LS18-058 - Systems medicine analysis of sarcoidosis by targeting mTOR in a co-clinical trial in patients and mice

Zusammenfassung

Sarkoidose ist eine chronische Erkrankung unbekannter Ursache, die verschiedene Organe betrifft und bisher keine gezielten Therapien hat. Der mTOR-Signalweg, ein wichtiger Regulator des Zellstoffwechsels in Immunzellen, ist in Granulom-assoziierten Zellen stark hochreguliert.

In unserem WWTF-geförderten Gemeinschaftsprojekt haben wir die molekulare Struktur von Granulomen mit neuen Techniken analysiert und festgestellt, dass Makrophagen, T-Zellen und Fibroblasten die Krankheit antreiben. In einem Sarkoidose-Mausmodell konnten wir zeigen, dass die Blockierung der Matrix-Metalloproteinase 12 Symptome lindert.

Darüber hinaus behandelten wir in einer klinischen Studie Patient mit hartnäckiger Hautsarkoidose mit dem mTOR-Hemmer Sirolimus. Die Behandlung zeigte bei 70 % der Teilnehmer positive Effekte, oft mit langfristiger Verbesserung der Symptome. Ein von uns entwickeltes ex-vivo-Modell mit Patientenmakrophagen ermöglicht künftige Studien mit dieser Patientengruppe.

Durch die Verbindung einer klinischen Studie mit einem einzigartigen Mausmodell und Technologien wie der Einzelzell- und räumlichen RNA-Sequenzierung konnte dieses Projekt zielgerichtete Forschung mit den Bedürfnissen von Sarkoidose-Patienten verknüpfen, mTOR⊠Hemmung als sichere und wirksame Therapie bestätigen und neue Zielstrukturen für zukünftige klinische Studien validieren.

Wissenschaftliche Disziplinen:
Immunology (50%) | Bioinformatics (30%) | Dermatology (20%)

Keywords:
sarcoidosis, granuloma formation, mTOR, macrophages, n-of-1 clinical trial

---

Principal Investigator:	Georg Stary
Institution:	Medical University of Vienna
Co-Principal Investigator(s):	Thomas Weichhart (Medical University of Vienna) Thomas Krausgruber (Austrian Academy of Sciences - CeMM Research Center for Molecular Medicine)

Status: Abgeschlossen (01.04.2019 - 31.03.2023)
GrantID: 10.47379/LS18058

Weiterführende Links zu den beteiligten Personen und zum Projekt finden Sie unter
https://www.wwtf.at/funding/programmes/ls/LS18-058/