

Einzelzell-Sequenzierung von Granulomen eröffnet neue Therapieansätze für Sarkoidose

Sarkoidose nennt sich eine entzündliche Systemerkrankung, die durch eine überschießende Immunreaktion und Ansammlungen von Immunzellen im Gewebe – sogenannte Granulome – gekennzeichnet ist. Erstmals gelang es nun Wissenschaftler:innen am CeMM, der Medizinischen Universität Wien und dem Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases, Granulome in der Haut detailgenau zu charakterisieren. Die Ergebnisse bringen zahlreiche Erkenntnisse über Zusammensetzung, Aufbau und Signalwege des Granuloms, die Hinweise für neue Therapieansätze liefern. Die Studie wurde im Fachjournal *Immunity* veröffentlicht.

(Wien, 6. Februar 2023). Granulomatöse Erkrankungen wie die Sarkoidose stellen Ärzt:innen und Forscher:innen vor große Herausforderungen. Dabei handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung mit einer überschießenden Immunreaktion, deren Auslöser unbekannt ist. Es bilden sich sogenannte Granulome, knötchenförmige Zellansammlungen, die am häufigsten in der Lunge auftreten, direkt gefolgt von der Haut. Auch jedes andere Organ kann betroffen sein. Von 100.000 Menschen erkranken weltweit je nach Region zwischen 1 und 35,5 Menschen an Sarkoidose. Bei 50% der Betroffenen kommt es innerhalb von 2 Jahren zu einer spontanen Rückbildung, bei zirka 20% zu einem chronischen Verlauf.

„Die Sarkoidose der Haut kann in sehr unterschiedlichen Farben und Formen auftreten. In der Haut sehen wir Granulome beispielsweise als juckende Knoten im Bereich alter Tattoos oder Narben, nach Eingriffen mit Fillern, oder als violette Verfärbung an der Nasenspitze und Wangen, auch als Lupus Pernio bekannt. Gerade im Gesicht können sie einen enormen Leidensdruck bedeuten“, so Co-Studienautorin Anna Redl, PhD-Studentin bei Projektleiter Georg Stary, Assoziierter Professor an der MedUni Wien sowie CeMM Adjunct Principal Investigator. Dieser ergänzt: „Gesundheitlich problematisch wird es vor allem dann, wenn Granulome sich im Körper ausbreiten, in Organen entstehen und dort Probleme verursachen, die bis zu einem Versagen des betroffenen Organs führen können.“

Gemeinsam mit der Forschungsgruppe von CeMM Principal Investigator Christoph Bock, auch MedUni Wien Professor und Co-Studienleiter, gelang es mittels Einzelzell-Sequenzierung und Methoden zur räumlichen Analyse von Gewebeprobe, erstmals ein detailliertes Bild von Aufbau, Struktur und Bestandteilen von Granulomen zu erstellen.

Aufbau: Makrophagen, T-Zellen, Fibroblasten

Christoph Bock erklärt: „In Granulomen finden wir diverse Bausteine unseres Immunsystems, die allerdings durcheinandergeraten sind. Die Zellen kommunizieren miteinander, aber sie verstehen sich nicht mehr – die Signalwege funktionieren nicht. So entstehen die Granulome. Immer mehr Zellen sammeln sich an, aktivieren sich gegenseitig und führen zu einer Entzündung, für die es keinen sinnvollen biologischen Grund gibt“.

Für ihre Studie analysierten die Erstautoren Thomas Krausgruber und Daniele Barreca, Wissenschaftler in Bocks Forschungsgruppe, gemeinsam mit Anna Redl die Gewebeproben von 12 Patient:innen mit Sarkoidose und verglichen dabei die Granulome mit gesund erscheinender Haut. Mittels Einzelzell-Sequenzierung konnten die Wissenschaftler:innen die Details der Granulome charakterisieren. Thomas Krausgruber erklärt: „Wir sehen, dass Granulome hauptsächlich aus Makrophagen bestehen, Fresszellen, die im menschlichen Körper vorwiegend zur Abwehr von unerwünschten Viren, Bakterien und Toxinen dienen. Zudem finden sich T-Zellen, besonders häufig des Subtyps Th1 und Th17, die im Zusammenhang mit Entzündungsprozessen stehen. Rund um die Makrophagen und T-Zellen sehen wir Fibroblasten. Sie spielen eine wichtige Rolle beim Umbau von Bindegewebe und geben dem Granulom seine Form.“

Georg Stary ergänzt: „Wir gehen davon aus, dass die Fibroblasten rundherum Kollagen umbauen, damit das Granulom wachsen kann, aber gleichzeitig innerhalb dieser Struktur festsitzen.“ Generell zeigt die Studie, dass die Granulome der Haut ein sehr ähnliches Bild wie auch in anderen Körperregionen, beispielsweise der Lunge, aufweisen. Daher kann deren Charakterisierung in der Haut auch Anhaltspunkte für die Behandlung der Sarkoidose in anderen Organen bzw. andere Granulom-assoziierte Erkrankungen liefern.

Gewebsenzym als Ziel für potenziellen neuen Therapieansatz

Einen wichtigen Hinweis liefert das Protein MMP12, das vor allem beim Umbau von Gewebe von Bedeutung ist. Dieses erwies sich in Makrophagen stärker exprimiert als gewöhnlich, Thomas Krausgruber erklärt: „Dieses Enzym scheint für die Formierung von Granulomen eine bedeutende Rolle zu spielen. Erste in-vivo Versuche am Mausmodell haben bereits gezeigt, dass ein Inhibieren von MMP12 Schwellungen zurückgehen lässt. Dies sehen wir als wichtigen Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Therapien, aber auch andere Ergebnisse unserer Analysen zeigen Potenzial für eine klinische Testung“. Einfach entfernen lassen sich Granulome im Körper nicht, da sie verstreut auftreten.

Derzeit werden Sarkoidose-Patient:innen mit Cortisonpräparaten wie systematische Glukokortikoide behandelt, die über einen langen Zeitraum und in hoher Dosierung gegeben werden müssen, auch die Rückfallrate ist hoch. Neue, zielgerichtete Therapien, auch auf Basis der neuen Erkenntnisse dieser Studie, sollen hier Verbesserung schaffen.

Fotos im Anhang:

Bild 1: Immunfluoreszenz Färbung von einer Hautbiopsie mit kutaner Sarkoidose. Es zeigen sich Ansammlungen von Makrophagen (rot angefärbt) und vereinzelt T-Zellen (in weiß angefärbt). Makrophagen und T-Zellen werden von Fibroblasten (in grün gefärbt) ummantelt, welche die Struktur zusammenhält. Jeder dunkelblaue Punkt stellt einen Gefäßkern und somit eine Zelle dar. © Anna Redl

Bild 2: Die Studienautor:innen v.r.n.l. Georg Stary, Anna Redl, Thomas Krausgruber und Christoph Bock, © Laura Alvarez, CeMM

Die Studie „Single-cell and spatial transcriptomics identify aberrant developmental programs driving granuloma formation“ erschien am 6. Februar im Fachjournal *Immunology*, doi: 10.1016/j.immuni.2023.01.014

Autor:innen: Thomas Krausgruber*, Anna Redl*, Daniele Barreca*, Konstantin Doberer, Daria Romanovskaia, Lina Dobnikar, Maria Guarini, Luisa Unterluggauer, Lisa Kleissl, Denise Atzmüller, Carolina Mayerhofer, Aglaja Kopf, Simona Saluzzo, Clarice X. Lim, Praveen Rexie, Thomas Weichhart, Christoph Bock**, Georg Stary**;

*geteilte Erstautorenschaft

**geteilte Studienleitung

Förderung: Die Studie wurde finanziert mit Unterstützung des Wiener Wissenschafts-, Forschungs- und Technologiefonds (WWTF), Grant-Nummer WWTF LS18-058.

Georg Stary ist Dermatovenerologe mit direktem Patientenkontakt und erforscht organspezifische immunologische Prozesse. Er ist assoziierter Professor an der Universitätsklinik für Dermatologie der Medizinischen Universität Wien, Adjunct Principal Investigator am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der ÖAW sowie Co-Direktor des Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases. Starys Forschung konzentriert sich auf verschiedene Aspekte von Wirt-Pathogen-Interaktionen, den Beitrag gewebeansässiger Leukozyten zu physiologischen und pathologischen Immunreaktionen sowie seltene Hauterkrankungen.

Christoph Bock leitet seit 2012 eine Forschungsgruppe am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW) und ist seit 2021 Professor für Medizinische Informatik an der Medizinischen Universität Wien. Vor seiner Zeit in Wien war Christoph Bock Postdoc am Broad Institute of MIT and Harvard und der Harvard University (2008-2011) sowie Dissertant am Max-Planck-Institut für Informatik (2004-2008). Er ist außerdem wissenschaftlicher Koordinator der Biomedical Sequencing Facility von CeMM und MedUni Wien, „Key Researcher“ am Ludwig-Boltzmann-Institut für Seltene und Undiagnostizierte Erkrankungen (LBI-RUD), Fellow des European Lab for Learning and Intelligent Systems (ELLIS) und gewähltes Mitglied der Jungen Akademie der ÖAW. Er erhielt wichtige Forschungspreise, unter anderem die Otto-Hahn-Medaille der Max-Planck-Gesellschaft (2009), einen ERC Starting Grant (2016-2021), einen ERC Consolidator Grant (2021-2026), den Overton-Preis der International Society for Computational Biology (2017) und den Erwin-Schrödinger-Preis der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (2022). Er war seit 2019 jedes Jahr auf der Liste der „Highly Cited Researchers“ von Clarivate Analytics (ISI Web of Science).

Das **CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften** ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter wissenschaftlicher Leitung von Giulio Superti-Furga. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen

und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise, um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen, sowie seltene Erkrankungen. Das Forschungsgebäude des Institutes befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien.

www.cemm.at

Die **Medizinische Universität Wien** ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit mehr als 6.000 Mitarbeiter:innen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 13 medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Die Medizinische Universität Wien besitzt mit dem Josephinum auch ein medizinhistorisches Museum. www.meduniwien.ac.at

Das **Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD)** wurde von der Ludwig Boltzmann Gesellschaft im April 2016 zusammen mit dem CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, der Medizinischen Universität Wien und der St. Anna Kinderkrebsforschung gegründet. Die drei Partnerinstitutionen stellen, gemeinsam mit dem CeMM – Vienna Center for Rare and Undiagnosed Diseases die wichtigsten Kooperationspartner des LBI-RUD dar. Das Ziel des LBI-RUD ist es, unter Einbeziehung der Expertise seiner Partnerorganisationen ein koordiniertes Forschungsprogramm zu etablieren, das neben den wissenschaftlichen auch gesellschaftliche, ethische und ökonomische Gesichtspunkte seltener Erkrankungen einbezieht und berücksichtigt. rud.lbg.ac.at/

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

Anna Schwendinger

Head of PR & Communications

CeMM

Forschungszentrum für Molekulare Medizin
der Österreichischen Akademie der Wissenschaften
Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3
1090 Wien, Austria
Telefon +43-1/40160-70 092
Fax +43-1/40160-970 000
aschwendinger@cemm.oeaw.ac.at
www.cemm.at