) were identified in a new study.

Notably, 17 of the 28 mutations hadn't been linked to the inflammatory disease.

Higher genetically predicted body mass index (BMI) and higher levels of several proteins involved in inflammation are also significantly linked to a higher sarcoidosis risk. BMI is a ratio of height and weight that's used as proxy of body fat. The study, "[GWAS identifies genetic loci, lifestyle factors and circulating biomarkers that are risk factors for sarcoidosis](#)," was published in *Nature Communications*.

Sarcoidosis is an inflammatory disorder marked by abnormal clumps of immune cells called granulomas. The [causes of sarcoidosis](#) aren't fully understood, but the disease often runs in families, which suggests genetics likely play a role.

Scientists have had limited success identifying specific mutations associated with sarcoidosis risk, leading an international team of researchers to conduct a genome-wide association study (GWAS) meta-analysis. GWAS involves looking at all the genetic variants present in a large group of people with and without a given disease. If some variants are significantly more common among the people with the disease, it suggests they may predispose them toward developing it.

Gene mutations and sarcoidosis risk

The meta-analysis was based on data from four large-scale studies that included 9,755 people with sarcoidosis and more than 1.5 million without it. About three-quarters of the sarcoidosis patients were of European descent, while the rest were African Americans.

Results showed 28 different mutations were significantly linked with a higher sarcoidosis risk. Eleven mutations have been previously linked to the disease, but the remaining 17 hadn't. When restricted by ancestry, there were 24 sarcoidosis-associated mutations among patients with European ancestry and three mutations for African-Americans.

"Gene prioritization revealed the largest effect size of the lead variant near *C1orf141-LR23R* gene and the high potential deleterious impact of the lead variants near *CCDC88* and *TYK2* genes, suggesting a substantial impact of these genes on disease susceptibility," wrote the researchers, who noted that many of the identified genes play roles in coordinating inflammation, which makes sense given that sarcoidosis is marked by dysregulated inflammation.

Still, the researchers emphasized that GWAS can only identify associations and more studies are needed to explore what role these mutations may play in developing sarcoidosis.

After the GWAS, the researchers conducted a Mendelian randomization (MR), an analysis that uses genetic information to identify potential cause and effect relationships between an exposure — in this case, modifiable factors, inflammatory markers, and circulating proteins — and an outcome, that is, developing sarcoidosis. If people who carry more variants associated with any of these traits have sarcoidosis then it can be inferred that the traits themselves may affect disease risk.

The researchers looked at genetic markers linked to two measures of body fat, BMI and waist-to-hip ratio, and four lifestyle factors — starting smoking, alcohol and coffee consumption, and moderate to vigorous physical activity.

The MR results suggested that higher genetically predicted BMI was significantly associated with a higher risk of sarcoidosis. Previous research had suggested a link between obesity and sarcoidosis risk, and the current data “reinforce the notion that excessive body weight may escalate sarcoidosis risk,” wrote the researchers. who said their MR analysis was based mainly on GWAS data from people of European descent, so the results may not apply in other populations.

Further MR analyses showed that the levels of the inflammatory marker interleukin-23 receptor and eight circulating proteins, many also involved in inflammation, were significantly associated with sarcoidosis risk.

These inflammatory markers might be useful as targets for treating sarcoidosis treatment, said the researchers said, who emphasized that further studies will be necessary.

Unlizenzierte Übersetzung für unsere Nutzenden

Studie identifiziert 28 Genmutationen, die mit Sarkoidose-Risiko verbunden sind

Höherer genetisch vorhergesagter BMI, Entzündungsproteinspiegel ebenfalls assoziiert

von Marisa Wexler, MS | 29. April 2025

In einer neuen Studie wurden mehr als zwei Dutzend Mutationen identifiziert, die das Risiko für die Entwicklung von Sarkoidose zu erhöhen scheinen.

Bemerkenswert ist, dass 17 der 28 Mutationen bisher nicht mit der entzündlichen Krankheit in Verbindung gebracht worden waren.

Ein höherer genetisch vorhergesagter Body-Mass-Index (BMI) und höhere Werte verschiedener an Entzündungen beteiligter Proteine stehen ebenfalls in signifikantem Zusammenhang mit einem höheren Sarkoidoserisiko. Der BMI ist ein Verhältnis von Körpergröße und Gewicht, das stellvertretend für das Körperfett verwendet wird. Die Studie mit dem Titel „GWAS identifiziert genetische Loci, Lebensstilfaktoren und zirkulierende Biomarker, die Risikofaktoren für Sarkoidose sind“ wurde in Nature Communications veröffentlicht.

Sarkoidose ist eine entzündliche Erkrankung, die durch abnorme Klumpen von Immunzellen, so genannte Granulome, gekennzeichnet ist. Die Ursachen der Sarkoidose sind noch nicht vollständig geklärt, aber die Krankheit tritt häufig in Familien auf ([Anmerkung der SSH: das ist noch zu beweisen](#)), was darauf schließen lässt, dass die Genetik wahrscheinlich eine Rolle spielt.

Wissenschaftler hatten bisher nur begrenzten Erfolg bei der Identifizierung spezifischer Mutationen, die mit dem Sarkoidoserisiko in Verbindung gebracht werden, was ein internationales Forscherteam dazu veranlasste, eine Meta-Analyse der genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) durchzuführen. Bei GWAS werden alle genetischen Varianten untersucht, die in einer großen Gruppe von Menschen mit und ohne eine bestimmte Krankheit vorhanden sind. Wenn einige Varianten bei Menschen mit der Krankheit signifikant häufiger vorkommen, deutet dies darauf hin, dass sie sie für die Entwicklung der Krankheit prädisponieren könnten.

Genmutationen und Sarkoidose-Risiko

Die Meta-Analyse basierte auf Daten aus vier groß angelegten Studien, an denen 9 755 Menschen mit Sarkoidose und mehr als 1,5 Millionen ohne Sarkoidose teilnahmen. Etwa drei Viertel der Sarkoidosepatienten waren europäischer Abstammung, der Rest waren Afroamerikaner.

Die Ergebnisse zeigten, dass 28 verschiedene Mutationen signifikant mit einem höheren Sarkoidoserisiko verbunden waren. Elf Mutationen waren bereits zuvor mit der Krankheit in Verbindung gebracht worden, die restlichen 17 jedoch nicht. Bei einer Einschränkung nach Abstammung fanden sich 24 Sarkoidose-assoziierte Mutationen bei Patienten mit europäischer Abstammung und drei Mutationen bei Afroamerikanern.

„Die Priorisierung der Gene ergab die größte Effektgröße der Leitvariante in der Nähe des C1orf141-LR23R-Gens und die hohe potenziell schädliche Auswirkung der Leitvarianten in der Nähe der CCDC88- und TYK2-Gene, was auf eine erhebliche Auswirkung dieser Gene auf die Krankheitsanfälligkeit hindeutet“, schrieben die Forscher, die anmerkten, dass viele der identifizierten Gene eine Rolle bei der Koordinierung von Entzündungen spielen, was angesichts der Tatsache, dass die Sarkoidose durch dysregulierte Entzündungen gekennzeichnet ist, Sinn macht.

Die Forscher betonten jedoch, dass GWAS nur Assoziationen aufzeigen können und dass weitere Studien erforderlich sind, um zu untersuchen, welche Rolle diese Mutationen bei der Entwicklung von Sarkoidose spielen könnten.

Nach der GWAS führten die Forscher eine Mendelsche Randomisierung (MR) durch, eine Analyse, bei der genetische Informationen verwendet werden, um potenzielle Ursache-Wirkungs-Beziehungen zwischen einer Exposition - in diesem Fall veränderbare Faktoren, Entzündungsmarker und zirkulierende Proteine - und einem Ergebnis, d. h. der Entwicklung von Sarkoidose, zu ermitteln. Wenn Menschen, die mehr mit einem dieser Merkmale assoziierte Varianten in sich tragen, an Sarkoidose erkranken, kann daraus gefolgert werden, dass die Merkmale selbst das Krankheitsrisiko beeinflussen können.

Die Forscher untersuchten genetische Marker, die mit zwei Messgrößen für das Körperfett, dem BMI und dem Verhältnis von Taille zu Hüfte, sowie mit vier Lebensstilfaktoren - Beginn des Rauchens, Alkohol- und Kaffeekonsum sowie mäßige bis starke körperliche Aktivität - in Verbindung stehen.

Die Ergebnisse der MR-Studie legen nahe, dass ein höherer genetisch vorhergesagter BMI signifikant mit einem höheren Sarkoidoserisiko verbunden ist. Frühere Forschungsarbeiten hatten einen Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und Sarkoidoserisiko nahegelegt, und die aktuellen Daten „verstärken die Vorstellung, dass übermäßiges Körpergewicht das Sarkoidoserisiko erhöhen kann“, schrieben die Forscher, die darauf hinwiesen, dass ihre MR-Analyse hauptsächlich auf GWAS-Daten von Menschen europäischer Abstammung basierte, so dass die Ergebnisse möglicherweise nicht für andere Bevölkerungsgruppen gelten.

Weitere MR-Analysen zeigten, dass die Werte des Entzündungsmarkers Interleukin-23-Rezeptor und acht zirkulierende Proteine, von denen viele ebenfalls an Entzündungen beteiligt sind, signifikant mit dem Sarkoidoserisiko verbunden waren.

Diese Entzündungsmarker könnten als Ziele für die Behandlung der Sarkoidose nützlich sein, sagten die Forscher, die betonten, dass weitere Studien erforderlich sind.