

Sarkoidozės genetiniai ir imuniniai determinantai

Danielius Serapinas, Marius Šukys

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: sarkoidozė, genai, imuninė sistema.

Santrauka. Sarkoidozė yra heterogeniška uždegimo liga, kurios etiologija neaiški. Ji gali paveikti visus žmogaus organus, tačiau beveik visada randama pokyčių krūtinės ąstoje. Liga gali prasidėti staiga ūmine eiga ir praeiti negydoma ar būti lėtinės eigos, kuriai reikės ilgalaikio gydymo. Kadangi liga kliniškai pasireiškia gana įvairiai, tai leidžia manyti, kad sarkoidozę lemia ne vienas skirtingas veiksnys. Vis dėlto ligai būdingas imuninis atsakas, lemiantis granuliomų formavimąsi, rodo, kad ir skirtingai pasireiškianti liga turi tų pačių savybių. Jau yra nustatyta genų, susijusių su sarkoidozės atsiradimu, taip pat pastebėta, kad skirtingos genų variacijos lemia skirtingą ligos raišką. Ankstesniais tyrimais buvo nustatyta, kad su sarkoidoze yra susiję HLA genai, o jų rezultatai atsikartojo keliuose kohortiniuose tyrimuose. Aukštos specializacijos centrai jau rado, kaip panaudoti šiuos atradimus siekiant geresnės ligos kontrolės. Svarbu, kad šiuo aspektu ateityje būtų toliau plėtojami tyrimai šiuo aspektu, ypač siekiant išsiaiškinti genų ir aplinkos bei genų tarpusavio sąveikas, kurios gali turėti įtakos sarkoidozės klinikai.

ĮVADAS

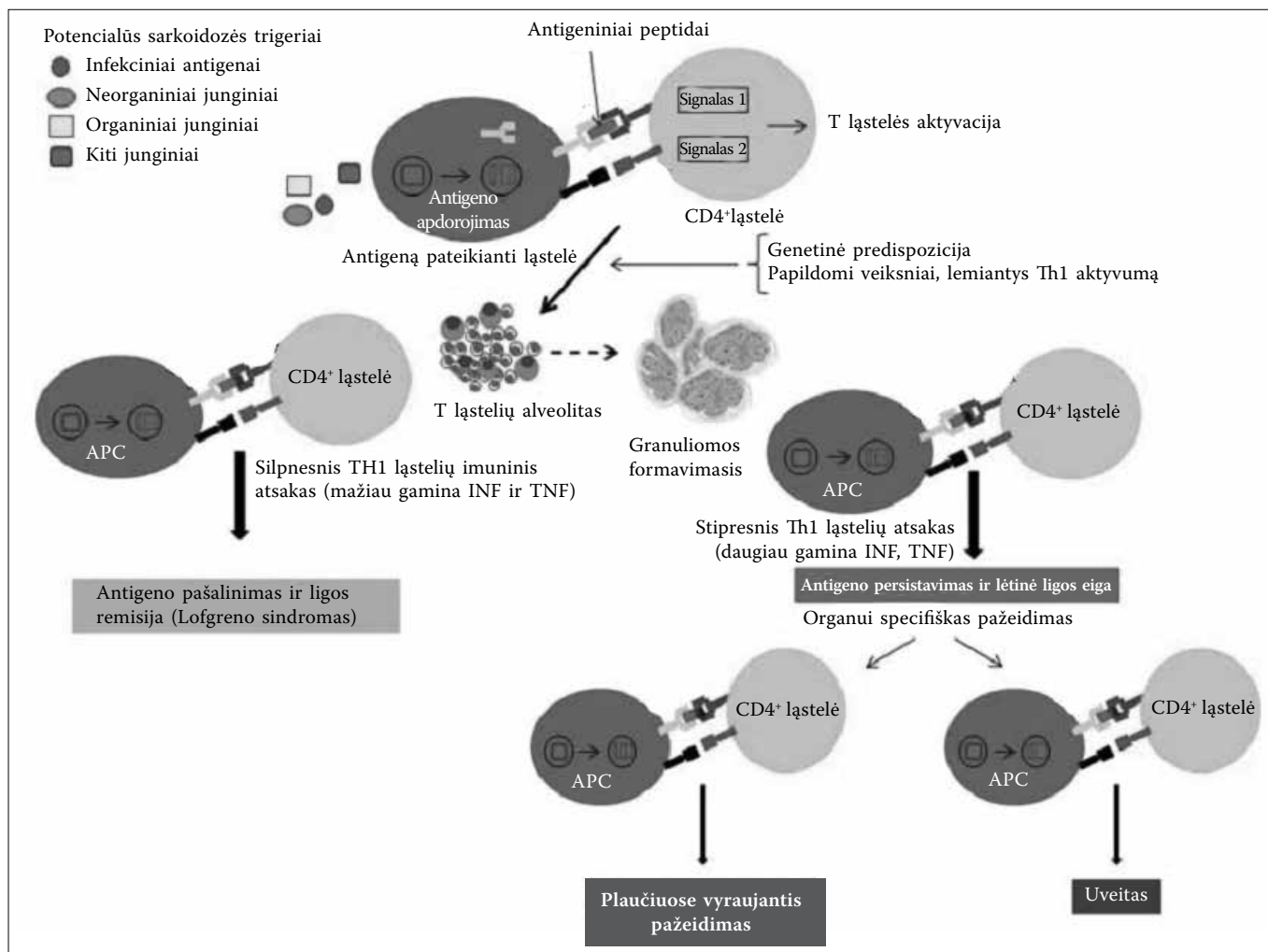
Sarkoidozė – tai nežinomos kilmės lėtinė uždegimo liga, kuri pasireiškia granuliomų be kazeozinės nekrozės formavimuisi paveiktuose organuose. Iš pradžių sarkoidozė laikyta odos liga, bet dabar žinoma, kad ji gali paveikti bet kurį organą, o plaučių pažeidimas nustatomas visada. Manoma, kad esminis patofiziologinis mechanizmas – tai nenormalus imuninis atsakas į aplinkos ar mikroorganizmų antigenus esant genetinei predispozicijai. Sarkoidozė gali pasireikšti gerybine besimptomė eiga ar sunkia, kai pažeisti organai praranda savo funkcijas. Staiga prasidėjęs karščiavimas, abipusė plaučių vartų limfadenopatija ir mazginė eritema su kulkšnies sąnario uždegimu ar be jo leidžia prognozuoti palankesnę ligos eigą.

Genų svarbą ligai vystytis rodo tai, jog tarp monozigotinių dvynių ligos konkordantiškumas dažnesnis nei tarp dizigotinių; 5–16 proc. pacientų turi sergančių šeimos narių; yra esminių ligos raiškos ir klinikinių ypatybių skirtumų tarp geografinių zonų ir rasių. Sarkoidozę lemia ne vienas genas ar imuninio atsako defektas. Egzistuoja daugybė genų, kurių pavienių įtaka yra gana maža, ir tik keli genai, kurių įtaka yra ženkli. Genai galimai lemia ligos eigą ir prognozę.

Paprastai genetinės sarkoidozės studijos remiasi kandidatinio geno atvejo ir kontrolės tyrimais. Kandidatinis genas yra nustatomas remiantis esamomis biologinėmis hipotezėmis ir tada tiriamas jo pasireiškimas ligonių ir sveikų asmenų grupėse. Tačiau, jei neaišku, kokie pagrindiniai defektai lemia ligą, minėtas tyrimo metodas genetinės ligos prigimties gali neatskleisti. Vis dėlto šiuo metodu yra atrasta nemažai sąsajų, daugiausia su aleliais, esančiais HLA regione.

HLA I KLASĖS ANTIGENŲ SVARBA

Paprastai studijose, kuriose tiriamas HLA (žmogaus leukocitų antigenas) genų ryšys su sarkoidoze, daugiausia dėmesio skiriama I klasės HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Šių studijų rezultatai labai varijuoja ir net yra priešaringi – priklauso nuo to, kokia kohorta ar etninė populiacija yra tiriama. Tačiau HLA-B7 ir B8 visada rodo didesnę ligos riziką. Tęsiant tyrimus pastebėta, kad HLA-B8/DR3 yra unikalus kaukaziečių haplotipas. Tai gali reikšti, kad I klasės HLA genų ryšys su sarkoidoze gali būti nulemtas genų sankibos su II klasės tipais nepusiausvyrumo (t. y. genų



Pav. Sarkoidozės patogenezė

Sarkoidozės išsivystymą daugiausia lemia Th1 ląstelių imuninis atsakas. Th1 ląstelės suaktyvėja po antigeno pateikimo iš makrofagų ar dendritinių ląstelių. Prieš tai antigenas endosomose ar lizosomose yra suvirškinamas iki mažesnių fragmentų, o šie pernešami ant MHC molekulių (pagrindinio audinio suderinamumo komplekso). Tada MHC molekulė prisijungia prie TCR (T ląstelių receptorių), ir kyla signalas 1. Kad suaktyvėtų T ląstelės, dar reikia kostimuliacinių molekulių, kaip antai CD28, kurios jungiasi su CD80 ir CD86, esančių ant APC (signalas 2). T ląstelės toliau koordinuoja imuninį atsaką siekdamos pašalinti antigeną ar jį izoliuoti skatindamos granuliomų formavimąsi. Įvairūs veiksniai, kaip antai HLA ir ne HLA aleliai, gali alteruoti šį procesą. HLA-DRB1*0301 ir DRB3*0101, manoma, lemia, kad imuninis atsakas visiškai pašalina antigenus, ir liga pasiekia remisiją. Esant HLA-DQB1*0602, -DRB1*12, -DRB1*14, sužadinas per didelį T ląstelių atsaką (didėja IFN- γ , TNF- α ir mažėja TGF- β). Tokiu atveju ima nuolat formuotis granulios, sintetinami profibroziniai citokinai, liga tampa lėtinės eigos. Granuliosa išnyks, persistuos ar didės, priklauso nuo daug veiksnių: apoptozės reguliacijos, Th17 ląstelių atsako ir kitų.

variantai, esantys arti vienas kito vienoje chromosomoje populiacijoje, pasireiškia dažniau nei tada, kai genai lokalizuoti toliau vienas nuo kito). Tačiau naujesnis Skandinavijoje atliktas tyrimas rodo, kad HLA-B7 ir B8 lemia didesnę riziką susirgti šia liga, nepaisant HLA II klasės tipų. Taigi I klasės HLA genai gali turėti daugiau įtakos, nei anksčiau manyta.

HLA II KLASĖS ANTIGENŲ SVARBA

Dabar manoma, kad HLA II klasės molekulės, esančios antigeną pateikiančių ląstelių paviršiuje, sutrikdo specifinių išorinių ar vidinių antigenų peptidų pateikimą. Tai lemia, kad CD4 T ląstelės, atpažinusios antigeno fragmentus, sužadina nenormalų uždegimo atsaką, o dėl to formuojasi granulios (pav.). Taigi, II klasės HLA genai galimai didina imlumą ligai.

Stipriausias ryšys nustatytas su II klasės HLA tipo DRB1 aleliais. Tačiau labai įvairus sankibos nepusiausvy-

rumas trukdo nusakyti, kurių genų įtaka ligai formuotis yra didžiausia, juolab, kad tame pačiame regione yra ir ne HLA genų, kurie atsakingi už imuninį atsaką. Pastebėta, kad skirtingoms etninėms grupėms būdingas tam tikras DRB1 alelių šabloniškumas: DRB1*01,04 mažina sarkoidozės riziką, o DRB*03,11,12,14,15 – didina. Įdomu, kad Amerikos afrikiečių grupėje stipriausias ryšis nustatomas su HLA-DQB1, o ne DRB1.

Daug vėlesnių tyrimų, kuriuose naudoti specifiskesni HLA tyrimo metodai ir griežtesni sarkoidozės ligos kriterijai, patvirtino esant ryšį su Lofgrenu sindromu, kuris yra genetiškai kitokia sarkoidozės išraiška, nors ir kliniškai panaši. Grupuoti sergančius sarkoidoze su Lofgrenu sindromu galima ne tik pagal skirtingą ligos raišką, bet ir pagal alelio DRB1*01 turėjimą. Pastebėta, kad ligos sveikimo stadija (kai sergama ne ilgiau kaip 2 metus) pasiekama 95 proc. atvejų, kai pacientas turi DRB1*03, ir 49 proc. –

kai neturi. Įdomu, kad ligos paūmėjimas sausio, balandžio ir gegužės mėnesiais pasitaiko tik tiems pacientams, kurie turi DRB1*03. Tad gali būti, kad Lofgreno sindromui įtaką daro sezoniniai antigenai. Pats mechanizmas, kaip DRB1*03 veikia sarkoidozę, nėra žinomas, tačiau pastebėta, kad šių ligonių TH1 ląstelių atsakas būna silpnėjęs, o IFN gama ir TNF alfa kiekis mažesnis.

Kiti genų aleliai (ne HLA) taip pat turi didelės įtakos Lofgreno sindromui išsivystyti. Tam tikros geno CCR2 (CC chemokino receptoriaus 2) polimorfinių alelių kombinacijos didina Lofgreno sindromo riziką nepaisant to, yra DRB1*03 ar ne. Tai buvo nustatyta dviejose nepriklausomose populiacijose, tačiau vokiečių atvejo ir kontrolės tyrime toks rezultatas negautas. Tyrimų duomenimis, imlumą sindromui didina genas, esantis toje pačioje chromosomoje netoli CCR2. Kodėl rezultatai tokie prieštaringi, neaišku: tai galėjo lemti nevienodi (netikslūs) atvejų aprašymai, skirtumai dėl etniškumo ar kitos priežastys.

Dar nustatyta, kad Lofgreno sindromas stipriai susijęs su audinių suderinamumo komplekso (MHC2TA) geno polimorfizmu (lemiančiu MHC molekulės raišką). Ryšys būdingas, nepaisant to, yra DRB1*03 ar ne. Dėl to manoma, kad Lofgreno sindromo kilmė kitokia nei pačios sarkoidozės.

Siekiant išsiaiškinti, ar studijų duomenų nesuderinamumas buvo nulemtas etninių ypatumų, ištirtos trys nepriklausomos pacientų imtys (iš Jungtinės Karalystės, Nyderlandų ir Japonijos). Kaip ir tikėtasi, jose sarkoidozės išraiška labai skyrėsi, o HLA ryšiai su liga buvo panašūs, kaip ir studijose su specifine etnine grupe: DRB1*01 susijęs su mažesne rizika, DRB1*12 ir DRB1*1401/2 – su didesne rizika (dominuojant plaučių pažeidimui), o DRB1*0803 lemia didesnę riziką tik Japonijos populiacijai (ypač esant sarkoidozės kilmės uveitui). DRB*0301 ir DQB1*0201 sukuria apsaugą nuo ligos britų populiacijoje, bet atvirkščiai veikia japonų populiaciją. Kitoje studijoje nustatytas ryšys tarp HLA-DRB1*04 kaukazičių populiacijoje ir sarkoidozės su Herfordto sindromu (uveito, galvinių nervų paralyžiaus, seilių liaukų padidėjimu ir karščiavimu derinys).

GENOMO SKENAVIMAS

Per pastaruosius metus genomo ryšių studijos (angl. *genome wide association study*, GWAS) sukėlė revoliuciją žmogaus genetikos tyrime ir atskleidė daug genomo vietų, kurios lemia imlumą sudėtingoms ligoms. Vienoje ankstesnėje studijoje tiriant sergančius sibsus iš 55 šeimų buvo ieškoma polimorfizmo MHC koduojamame regione ir šalia jo. Neparametriniu kriterijumi apskaičiuotas reikšmingas ryšys su 3 klasės genų grupės lokusu D6S1666. Studijos autoriai gavo panašius rezultatus naudodami mikrosatelitinius žymenis. Kiti autoriai Amerikos afriekiečių populiacijoje nustatė ryšį su D5S2500. Apibendrinus išsiaiškinta, kad aleliai chromosomoje 5p15.2 didina ligos riziką, 5q11.2 – mažina.

Išsamesniu sekvenavimu MHC regione nustatytas naujo tipo patologiją sukkeliantis variantas: ydingas splaisingas penktame egzone, gene koduojančiame panašų į butirofiliną baltymą (BTNL2). Manoma, kad šis baltymas neigiamai veikia kostimuliacinius receptorius. Jo struktūra turi panašumų į CD80 ir CD86 molekules. Defektuotas BTNL2 gali lemti per didelį T limfocitų aktyvumą, o tai tikėtų sarkoidozės patofiziologijai. Įdomu, kad šis pakitimas randamas nepaisant HLA II klasės alelių, nors esama ryškaus sankibos su HLA-DRB1 nepusiausvyrumo. Tačiau vieno BTNL2 varianto, rs2076530 A, tiriant tokias uždegimo ligas kaip opinis kolitas, išsėtinė sklerozė, pirmo tipo cukrinis diabetas, reumatoidinis artritas, sarkoidozė ir kitos, pasireiškimas yra priklausomas nuo HTL-DRB1 alelių buvimo. Vėlgi, kai svarbūs genai yra vienas šalia kito, sunku nusakyti priežastingumo ryšius, tad reikalingi išsamesni HLA tyrimai.

Vienas pirmųjų GWAS tyrimų, kuriame atlikta pilna genomo paieška, naudoti 440 000 vieno nukleotido polimorfizmai kaip žymekliai (angl. *Single nucleotide polymorphism SNP*). Tiriant vokiečių populiaciją (499 ligonių ir 490 sveikų), stipriausias ryšis nustatytas su aneksino 1 genu (ANXA11) chromosomoje 10q22.3. Tokie patys rezultatai ir kitų nepriklausomų studijų, kuriose imtys sudarytos iš kitų Europos šalių, Afrikos, ir Amerikos sergančių gyventojų. ANXA11 genas atsakingas už kalcio kanalų reguliavimą, ląstelių vezikulių judėjimą, apoptozę. Patvirtinta, kad jis dalyvauja kai kurių autoimuninių ligų patogenezėje (kaip reumatoidinis artritas) lemdamas didesnę antikūnų skaičių. Koks jo vaidmuo sarkoidozės patogenezėje, nėra tiksliai žinoma. Manoma, kad nenormalus ANXA11 veikimas gali sutrikdyti apoptozę ir kartu apoptavusių ir sveikų imuninių ląstelių pusiausvyrą.

Ieškant lemiamų ryšių genome, susijusių su sarkoidoze, naudojant SNP žymenis, nustatytas ne vienas stiprus ryšys įvairiose studijose. Tokie ryšiai nustatyti chromosomose 8p12, 5p13, 5q31, 12p13.31, 9q33.1, 6p12.1. Vienoje GWAS studijoje naudota 1,3 mln. žymenų ir rastas naujas lokusas 11q13.1 chromosomoje trijose skirtingose Europos populiacijose. Išsamesnė analizė rado, kad šiame lokuse padidėjusį imlumą ligai galėtų lemti genas CCDC88B, nors tikslus jo vaidmuo sarkoidozei vystytis dar nežinomas. Kol kas nežinoma, ar ne europiečių populiacijose irgi būtų toks ryšys. Tačiau jau aišku, kad jis skatina Krono ligą, pirminę biliarinę cirozę, psoriazę. Kitoje naujoje studijoje naudota 6 mln. žymenų, ir, be jau minėtųjų, atrastas naujas lokusas NOTCH4. NOTCH baltymų šeima koduoja baltymus, kurie kontroliuoja ląstelės diferenciaciją ir T ląstelių atsaką. Šioje pačioje studijoje nustatyta, kad įvairių šalių populiacijose šie ryšiai irgi yra skirtingi.

APIBENDRINIMAS

Šiuolaikinės žinios apie sarkoidozę leidžia manyti, kad esama ne vieno genetinio trigerio. Antigenus CD4 T ląstelėms perduoda HLA klasės molekulės. Kadangi antigenai perduodami peptidų forma, toliau turėtų būti siekiama išsiaiškinti, kokie tie peptidai. Nauji tyrimo metodai jau po truputį atskleidžia, kokius peptidus suriša HLA molekulės. Kitas tyrimų kelias – ieškoti aplinkos veiksnių ir jų poveikio mechanizmų sarkoidoze sergančių asmenų organizme. Tai galėtų pagerinti ligos suvokimą ir padėti atrasti veiksmingesnius gydymo metodus, idealiau – individualizuotus, nes liga pasireiškia daugybe formų.

GENETIC AND IMMUNE DETERMINANTS OF SARCOIDOSIS

DANIELIUS SERAPINAS, MARIUS ŠUKYS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: sarcoidosis, genes, immune system.

Summary. Sarcoidosis is a heterogeneous inflammatory disease of unknown etiology that may affect any organ, although intrathoracic engagement is almost universal. Sarcoidosis may present rather dramatically as an acute disease, which usually resolves either spontaneously or with treatment, while other patients have an insidious onset and a chronic/progressive disease course. The different clinical phenotypes have led to the suggestion that sarcoidosis may consist of several separate entities. Yet, the characteristic immune response eventually leading to granuloma formation indicates that a number of features are common to all subgroups of the disease. Through a classical candidate gene spectrum, several genes of importance for sarcoidosis have been identified, and in some cases such gene variants associate with distinct clinical phenotypes.

LITERATŪRA

- Paolo Spagnolo, Johan Grunewald. Recent advances in the genetics of sarcoidosis. *J Med Genet* 2013;50:290–297.
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, Rose C, Selroos O, Semenzato G, Sharma OP. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149–73.
- Spagnolo P, Luppi F, Roversi P, Cerri S, Fabbri LM, Richeldi L. Sarcoidosis: challenging diagnostic aspects of an old disease. *Am J Med* 2012;125:118–25.
- Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, Terrin ML, Weinberger SE, Moller DR, McLennan G, Hunninghake G, DePalo L, Baughman RP, Iannuzzi MC, Judson MA, Knatterud GL, Thompson BW, Teirstein AS, Yeager H Jr, Johns CJ, Rabin DL, Rybicki BA, R; Cherniack ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1324–30.
- Grunewald J. HLA associations and Löfgren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:55–62.
- Familial associations in sarcoidosis. A report to the Research Committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Tubercle* 1973;54:87–98.
- Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, Kaprio J, Milman N, Svendsen CB, Thomsen SF. Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax* 2008;63:894–6.
- Rybicki BA, Kirkey KL, Major M, Maliarik MJ, Popovich J Jr, Chase GA, Iannuzzi MC. Familial risk ratio of sarcoidosis in African-American sibs and parents. *Am J Epidemiol* 2001;153:188–93.
- Hosoda Y, Yamaguchi M, Hiraga Y. Global epidemiology of sarcoidosis. What story do prevalence and incidence tell us? *Clin Chest Med* 1997;18:681–94.
- Grunewald J. Role of genetics in susceptibility and outcome of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:380–9.
- Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet* 2005;6:95–108.
- Spagnolo P, du Bois RM. Genetics of sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007;25:242–9.
- McIntyre JA, McKee KT, Landholt CB, Mercurio S, Lin I. Increased HLA-B7

- antigen frequency in South Carolina blacks in association with sarcoidosis. *Transplant Proc* 1997; 9:173–6.
- Smith MJ, Turton CW, Mitchell DN, Turner-Warwick M, Morris LM, Lawler SD. Association of HLA B8 with spontaneous resolution in sarcoidosis. *Thorax* 1981;36:296–8.
- Hedfors E, Lindstrom F. HLA-B8/DR3 in sarcoidosis. Correlation to acute onset disease with arthritis. *Tissue Antigens* 1983;22:200–3.
- Gardner J, Kennedy HG, Hamblin A, Jones E. HLA associations in sarcoidosis: a study of two ethnic groups. *Thorax* 1984; 39:19–22.
- Krause A, Goebel KM. Class II MHC antigen (HLA-DR3) predisposes to sarcoid arthritis. *J Clin Lab Immunol* 1987;24:25–7.
- Grunewald J, Eklund A, Olerup O. Human leukocyte antigen class I alleles and the disease course in sarcoidosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:696–702.
- Spagnolo P, Richeldi L, du Bois RM. Environmental triggers and susceptibility factors in idiopathic granulomatous diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:610–19.
- Moller DR, Chen ES. Genetic basis of remitting sarcoidosis: triumph of the trimolecular complex? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:391–5.
- Noor A, Knox KS. Immunopathogenesis of sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007;25:250–8.
- Wahlstrom J, Katchar K, Wigzell H, Olerup O, Eklund A, Grunewald J. Analysis of intracellular cytokines in CD4+ and CD8+ lung and blood T cells in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:115–21.
- Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1586–92.
- Grunewald J, Janson CH, Eklund A, Ohrn M, Olerup O, Persson U, Wigzell H. Restricted V alpha 2.3 gene usage by CD4+ T lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid from sarcoidosis patients correlates with HLA-DR3. *Eur J Immunol* 1992;22:129–35.
- Moller DR, Konishi K, Kirby M, Balbi B, Crystal RG. Bias toward use of a specific T cell receptor beta-chain variable region in a subgroup of individuals with sarcoidosis. *J Clin Invest* 1988;82:1183–91.
- Forman JD, Klein JT, Silver RF, Liu MC, Greenlee BM, Moller DR. Selective activation and accumulation of oligoclonal V beta-specific T cells in active pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 1994;94:1533–42.
- Grutters JC, Sato H, Welsh KI, du Bois RM. The importance of sarcoidosis genotype to lung phenotype. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:S59–62.
- Iannuzzi MC, Maliarik MJ, Poisson LM, Rybicki BA. Sarcoidosis susceptibility and resistance HLA-DQB1 alleles in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1225–31.
- Iannuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of sarcoidosis: candidate genes and genome scans. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:108–16.
- Müller-Quernheim J, Schürmann M, Hofmann S, Gaede KI, Fischer A, Prasse A, Zissel G, Schreiber S. *Clin Chest Med* 2008;29:391–414.
- Löfgren S, Lundback H. The bilateral hilar lymphoma syndrome; a study of the relation to tuberculosis and sarcoidosis in 212 cases. *Acta Med Scand* 1952;142:265–73.
- Grunewald J, Eklund A. Löfgren's syndrome. Human Leukocyte Antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:307–12.
- Idali F, Wikén M, Wahlström J, Mellstedt H, Eklund A, Rabbani H, Grunewald J. Reduced Th1 response in the lungs of HLA-DRB1*0301 patients with pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006;27:451–9.
- Spagnolo P, Renzoni EA, Wells AU, Sato H, Grutters JC, Sestini P, Abdallah A, Gramiccioni E, Ruven HJ, du Bois RM, Welsh KI. C-C chemokine receptor 2 and sarcoidosis: association with Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;68:1162–6.
- Spagnolo P, Sato H, Grunewald J, Brynedal B, Hillert J, Mañá J, Wells AU, Eklund A, Welsh KI, du Bois RM. A common haplotype of the C-C chemokine receptor 2 gene and HLA-DRB1*0301 are independent genetic risk factors for Löfgren's syndrome. *J Intern Med* 2008;264:433–41.
- Valentonyte R, Hampe J, Croucher PJ, Müller-Quernheim J, Schwinger E, Schreiber S, Schürmann M. Study of C-C chemokine receptor 2 alleles in sarcoidosis, with emphasis on family-based analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1136–41.
- Grunewald J, Idali F, Kockum I, Seddighzadeh M, Nisell M, Eklund A, Padyukov L. MHC class II transactivator gene polymorphism in sarcoidosis: specific associations with Löfgren's syndrome. *Tissue Antigens* 2010 76:96–101.
- Sato H, Woodhead FA, Ahmad T, Grutters JC, Spagnolo P, van den Bosch JM, Maier LA, Newman LS, Nagai S, Izumi T, Wells AU, du Bois RM, Welsh KI. Sarcoidosis HLA class II genotyping distinguishes differences of clinical phenotype across ethnic groups. *Hum Mol Genet* 2010;19:4100–11.
- Spagnolo P, Sato H, Marshall SE, Antoniou KM, Ahmad T, Wells AU, Ahmad MA, Lightman S, du Bois RM, Welsh KI. Association between heat shock protein 70/ Hom genetic polymorphisms and uveitis in patients with sarcoidosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3019–25.
- Rossman MD, Thompson B, Frederick M, Maliarik M, Iannuzzi MC, Rybicki BA, Pandey JP, Newman LS, Magira E, Beznik-Cizman B, Monos D; ACCESS Group. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet* 2003;73:720–35.
- Darlington P, Tallstedt L, Padyukov L, Kockum I, Cederlund K, Eklund A, Grunewald J. 2011. HLA-DRB1* alleles and symptoms associated with Heerfordt's syndrome in Sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011;38:1151–7.
- Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS, Manolio TA. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:9362–7