

# Genetik der Sarkoidose: Ein Schlüssel zum Verständnis ihrer Pathogenese<sup>1</sup>

## Genetics of Sarcoidosis: A Key to Understanding its Pathogenesis

### Autoren

J. Müller-Quernheim<sup>1</sup>, M. Schürmann<sup>2</sup>, S. Hofmann<sup>3</sup>, K. I. Gaede<sup>4</sup>, A. Fischer<sup>3</sup>, A. Prasse<sup>1</sup>, G. Zissel<sup>1</sup>, S. Schreiber<sup>3,5</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Abteilung für Pneumologie, Medizinische Universitätsklinik, Freiburg

<sup>2</sup> Institut für Humangenetik, Universität Lübeck, Lübeck

<sup>3</sup> Institut für klinische Molekularbiologie, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

<sup>4</sup> Medizinische Klinik, Forschungszentrum Borstel, Borstel

<sup>5</sup> Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

eingereicht 1.10.2008

akzeptiert nach Revision

13.10.2008

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1100825

Online-Publikation: 28.11.2008

Pneumologie 2009; 63: 166–175

© Georg Thieme Verlag KG

Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.

J. Müller-Quernheim

Abteilung Innere Medizin V –

Pneumologie, Universitäts-

klinikum Freiburg

Killianstr. 5

79103 Freiburg

jm@medizin.ukl.uni-freiburg.de

burg.de

### Zusammenfassung

Die Sarkoidose ist eine multifaktorielle und polygene Erkrankung. Der aktuelle genetische Kenntnisstand wird dargestellt und im Kontext anderer granulomatöser Erkrankungen bekannter und unbekannter Ätiologie diskutiert. Unterschiede und Gemeinsamkeiten führen zu dem Ausblick, dass es in naher Zukunft möglich sein wird, Genotyp-Phänotyp-Korrelationen zu etablieren, die prognostische Aussagen zum Verlauf und zur Therapieantwort in einem individuellen Fall erlauben.

### Einleitung

Die Sarkoidose ist eine systemische granulomatöse Erkrankung unbekannter Ätiologie, bei der man Hinweise darauf erarbeitet hat, dass Einflüsse aus der Umwelt mit genetischen Faktoren interagieren und diese die Symptomatik, die Progression und die Prognose der Erkrankung bestimmen [1–3]. Zahlreiche zellbiologische Studien haben ergeben, dass eine bestimmte Abfolge immunologischer Ereignisse zur Formation von Granulomen führt:

- ▶ Exposition mit einem oder mehreren noch unbekanntem Antigenen,
- ▶ Erwerb einer T-Zellimmunität gegen diese Antigene, vermittelt durch Prozessierung und Präsentation des Antigens durch Makrophagen,
- ▶ Generierung spezifischer T-Effektorzellen,
- ▶ Aktivierung von Makrophagen,
- ▶ Induktion epitheloidzelliger Granulome [4].

Eine solche Abfolge an Ereignissen benötigt einen genetischen Hintergrund, der die entsprechende immunologische Ausstattung bereitstellt. Dieser relevante genetische Beitrag lässt sich daran erkennen, dass Prävalenz und Inzidenz der Sarkoidose in verschiedenen Ethnien und Rassen diffe-

### Abstract

Sarcoidosis is a multifactorial and polygenic disorder. The current knowledge of its genetics will be presented and discussed in the context of other granulomatous disorders of known and unknown aetiology. The differing and common features of these disorders lead to the perspective that in near future it will be possible to establish genotype-phenotype correlations which will predict the course and therapy response in an individual case.

rieren und dass familiäre Häufungen beobachtet werden. Das auf die Lebenszeit bezogene Risiko, an Sarkoidose zu erkranken, beträgt für Kaukasier um 1% [5,6]. Neben Inzidenz und Prävalenz variiert auch das klinische Erscheinungsbild zwischen unterschiedlichen ethnischen Gruppen. Die akute Sarkoidose mit ihrem meist günstigen Ausgang wird häufiger in kaukasischen Populationen beobachtet, während die chronische Sarkoidose mit extrapulmonalen Manifestationen häufiger bei Afroamerikanern und Patienten aus der Karibik beobachtet wird [7,8].

Die Qualität genetischer Studien hängt entscheidend von der Phänotypisierung – also der exakten klinischen Klassifizierung – der Kohorten ab und dies ist bei einer multifaktoriellen Erkrankung mit stark unterschiedlichen Verläufen und klinischen Erscheinungsbildern, die ineinander übergehen können, außerordentlich schwierig. Daher sind Langzeitbeobachtungen zur Definition des Phänotyps unabdingbar. Darüber hinaus existieren umweltbedingte [9] und berufsbedingte Phänotypen der Sarkoidose, die genetische

<sup>1</sup> Diese Arbeit wurde unterstützt durch das Deutsche Genomforschungsnetzwerk (01GSS0426) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (MU692/7-1 und 8-1).

Untersuchungen verkomplizieren. So stellt die chronische Berylliose, eine Berufserkrankung, an der bis zu 16% Beryllium-exponierte Arbeiter erkranken [10], eine 100%ige Phänokopie der Sarkoidose dar [11], die jedoch einen genetischen Hintergrund aufweist, der sich von der Sarkoidose deutlich unterscheidet [12,13]. Andere anorganische oder organische Substanzen wie Zirkonium, Aluminium [14], Cristobalit [15] oder sogar Bioaerosole [9] vermögen granulomatöse Erkrankungen hervorzurufen, die Phänokopien der Sarkoidose darstellen. Diese Beobachtungen führen zu der Schlussfolgerung, dass die nicht-nekrotisierenden Granulome, ein Kennzeichen der Sarkoidose, eine gemeinsame Endstrecke von Erkrankungen darstellen, die durch verschiedene Auslöser hervorgerufen sind. Die Sarkoidose ist somit nicht als Entität, sondern als eine Gruppe verwandter Syndrome zu betrachten, was genetische Untersuchungen nochmals verkompliziert.

Somit haben wir aktuell die Problemkonstellation, dass zwei entscheidende Komponenten der Pathogenese, die genetische Empfänglichkeit und das ätiologische Agens, unbekannt sind und dass die Phänotypisierung der Patienten nicht so zuverlässig durchgeführt werden kann, wie es für genetische Studien wünschenswert ist. Daher wird hier das in diesem Zusammenhang gesammelte Wissen zur Genetik der Sarkoidose in Beziehung zu den Befunden bei anderen granulomatösen Erkrankungen dargestellt.

### Familiäre Sarkoidose und Kopplungsstudien

Die Tatsache, dass eine genetische Komponente bei der Ätiologie der Sarkoidose existiert, lässt sich an der erhöhten Frequenz der Sarkoidose bei Blutsverwandten erkennen. In deutschen, holländischen, englischen und spanischen Studien wurden bei 3–17% der Patienten ebenfalls an Sarkoidose erkrankte Blutsverwandte gefunden und die größte Zahl fand sich bei Afroamerikanern mit 17% [16–21]. Besonders überzeugend ist eine erst kürzlich veröffentlichte Zwillingsstudie, die weitgehend frei von Auslesefehlern auf landesweiten Registern in Dänemark und Finnland basiert. Danach ist das Risiko für zweieiige Zwillingsgeschwister, ebenfalls an Sarkoidose zu erkranken, gegenüber der Gesamtbevölkerung 7fach erhöht und 80fach für eineiige, also genetisch identische Zwillinge [22].

In all diesen Untersuchungen wurden betroffene Geschwisterpaare etwa ebenso häufig gefunden wie Paare von betroffenen Eltern und Kindern, was auf multiple kleine bis mittlere genetische Effekte hinweist, die von anderen Erkrankungen wie z. B. Morbus Crohn oder Rheumatoide Arthritis bekannt sind.

Das bis zu 20fach erhöhte Risiko für nahe Verwandte, an Sarkoidose zu erkranken, ist in einigen klinischen Studien untersucht worden. Prinzipiell existieren zwei Strategien, um prädisponierende genetische Varianten zu entdecken: genetische Kopplungsstudien und Fall-Kontroll-Assoziationsstudien. Genetische Kopplungsanalysen basieren auf der Kosegregation der Erkrankung in den Stammbäumen der Familien mit neutralen DNA-Varianten. Diese sind so genannte Mikrosatelliten-Marker oder ubiquitäre „single nucleotide polymorphisms“ (SNP) mit bekannter chromosomaler Position. Populationsbasierte Assoziationsstudien basieren auf der Annahme, dass die Häufigkeit einer ursächlichen genetischen Variante in der Population etwa der der Erkrankung entspricht und sich somit in einer Patientenkohorte von der Kontrollkohorte unterscheidet.

Mit Kopplungsanalysen in mehrfach betroffenen Familien kann ein Empfänglichkeitsgen mit flankierenden Markern entdeckt werden, die relativ weit außerhalb der Gensequenz auf dem jeweiligen Chromosom liegen. Daher können mit einer kleinen Anzahl von Markern bedeutende Befunde erarbeitet werden, wenn der Satz an Markern entsprechend informativ ist. Bei einer komplexen Erkrankung wie der Sarkoidose haben diese familienbasierten Zugänge jedoch den Nachteil, dass sie prädisponierende Gene für sporadische Fälle übersehen.

Bei Assoziationsstudien war es bisher Voraussetzung, dass aus der Pathogenese ein Kandidatengen bekannt ist. Die Empfänglichkeitsvarianten können jedoch entgehen, wenn die sondierenden Marker nur wenig außerhalb des Gens liegen. Kopplungs- und Assoziationsstudien sind komplementäre Strategien. Gewöhnlicherweise wird eine relativ große chromosomale Region per Kopplungsanalyse definiert und per Assoziationsanalyse können dann die vermuteten ursächlichen Varianten identifiziert werden. Die Entwicklung hochauflösender Genotypisierungschips erlaubt heute genomweite Assoziationsstudien mit mehreren Hunderttausend SNPs mit über tausend Fällen und Kontrollen. Dies eröffnet nun die Möglichkeit einer detaillierten genetischen Kartierung mit der Identifikation bisher unbekannter prädisponierender Gene, ohne dass vorher eine große Zahl an Multiplex-Familien gesammelt und genotypisiert werden müssen. Am Beispiel des Morbus Crohn, einer Erkrankung mit ähnlicher Epidemiologie und Komplexität wie der Sarkoidose, zeigt sich, dass mit diesem Auflösungsvermögen Kopplungs- und Assoziationssignale koinzidieren [23].

Genetische Kopplungsanalysen sind gut anwendbar, wenn eine monogene Erkrankung mit Mendel'schem Erbgang in großen Familien untersucht werden kann. In diesem Zusammenhang ist das Blau-Syndrom erwähnenswert, eine familiäre granulomatöse Erkrankung mit monogenem und autosomal dominantem Erbgang. Klinisch ist sie durch papulöses Exanthem, Arthritis und Iritis gekennzeichnet. Mittels Kopplungsanalyse in einer einzelnen Familie über drei Generationen konnte ihr Genlokus in der zentromeren Region des Chromosoms 16 kartiert werden [24]. Ein wichtiger Empfänglichkeitslokus des Morbus Crohn (IBD1) wurde ebenfalls in dieser Region kartiert [25]. Daher galt diese Genregion als vielversprechend für granulomatöse Erkrankungen im Allgemeinen. Eine Kopplungsanalyse in 35 Geschwisterpaaren konnte jedoch zeigen, dass die Mutation des Blau-Syndroms und des IBD1-Lokus nicht mit der Sarkoidose segregieren. Im Jahr 2001 konnte gezeigt werden, dass im CARD15-Gen zwei unterschiedliche Mutationen für das Blau-Syndrom und den Morbus Crohn verantwortlich sind und dass diese keinen Beitrag zur Sarkoidose leisten [26–28].

Seit langem wird vermutet, dass Genvarianten des Haupthistokompatibilitätskomplexes (engl.: major histocompatibility complex (MHC) oder humane Leukozytenantigene (HLA)) für die Sarkoidose-Suszeptibilität verantwortlich sind. Für die chronische Berylliose konnte dies zweifelsfrei nachgewiesen werden. HLA-DP-Allele mit einem Glutamat an Position 69 determinieren die Suszeptibilität für diese Berufserkrankung. Dies veranlasste uns, mittels Kopplungsanalyse in der MHC-Region auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 nach Sarkoidose-prädisponierenden Genen zu suchen. Hierzu wurden 122 Geschwister aus 55 deutschen Sarkoidose-Familien mit sieben Mikrosatelliten im Bereich des MHC genotypisiert. Es fand sich zwar ein Kopplungsgipfel im Bereich der MHC-III-Gene, aber ein Kopplungsgleichgewicht mit HLA-DPB1-Allelen konnte ausgeschlossen werden. Die Empfänglichkeitsvariante für die chronische Beryl-

lose ist somit für die Sarkoidose nicht verantwortlich [29]. Anschließend wurde die Kopplungsanalyse unter Nutzung von 225 Mikrosatelliten bei 63 Familien auf das gesamte Genom erweitert. Wiederum zeigte sich der höchste Kopplungsgipfel mit einem NPL (engl.: non parametric linkage score) von 2,99 ( $p < 0,001$ ) im Bereich des MHC. Es wurden sechs weitere Kopplungsgipfel mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  auf den Chromosomen 1, 3, 7, 9 und X gefunden [30]. Mittels einer dreischrittigen Feinkartierung einer 16000 Nukleotide-großen Region um den Gipfel auf Chromosom 6 konnte gezeigt werden, dass zwei Gene unabhängig voneinander diesen Gipfel verursachen. Es handelt sich um HLA-DR und ein neues Gen, das BTNL2 [31]. Beide werden weiter unten diskutiert werden. In einer großen Kopplungsanalyse in 229 afroamerikanischen Familien konnten die oben beschriebenen Kopplungsgipfel auf Chromosom 1 und Chromosom 9 der deutschen Studie reproduziert werden, obwohl unterschiedliche Marker zum Einsatz kamen. Darüber hinaus wurden in dieser Kohorte weitere Gipfel auf den Chromosomen 1, 2, 5, 9, 11 und 20 gefunden. Interessanterweise konnte der erwähnte Gipfel auf Chromosom 6 im Bereich des MHC nicht reproduziert werden. Eine genauere Untersuchung dieser afroamerikanischen Familien ergab, dass einige Familien für die beobachteten Gipfel erheblich und andere gar nicht beitragen. Dies war auch schon in unserer deutschen Untersuchung aufgefallen [29]. So wurde in nur sechs afroamerikanischen Familien ein neuer Empfänglichkeitsloкус auf Chromosom 2q37 gefunden [32].

In den klinischen Daten der Familienuntersuchungen können unschwer die Symptommuster bei den Geschwisterpaaren untersucht werden. Bei den afroamerikanischen Geschwistern fand sich bei Berücksichtigung von 15 klinischen Parametern nur eine minimale Konkordanz. Lediglich für die Ab- bzw. Anwesenheit von Augen- und Leberbeteiligung zeigte sich bei den Geschwistern eine gewisse Konkordanz [33]. Wir untersuchten in einer ähnlichen Studie die Konkordanz von akuter und chronischer Sarkoidose in 75 betroffenen Geschwisterpaaren. 25 bzw. 76 Geschwisterpaare waren für akute bzw. chronische Sarkoidose konkordant und die verbleibenden 25 Paare waren diskordant [34]. Trotz häufiger Ausnahmen weisen diese Befunde auf eine klare Tendenz zur Konkordanz hin.

## Assoziationsstudien mit Kandidatengenen

### Haupthistokompatibilitätskomplex-Gene

Bereits 1977 wurde eine Assoziation zwischen Sarkoidose und dem Klasse I-Antigen HLA-B8 beobachtet [35,36]. Diese Beobachtung konnte reproduziert und auf den Haplotyp HLA-B8/DR3 erweitert werden [37–39]. Interessanterweise wird dieser Haplotyp bei Kaukasiern, die an autoaggressiven Erkrankungen leiden, besonders häufig beobachtet [40]. Eine Reihe von Studien zu HLA-Klasse-III-Antigenen konnte zeigen, dass unterschiedliche Allele mit der Empfänglichkeit für und der Resistenz gegen Sarkoidose segregieren. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass HLA-Klasse-I- und -II-Antigene interagieren und die Klasse-I-Antigene hierbei die Persistenz oder den Regress determinieren und die Klasse-II-Antigene das Erkrankungsrisiko [41]. Studien zu HLA-DRB1-Assoziationen mit der Sarkoidose dominieren die Literatur und berichten von Varianten, die die Empfänglichkeit, den Phänotyp und die Prognose beeinflussen. In schwedischen und polnischen Kohorten wurde eine Assoziation von HLA-DRB1\*03 mit milder Erkrankung und Spontanremissi-

on beobachtet [42,43]. Bei schwedischen Patienten ist die Chronifizierung mit HLA-DRB1\*14 und \*15 [42] und bei irischen Patienten nur mit HLA-DRB1\*15 [44] assoziiert. In Deutschland findet sich eine Assoziation der Chronifizierung mit HLA-DRB1\*09, \*11, \*14 und \*15 [31,45] und in Japan mit \*11 und \*14 [46]. Darüber hinaus konnte eine Assoziation unterschiedlichster MHC-Varianten oder ganzer Haplotypen mit unterschiedlichen radiologischen Befunden, Schweregraden der Erkrankung und klinischen Phänotypen beobachtet werden [47–49].

Neben Assoziationen mit HLA-DR wurden auch starke Assoziationen mit HLA-DQ-Allelen beobachtet. So tragen die HLA-DQB1-Allele\*0601 bei Japanern, \*0201/0202 bei Schweden, Engländern und Holländern und \*0603/0604 bei Deutschen zur Empfänglichkeit bei [42,45,46,50].

Interessanterweise konnte eine schwedische Studie zeigen, dass die T-Zell-Antwort bei Patienten mit HLA-DRB1\*0301 und guter Prognose gehäuft besondere Ketten der T-Zell-Rezeptoren (AV2S3) nutzt [51–53]. Dies führt zur Hypothese, dass bei diesen Patienten mit guter Prognose die Nutzung der AV2S3-positiven T-Zell-Klone das Sarkoidose-Antigen eliminiert und somit die Spontanremission einleitet. Diese Beobachtung wird ergänzt durch funktionelle Studien, die bei MHC-Klasse-II-Allelen die Konfiguration der Antigen-präsentierenden Grube in diesem Molekül analysieren. Die protektiven Allele HLA-DRB1\*01 und \*04 haben an Position 11 einen hydrophoben Rest gemeinsam. Die nicht-protektiven Allele (HLA-DRB1\*08,\*09,\*12,\*14,\*15 und \*17) haben an dieser Position eine hydrophile Aminosäure gemeinsam [54]. Position 11 ist in der Antigen-präsentierenden Grube lokalisiert und mit seiner Ladung beeinflusst es die Art der Oligopeptide, die von der Antigen-präsentierenden Zelle den T-Zellen präsentiert werden kann. An dieser Stelle sei erwähnt, dass die HLA-DPB1-Allele mit einem Glutamat in Position 69 die Sensibilisierung gegen Beryllium erlauben [12,55]. Die Aminosäure an dieser Position determiniert ebenfalls die Gestalt der Antigen-präsentierenden Grube und beeinflusst so die Struktur der Peptide, die den T-Zellen präsentiert werden können [56]. Obwohl die chronische Berylliose eine 100%ige Phänotypie der Sarkoidose ist, hat sie nach allen vorliegenden Befunden bei der Antigen-Präsentation mit ihr keine Gemeinsamkeit. Bei der Sarkoidose finden sich andere Assoziationen mit Genen, die die Struktur der Antigen-präsentierenden Grube des MHC determinieren [45,57].

## Die Inflammation regulierende Gene

### Kostimulatorische Moleküle

CD4<sup>+</sup>-T-Helfer-Lymphozyten sind entscheidende Regulatorzellen der Immunaktivierung bei entzündlichen Erkrankungen. Sie exprimieren kostimulatorische Rezeptoren, und hier spielen die Mitglieder der B7-Rezeptor-Superfamilie entscheidende Rollen bei der T-Zell-Aktivierung und bei der Induktion von Toleranz. Das Butyrophilin-ähnliche 2-Gen (BTNL2) gehört zu dieser Superfamilie und konnte kürzlich von unserem Konsortium als Sarkoidose-Empfänglichkeitsgen identifiziert werden [31] und der Befund wurde in mehreren unabhängigen Studie reproduziert [58–60]. Die Sequenzhomologie mit anderen Mitgliedern dieser Familie führt zu der Schlussfolgerung, dass es kostimulatorische Funktionen ausübt. Unser Konsortium konnte zeigen, dass der Indikator-SNP rs2076530 ein vorzeitiges Stop-Codon einfügt. Das transkribierte Protein ist trunziert und hat seine transmembrane Helix verloren, so dass es sich nicht in der Zell-

membran verankern kann. Dies führt zu einer verminderten Fähigkeit, die entzündliche T-Zell-Aktivierung zu dämpfen [31]. Tierexperimentelle Daten stützen diese funktionelle Hypothese [61].

Das BTNL2-Gen findet sich auf Chromosom 6p21.3 in enger Nachbarschaft zum HLA-DRB1-Lokus. Regressionsmodelle haben ergeben, dass BTNL2 und HLA-DRB1 unabhängige Risikoloci sind [31]. Die Assoziation von BTNL2 mit Sarkoidose ist bei Afroamerikanern deutlich geringer ausgeprägt als bei kaukasischen Amerikanern, was auf eine negative Assoziation mit HLA-DR in dieser Population zurückgeführt werden kann [59]. In einer britischen, einer holländischen und einer deutschen Population konnte die BTNL2-Assoziation reproduziert werden [58,60] und es zeigte sich in der deutschen Kohorte, dass – wie aus den immunbiologischen Überlegungen erwartet – das BTNL2-A-Allel bei chronischer Sarkoidose häufiger auftritt [58].

Der BTNL2-Befund fügt sich in ältere Ergebnisse zu kostimulatorischen Fähigkeiten von Alveolarmakrophagen bei Sarkoidose ein. Alveolarmakrophagen von Gesunden unterstützen eine T-Zell-Aktivierung nicht oder hemmen sie sogar [62]. Im Gegensatz hierzu stimulieren Alveolarmakrophagen von Patienten mit Sarkoidose die T-Zell-Aktivierung effektiv [63]. Diese Fähigkeit beruht auf der Funktion von Molekülen aus der B7-Superfamilie und die dämpfende Funktion von BTNL2 scheint hier kritisch zu sein.

In einer genomweiten Assoziationsstudie unter Nutzung eines Arrays mit mehr als 440000 SNPs konnte unser Konsortium 1649 Sarkoidose-Fälle und 1832 Kontrollen analysieren und ein starkes Assoziationssignal auf Chromosom 10q22.3 lokalisieren. Die anschließende Feinkartierung grenzte das Signal zwischen Exon 5 und Exon 14 im Annexin A11 ein [64]. Annexine stellen eine interessante Genfamilie dar, die bei einigen autoimmunen und chronischen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen [65]. Die Proteine üben Funktionen im Kalziumstoffwechsel, bei der Zellteilung, bei der Bildung und dem Transport von Vesikeln sowie bei der Apoptose aus [66,67]. Interessant ist, dass man bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematoses und dem Sjögren-Syndrom erhöhte Antikörpermengen gegen Annexin A11 feststellen kann [68]. Im Kontext der Literatur führt unser Befund zu der Hypothese, dass eine Dysfunktion oder eine verminderte Expression von Annexin A11 Auswirkungen auf den apoptotischen Signalweg und damit die Balance zwischen Apoptose und aktivierten Entzündungszellen hat, was, wie wir vermuten, bei der Sarkoidose zur Entstehung und Anhäufung von Granulomen führt. Neben BTNL2 stellt ANXA11 einen der für Sarkoidose hauptverantwortlichen, von HLA unabhängig assoziierten, genetischen Faktor dar.

### Das Zytokin-Netzwerk

Die Analyse von Zytokinen, die bei der Sarkoidose im distalen Respirationstrakt von Entzündungszellen freigesetzt werden, zeigt eine Prädominanz von TH1-Zytokinen und es konnten sogar Zytokinmuster identifiziert werden, die eine Spontanremission oder eine progrediente Erkrankung vorhersagen [69,70]. Viele dieser Zytokingene weisen funktionelle Genpolymorphismen auf, was auf einen genetischen Einfluss ihrer Freisetzung schließen lässt.

Der transformierende Wachstumsfaktor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) ist ein pluripotentes, immun-modulierendes Zytokin, was in die Wundheilung, die Fibrogenese und die Dämpfung der Inflammation eingebunden ist [70,71]. Seine Funktion wird in hohem Maße von der extrazellulären Aktivierung im entzündlichen Mikromilieu

und vom Rezeptorstatus der Zielzellen bestimmt [72]. Bei der Sarkoidose kündigt eine erhöhte TGF $\beta$ -Konzentration im distalen Respirationstrakt eine Spontanremission an [70]. Ein funktioneller Genpolymorphismus im Codon 25 des TGF $\beta_1$ -Gens beeinflusst seine Freisetzung durch immunologische Zellen und eröffnet die Möglichkeit, dass eine genetisch definierte starke TGF $\beta$ -Produktion die Spontanremission bei Sarkoidose begünstigt. Weder in einer deutschen Studie noch in einer kürzlich publizierten amerikanischen Studie konnte eine Assoziation dieses Polymorphismus bei kaukasischen Patienten mit dem Verlauf der Sarkoidose beobachtet werden [73,74]. Interessanterweise konnten auch bei den anderen Isoformen des TGF $\beta$  funktionelle Polymorphismen gefunden werden und Varianten von TGF $\beta_2$  und TGF $\beta_3$  finden sich gehäuft bei Sarkoidose-Patienten mit radiologischen Zeichen der Lungenfibrose [75,76].

Alveolarmakrophagen, nicht aber Monozyten des peripheren Blutes von Sarkoidose-Patienten mit aktiver Erkrankung, setzen große Mengen des proinflammatorischen Zytokins Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) frei, was nach einer Spontanremission oder einer erfolgreichen Therapie nicht mehr nachweisbar ist [69,77]. Das TNF $\alpha$ -Gen liegt auf Chromosom 6 in MHC-Klasse-III und ein funktioneller Polymorphismus in seiner Promotor-Region an Position -308 ist mit unterschiedlich starker TNF $\alpha$ -Produktion vergesellschaftet. Die seltene Variante dieses biallelischen Polymorphismus ist mit zerebraler Malaria [78], mukokutaner Leishmaniose [79] und chronischer Bronchitis [80] vergesellschaftet. Der Vergleich von 101 Sarkoidose-Patienten mit 216 Kontrollen in einer eigenen Studie zeigte, dass das seltene TNFA2-Allel beim Löfgren-Syndrom deutlich häufiger auftritt. Dieses Allel ist mit einer starken TNF $\alpha$ -Freisetzung vergesellschaftet und dies führt zu der Hypothese, dass eine hohe Konzentration dieses proinflammatorischen Zytokins die Beseitigung des ätiologischen Agens begünstigt [81]. Aus diesem Grund haben wir die Freisetzung von TNF $\alpha$  bei der Sarkoidose in Abhängigkeit dieses Polymorphismus untersucht und konnten zeigen, dass er bei der Sarkoidose im Gegensatz zu anderen Erkrankungen die TNF-Freisetzung nicht beeinflusst [82]. Dieses Ergebnis zeigt, dass man aus Ex-vivo-Beobachtungen oder aus Beobachtungen bei anderen Erkrankungen die Rolle eines Genpolymorphismus bei einer gegebenen Erkrankung nicht vorher sagen kann. Aus diesem Grund steht dieser Befund auch nicht in Konflikt mit der Beobachtung, dass eine hohe TNF $\alpha$ -Freisetzung mit einer chronischen Sarkoidose assoziiert [83,84]. Diese Schlussfolgerung wird durch eine schwedische Untersuchung gestützt, die zeigen konnte, dass HLA-DRB1\*0301-positive Patienten eine reduzierte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine – einschließlich TNF $\alpha$  – aufweisen [85]. Die Konstruktion virtueller Haplotypen mittels statistischer Berechnungen konnte zeigen, dass der DR3.TNFA2-Haplotyp mit Löfgren-Syndrom und der DR2.TNFA1-Haplotyp mit anderen Verlaufsformen der Sarkoidose assoziiert ist, was zeigt, dass eher Haplotypen statt einzelner Polymorphismen die beobachteten Korrelationen hervorrufen [86]. Diese Haplotyp-Hypothese wurde in einer holländischen Studie auf den TNF-Promotor-Polymorphismus an Position -857 erweitert [87].

Insgesamt zeigen die dargestellten Untersuchungen, dass die Gene, die innerhalb eines gegebenen MHC-Haplotyps die gute oder schlechte Prognose vermitteln, nicht eindeutig identifiziert sind und dass hierzu noch ausstehende umfangreiche Metaanalysen benötigt werden.



### Chemokin-Rezeptoren

Auf Chromosom 3 findet sich eine Region, in der sich die Gene für die C-C-Chemokin-Rezeptoren 2 und 5 finden (CCR2, CCR5). In einer holländisch-britischen Studie konnte ein CCR5-Haplotyp identifiziert werden, der mit chronischer Sarkoidose, aber nicht mit der Empfänglichkeit assoziierte [88]. Unterschiedliche Assoziationsstudien zum CCR2-Gen haben widersprüchliche Ergebnisse erbracht [34, 89], was darauf hinweist, dass sich das relevante Gen in der Nachbarschaft von CCR2 befinden wird und die Assoziation der Sarkoidose mit CCR2 in einigen Kohorten dieses nur markiert.

### Toll-like-Rezeptoren

Toll-like-Rezeptoren (TLRs) spielen sowohl bei der angeborenen als auch bei der adaptiven Immunantwort eine wichtige Rolle. So erkennt TLR4 pathogen assoziierte molekulare Muster (PAMPs) im LPS. Seine funktionellen Mutationen Asp299Gly und Thr399Ile finden sich gehäuft bei Patienten mit chronischer Sarkoidose, was darauf hinweist, dass es weniger die Empfänglichkeit als die Ausprägung der Erkrankung beeinflusst. Unter Nutzung eines Transmission-Desequilibrium-Tests (TDT) konnte unser Konsortium kürzlich eine Kopplung zwischen Sarkoidose und TLR4-Varianten beschreiben. Eine Fall-Kontroll-Studie schließt jedoch einen Einfluss dieses TLR4-Gen-Polymorphismus weitgehend aus [90]. Die beobachtete verschobene Transmission kann gut mit einem erweiterten Haplotyp erklärt werden, der das wahre Risiko-Allel beinhaltet und durch die TLR4-Variante markiert wird, wie es oben für CCR2 beschrieben wurde.

### Andere Kandidatengene

Ein funktioneller Promotor-Polymorphismus im Prostaglandin-Endoperoxidase-Synthetase-2 (PTGS2) Gen -765G > C führt zu einer reduzierten Expression dieses wichtigen Regulatorenzym, der Synthese des antifibrotischen Prostaglandins E2. Die Variante ist sowohl mit der Empfänglichkeit als auch mit einem ungünstigen Verlauf der Sarkoidose vergesellschaftet [91].

Das natural resistance-associated macrophage proteins-1 (NRAMP-1 [in neuer Nomenklatur: SLC11A1]) findet sich in Makrophagen und Polymorphkernigen, wo es eine wichtige Rolle bei der Aktivierung übernimmt. Polymorphismen dieses Gens erhöhen die Empfänglichkeit gegenüber granulomatösen Erkrankungen wie Lepra und Tuberkulose [92, 93]. Ein anderer funktioneller Polymorphismus schützt vor Sarkoidose und ein weiterer, der keinen Einfluss auf die Tuberkulose hat, findet sich gehäuft bei der Sarkoidose [94].

Der Tatsache, dass sich ein Teil der Variabilität des Angiotensin-konvertierenden Enzyms im Serum (sACE) durch einen funktionellen Deletions-/Insertions-Polymorphismus im ACE-Gen erklären lässt, initiierte eine Reihe von Studien zur Sarkoidose. Es wurden unterschiedliche ACE-Gen-Polymorphismen mit der Suszeptibilität und der Ausprägung der Sarkoidose in Verbindung gebracht, aber eine kürzlich erschienene Metaanalyse stellte dies in Zweifel [95]. Dennoch ergibt sich aus diesen Studien ein klinisch nutzbarer Befund. Beim Gesunden wird die Serumkonzentration des ACE durch einen Deletions-/Insertions-Polymorphismus im ACE-Gen beeinflusst. Genotypisiert man Sarkoidose-Patienten für diesen Polymorphismus, kann man Genotyp-korrigierte ACE-Normwerte nutzen, was eine höhere Sensitivität zur Folge hat [96].

### Phänotypen der Sarkoidose



Wie für das HLA-System gezeigt, segregiert nur eine kleine Zahl von genetischen Varianten mit einem groben klinischen Phänotyp. Für das neu entdeckte Suszeptibilitätsgen BTNL2 ist die phänotypische Assoziation bisher noch unklar, weil derzeit keine detaillierte Phänotypen definiert sind und der genetische Effekt relativ klein ist [58]. Um genetische Risikoprofile zu identifizieren, benötigt man Genotyp-Phänotyp-Assoziationen unter Nutzung eines Phänotypisierungsprotokolls, das sämtliche Organmanifestationen erfasst und in die Tiefe geht. Dieses Unterfangen wird durch die weite klinische Variabilität der Sarkoidose sehr erschwert [97, 98] und hier sind folgende Aspekte von Bedeutung: (I) die hohe Variabilität an Organmanifestationen, (II) akute oder chronische Manifestation mit ähnlichen oder gar identischen Organmanifestationen und (III) das weite Spektrum an spontanen oder therapierten Verläufen. Darüber hinaus beeinflussen (IV) ethnische Differenzen und (V) auch das Geschlecht den Phänotyp [7, 8, 53]. Für Forschungszwecke ist ein detailreiches Phänotypisierungsprotokoll mit weiter Akzeptanz wünschenswert.

Derartige Ansätze werden bereits genutzt und so konnte eine Studie bei Afroamerikanern zeigen, dass ein vollständiger Regress der radiologischen Veränderungen mit einem Marker auf Chromosom 1 assoziiert [99]. Ein anderer Ansatz nutzt die Quantifizierung des Schweregrades auf dieser Basis nach genetischen Assoziationen [100]. Dies ist ein verfolgenswerter Ansatz und unser Konsortium konnte zeigen, dass Serumparameter, die das Ausmaß der Entzündung erfassen, bei der akuten Sarkoidose im Vergleich zur chronischen deutlich erhöht sind und dass sie insbesondere bei Patienten erhöht sind, die bei akuter Sarkoidose einer Prednisolon-Therapie oder gar intensiver Therapieformen bedürfen [101]. Insgesamt kann man feststellen, dass neue Instrumente zur Stratifizierung von Patientenkohorten für Genotyp-Phänotyp-Studien in der Entwicklung sind und dass brauchbare Ansätze bereits existieren.

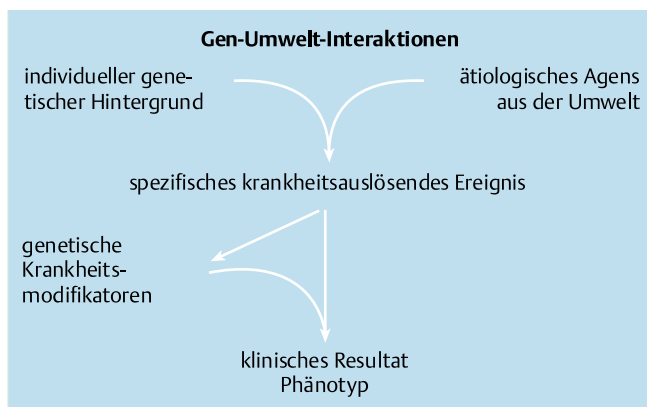
### Andere Granulomatosen



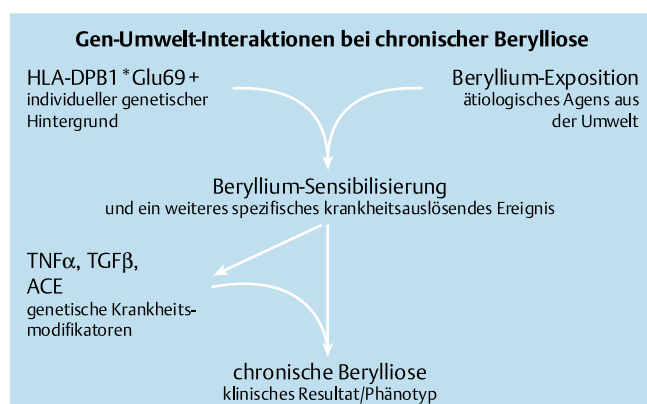
#### Chronische Berylliose

Die chronische Berylliose wurde in dieser Zeitschrift kürzlich ausführlich beschrieben [102]. Aus diesem Grund soll hier nur auf genetische und pathogenetische Aspekte eingegangen werden, die für das Studium der Sarkoidose hilfreich sind. Etwa 2–16% der exponierten Arbeiter sensibilisieren und etwa die Hälfte dieser Personen erkrankt an chronischer Berylliose [103]. Die Sensibilisierung erfolgt fast ausschließlich bei Personen, die ein HLA-DPB1-Allel tragen, das an Position 69 ein Glutamat aufweist. Somit ist der genetische Hintergrund bei der chronischen Berylliose im Gegensatz zur Sarkoidose in vielen Details bekannt und das Gleiche gilt für das auslösende Agens (vgl. [Abb. 1](#) und [Abb. 2](#), 1. Zeile). Die Beryllium-Sensibilisierung ist eines der spezifischen krankheitsauslösenden Ereignisse, was zwar notwendig, aber nicht hinreichend ist. Weitere sind noch unbekannt. Dieser Aspekt ist bei der Sarkoidose völlig unbekannt (vgl. Zeile 2 in [Abb. 1](#) u. [Abb. 2](#)).

Die bereits oben erwähnten Polymorphismen in den Genen für TGFβ<sub>1</sub>, TNFα und ACE assoziieren bei der chronischen Berylliose klar mit unterschiedlichen Verlaufsformen, so dass sie als krankheitsmodifizierende Gene bezeichnet werden können und ihre Varianten scheinen den Phänotyp und das klinische Resultat er-



**Abb. 1** Schematische Darstellung der Interaktionen zwischen genetischem Hintergrund, Umwelteinflüssen und krankheitsmodifizierenden Genen bei multifaktoriellen und multigenen Erkrankungen.



**Abb. 2** Das Zusammenspiel der in [Abb. 1](#) genannten Komponenten bei chronischer Berylliose mit Nennung der individuellen Komponenten und Ereignisse.

hebt zu beeinflussen [73,104–107]. Insofern sind bei der chronischen Berylliose einige zentrale ätiologische und pathogenetische Fragen bereits geklärt, die bei der Sarkoidose noch vollkommen offen sind ([Abb. 1](#) u. [Abb. 2](#)).

### Blau-Syndrom

Das Blau-Syndrom ist durch eine klassische Triade charakterisiert, die aus granulomatösen Läsionen der Haut, der Gelenke und der Augen besteht [108]. Es handelt sich mit weltweit etwa 15 beschriebenen Familien um eine sehr seltene autosomale Erkrankung mit dominantem Erbgang, die 1985 erstmals beschrieben wurde. Die genetische Besonderheit liegt bei voller Penetranz in der sehr unterschiedlichen Ausprägung der Symptomatik innerhalb einer Familie [109]. Auf Chromosom 16 konnte eine Mutation im CARD15-Gen (caspase-activating recruitment domain 15) identifiziert werden, die für die Erkrankung allein verantwortlich ist. Bei dem Genprodukt handelt es sich um ein Molekül, das Peptidoglykane bindet und anschließend den Transkriptionsfaktor NFκB aktiviert. Die Mutation führt zu einer konstitutiven Aktivierung [27]. Es lag nahe zu überprüfen, ob bei anderen granulomatösen Erkrankungen wie bei der Sarkoidose und dem Morbus Crohn diese Mutation von Bedeutung ist. Für die Sarkoidose kann dies definitiv ausgeschlossen werden [28] und dies gilt auch für den Morbus Crohn, obwohl hier eine wich-

tige, die Suszeptibilität-definierende Mutation in einem anderen Bereich dieses Gens liegt (siehe unten).

### Morbus Crohn

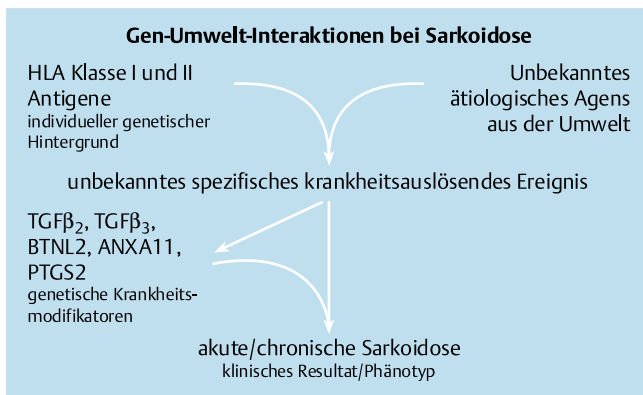
Der Morbus Crohn hat mit der Sarkoidose eine Reihe von histologischen und klinischen Gemeinsamkeiten. Das Verständnis der Pathogenese ist zwar limitiert, aber es gibt gute Hinweise darauf, dass ubiquitäre intestinale Bakterien eine persistierende mukosale Immunantwort hervorrufen und unterhalten, die bei genetisch disponierten Personen zu den charakteristischen intestinalen Läsionen führt. Genomweite Kopplungs- und Assoziationsstudien haben bislang bereits mehr als 10 Empfänglichkeitsloci identifiziert [110]. Die erste dieser Entdeckungen war eine Mutation im NOD2-Gen (nucleotide-binding oligomerisation domain; Synonym: CARD15) [111]. Heterozygote Träger der Mutation weisen ein 4fach erhöhtes und homozygote Träger ein 40fach erhöhtes Risiko, an Morbus Crohn zu erkranken, auf. Die Mutation führt zu einem vorzeitigen Abbruch bei der Herstellung des Genproduktes, das dann nicht mehr zu einer rechtzeitigen Aktivierung von NFκB in der Lage ist. Im Gegensatz zur Mutation beim Blau-Syndrom, die sich in der Nukleotid-bindenden Domäne des Moleküls findet, ist die Mutation bei Morbus Crohn in der leucinreichen Region des Moleküls, was andere funktionelle Konsequenzen hat. Eine Vielzahl der genannten Suszeptibilitätsgene des Morbus Crohn haben Funktionen in der Immunabwehr, sei es bei der Erkennung von Pathogenitätsmustern, der Phagozytose oder der Regulation des Zytokin-Netzwerkes. Insofern ist es vielversprechend, bei genetischen Studien die Sarkoidose und den Morbus Crohn parallel zu analysieren. Unser Konsortium konnte durch die kombinierte Analyse von Sarkoidose und Morbus Crohn auf Chromosom 10 einen weiteren Suszeptibilitätslocus neben Annexin A11 [64] lokalisieren, der sowohl mit Sarkoidose als auch mit Morbus Crohn assoziiert ist. Das Signal findet sich in dem potenziellen Gen C10ORF67 [112].

### Morbus Wegener

Die gleichen Überlegungen, wie für Morbus Crohn, gelten auch für den Morbus Wegener. Eine Reihe von Assoziationsstudien konnten zeigen, dass sich Genpolymorphismen, die bei der Sarkoidose von Bedeutung sind oder sein könnten, beim Morbus Wegener anders verhalten. So konnte für BTNL2 keine Assoziation zum Morbus Wegener gefunden werden [113] und wie bei der Sarkoidose besteht auch für den Morbus Wegener keine Assoziation zum Deletions-/Insertionspolymorphismus des ACE-Gens [114]. Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei den immunregulatorischen Zytokinen TGFβ<sub>1</sub> und Interleukin10 eine signifikante Verschiebung zu Allelen mit einem funktionellen Polymorphismus, der zu einer erniedrigten Gentranskription führt, was bei der Sarkoidose nicht beobachtet wurde [74,114,115]. Beim jetzigen Kenntnisstand kann man schlussfolgern, dass sich die Genvarianten des Zytokin-Netzwerkes bei Sarkoidose und Morbus Wegener deutlich unterscheiden.

### Suche nach Risikoprofilen

Genetische Risikoprofile sind individuelle Prädiktoren der Manifestation einer bestimmten Erkrankung. Sie lassen sich aus dem molekular-epidemiologischen Verständnis von Genotypen und klinischen Phänotypen ableiten. Beim Blau-Syndrom ist dies klar herausgearbeitet. Alle Träger der Mutation werden eine Manifestation des Blau-Syndroms erleiden und werden diese Nei-



**Abb. 3** Das Zusammenspiel der in **Abb. 1** genannten Komponenten mit Nennung der bei Sarkoidose möglicherweise identifizierten Komponenten.

gung mit einer 50%igen Wahrscheinlichkeit ihren Nachkommen vererben. Für Familienmitglieder, die negativ für diese Mutation sind, besteht keinerlei Risiko. Der Zeitpunkt und die Schwere der Manifestation variiert sehr stark innerhalb einer Familie und dies muss erkrankungsmodifizierenden Genen oder Umwelteinflüssen zugeschrieben werden [108,109]. Diese Mutation liefert keinen genetischen Beitrag für die Manifestation oder den Phänotypus der Sarkoidose [28]. Ein ähnlich dominanter genetischer Effekt konnte für keine der Genvarianten, die mit der Sarkoidose assoziieren, beobachtet werden. Aus diesem Grunde, den Erfahrungen mit anderen komplexen Erkrankungen und dem weiten Phänotypspektrum, erscheint es für die Sarkoidose sehr wahrscheinlich, dass eine Vielzahl von prädisponierenden Genen vorliegt, die dann in unterschiedlichen Kombinationen verschiedene Sarkoidose-Phänotypen begünstigen.

Bei den meisten multifaktoriellen und polygenen Erkrankungen einschließlich der Sarkoidose muss man davon ausgehen, dass das unbekannte ätiologische Agens auf der Basis des genetischen Hintergrundes agiert und ein erkrankungsauslösendes Ereignis initiiert. Dieses Ereignis und die auslösenden Faktoren sind derzeit bei der Sarkoidose unbekannt (**Abb. 3**). Bei der aktuellen Detailtiefe der Phänotypisierungen behindert das weite klinische Spektrum der Sarkoidosemanifestationen die Herausarbeitung klinisch relevanter Genotyp-Phänotyp-Beziehungen. Es bleibt zu hoffen, dass die in Entwicklung befindlichen Phänotypisierungsprotokolle dieses Defizit ausgleichen werden [100,101,116]. Man darf erwarten, dass sich das molekulare Verständnis der genetischen Varianten deutlich verbessern wird, da mit der nächsten Generation der Sequenzierungstechnologie ein höheres Niveau des genetischen Verständnisses erreicht werden wird.

Wenn dann unter Einsatz dieser Technologien genetische Risikoprofile etabliert werden, sind diese selbstverständlich nur für die untersuchte Ethnie gültig. Hier mag es einige wenige Ausnahmen geben und solche sind zum Beispiel für den gesamten MHC-Komplex zu erwarten [50,117]. HLA und TNF stehen in einem Kopplungsungleichgewicht und die Kombination von HLA-DRB1\*01 und TNFA2, welche bei Kaukasiern für eine gute Prognose prädisponiert, ist bei Japanern mit einer schlechten Prognose und einer kardialen Manifestation der Sarkoidose vergesellschaftet [86,117,118]. Die zu erwartende Komplexität solcher Risiko-Haplotypen zeigt sich zum Beispiel an BTNL2 umfassenden Haplotypen, die bei kaukasischen Amerikanern ein Risiko und bei Afroamerikanern aber einen Schutz vermitteln [59].

Dennoch erscheint das Fernziel, für unterschiedliche Sarkoidose-Phänotypen ein genetisches Risikoprofil zu etablieren, mit den neuen Hochdurchsatz-Genotypisierungstechnologien erreichbar. Dieses Wissen kann dann auch für pharmakogenetische Ansätze der Therapie von Prednisolon-resistenter Sarkoidose genutzt werden.

## Ausblick



Bislang haben die Versuche, den genetischen Hintergrund der Sarkoidose zu verstehen, die Vermutung bestätigt, dass es sich hier um eine komplexe multifaktorielle und multigene Erkrankung handelt. Große, im Detail phänotypisierte Kohorten und neue automatisierte Hochdurchsatz-Genotypisierungsplattformen sind eine Voraussetzung, um zukünftig systematisch Gen-Gen- sowie Gen-Umwelt-Interaktionen zu studieren und zu verstehen. Eine nächste Stufe des Verständnisses wird mit der Anwendung von Genexpressionsanalysen in Kombination mit proteomischen Techniken erreicht werden und hier existieren bereits erste Ansätze [44,119–121]. So konnte unter dem Einsatz von genetischen und proteomischen Techniken in einer schwedischen Studie die Existenz von Aminosäuresequenzen von Selbst-Antigenen in der Antigen-präsentierenden Grube der MHC-II-Moleküle bei Sarkoidose nachgewiesen werden. Einige dieser Moleküle sind als Autoantigene bekannt und eine Rolle in der Initiierung der T-Zell-Antwort erscheint denkbar [122]. Ende 2008 wird die Rekrutierungsphase einer Studie unseres Konsortiums beginnen, in der bei 2000 Sarkoidose-Patienten ein detaillierter Phänotypus über einen mehrjährigen Verlauf erhoben wird. Umfassende, grobe Phänotypen und feinere Subphänotypen werden mittels logistischer Regressionsanalysen mit unterschiedlichen genetischen Varianten korreliert werden, um so prognostische Haplotypen zu identifizieren, die sich zu einem Instrument entwickeln lassen, das genetische Risikoprofile klinisch anwendbar macht und pharmakogenetische Studien erlaubt. Das Fernziel ist es, über ein genetisches Risikoprofil problematische Verläufe, wie zum Beispiel Kortisonresistenz, zu prognostizieren, um sie dann frühzeitig einer intensiven Therapie zuführen zu können.

## Literatur

- 1 American Thoracic Society. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (2): 736–755
- 2 Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur Respir J* 1998 Sep; 12: 716–738
- 3 Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153–2165
- 4 Zissel G, Prasse A, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis-immunopathogenetic concepts. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 3–14
- 5 Hillerdal G, Nöu E, Osterman K et al. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 29–232
- 6 Rybicki BA Jr, Major M, Popovich J et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: A 5-year study in health maintenance organization. *Rev1* 1997; 145: 234–241
- 7 James DG, Neville E, Siltzbach LE. A worldwide review of sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 278: 321–334
- 8 Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885–1889



- 9 Rose CS, Martyny JW, Newman LS et al. "Lifeguard lung": endemic granulomatous pneumonitis in an indoor swimming pool. *Am J Public Health* 1998; 88: 795–800
- 10 Newman LS, Mroz MM, Balkissoon R et al. Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease: a longitudinal study of disease risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 54–60
- 11 Müller-Quernheim J, Gaede KI, Fireman E et al. Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 1190–1195
- 12 Richeldi L, Sorrentino R, Saltini C. HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science* 1993; 262: 242–244
- 13 Maier LA, McGrath DS, Sato H et al. Influence of MHC class II in susceptibility to beryllium sensitization and chronic beryllium disease. *J Immunol* 2003; 171: 6910–6918
- 14 Newman LS. Metals that cause sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998; 13: 212–220
- 15 Rafnsson V, Ingimarsson O, Hjalmarsson I et al. Association between exposure to crystalline silica and risk of sarcoidosis. *Occup Environ Med* 1998; 55: 657–660
- 16 Jörgensen G. Die Genetik der Sarkoidose. *Acta Med Scand* 1964; 425: 209–212
- 17 Kirsten D. Sarcoidosis in Germany. Analysis of a questionnaire survey in 1992 of patients of the German Sarcoidosis Group. *Pneumologie* 1995; 49: 378–382
- 18 Wirsberger RM, Vries J de, Wouters EF et al. Clinical presentation of sarcoidosis in The Netherlands an epidemiological study. *Neth J Med* 1998; 53: 53–60
- 19 McGrath DS, Daniil Z, Foley P et al. Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 751–754
- 20 Fite E, Alsina JM, Anto JM et al. Sarcoidosis: family contact study. *Respiration* 1998; 65: 34–39
- 21 Rybicki BA, Harrington D, Major M et al. Heterogeneity of familial risk in sarcoidosis. *Genet Epidemiol* 1996; 13: 23–33
- 22 Sverrild A, Backer V, Kyvik KO et al. Heredity In Sarcoidosis – A Registry-Based Twin Study. *Thorax* 2008; 63: 894–896
- 23 Welcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661–678
- 24 Tromp G, Kuivaniemi H, Raphael S et al. Genetic linkage of familial granulomatous inflammatory arthritis, skin rash, and uveitis to chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1097–1107
- 25 Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 379: 821–823
- 26 Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001 Jun 16; 357 (9272): 1925–1928
- 27 Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001 Sep; 29 (1): 19–20
- 28 Schürmann M, Valentonyte R, Hampe J et al. CARD15 gene mutations in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2003 Nov; 22 (5): 748–754
- 29 Schürmann M, Lympany PA, Reichel P et al. Familial sarcoidosis is linked to the major histocompatibility complex region. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (3 Pt 1): 861–864
- 30 Schürmann M, Reichel P, Müller-Myhsok B et al. Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (5): 840–846
- 31 Valentonyte R, Hampe J, Huse K et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet* 2005 Apr; 37 (4): 357–364
- 32 Thompson CL, Rybicki BA, Iannuzzi MC et al. Reduction of sample heterogeneity through use of population substructure: an example from a population of African American families with sarcoidosis. *Am J Hum Genet* 2006 Oct; 79 (4): 606–613
- 33 Judson MA, Hirst K, Iyengar SK et al. Comparison of sarcoidosis phenotypes among affected African-American siblings. *Chest* 2006 Sep; 130 (3): 855–862
- 34 Valentonyte R, Hampe J, Croucher PJ et al. Study of C-C chemokine receptor 2 alleles in sarcoidosis, with emphasis on family-based analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 May 15; 171 (10): 1136–1141
- 35 Brewerton DA, Cockburn C, James DC et al. HLA antigens in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1977 Feb; 27 (2): 227–229
- 36 Moller E, Hedfors E, Wiman LG. HL-A genotypes and MLR in familial sarcoidosis. *Tissue Antigens* 1974; 4(4): 299–305
- 37 Smith MJ, Turton CW, Mitchell DN et al. Association of HLA B8 with spontaneous resolution in sarcoidosis. *Thorax* 1981 Apr; 36 (4): 296–298
- 38 Dubaniewicz A, Szczerkowska Z, Hoppe A. Comparative analysis of HLA class I antigens in pulmonary sarcoidosis and tuberculosis in the same ethnic group. *Mayo Clin Proc* 2003 Apr; 78 (4): 436–442
- 39 Hedfors E, Lindstrom F. HLA-B8/DR3 in sarcoidosis. Correlation to acute onset disease with arthritis. *Tissue Antigens* 1983 Sep; 22 (3): 200–203
- 40 Lio D, Candore G, Romano GC et al. Modification of cytokine patterns in subjects bearing the HLA-B8,DR3 phenotype: implications for autoimmunity. *Cytokines Cell Mol Ther* 1997 Dec; 3 (4): 217–224
- 41 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 Mar 15; 169 (6): 696–702
- 42 Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O et al. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Nov; 156 (5): 1601–1605
- 43 Bogunia-Kubik K, Tomeczko J, Suchnicki K et al. HLA-DRB1\*03, DRB1\*11 or DRB1\*12 and their respective DRB3 specificities in clinical variants of sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2001 Jan; 57 (1): 87–90
- 44 Rutherford RM, Brutsche MH, Kearns M et al. HLA-DR2 predicts susceptibility and disease chronicity in Irish sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004 Oct; 21 (3): 191–198
- 45 Schürmann M, Bein G, Kirsten D et al. HLA-DQB1 and HLA-DPB1 genotypes in familial sarcoidosis. *Respir Med* 1998; 92: 649–652
- 46 Naruse TK, Matsuzawa Y, Ota M et al. HLA-DQB1\*0601 is primarily associated with the susceptibility to cardiac sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2000 Jul; 56 (1): 52–57
- 47 Rossman MD, Thompson B, Frederick M et al. HLA-DRB1\*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet* 2003 Oct; 73 (4): 720–735
- 48 Voorter CE, Drent M, Hoitsma E et al. Association of HLA DQB1 0602 in sarcoidosis patients with small fiber neuropathy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005 Jun; 22 (1): 129–132
- 49 Voorter CE, Drent M, Berg-Loonen EM van den. Severe pulmonary sarcoidosis is strongly associated with the haplotype HLA-DQB1\*0602-DRB1\*150101. *Hum Immunol* 2005 Jul; 66 (7): 826–835
- 50 Sato H, Grutters JC, Pantelidis P et al. HLA-DQB1\*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002 Oct; 27 (4): 406–412
- 51 Grunewald J, Olerup O, Persson U et al. T-cell receptor variable region gene usage by CD4+ and CD8+ T cells in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood of sarcoidosis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994 May 24; 91 (11): 4965–4969
- 52 Grunewald J, Berlin M, Olerup O et al. Lung T-helper cells expressing T-cell receptor AV2S3 associate with clinical features of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Mar; 161 (3 Pt 1): 814–818
- 53 Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jan 1; 175 (1): 40–44
- 54 Foley PJ, McGrath DS, Puscinska E et al. Human leukocyte antigen-DRB1 position 11 residues are a common protective marker for sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25 (3): 272–277
- 55 Wang Z, White PS, Petrovic M et al. Differential susceptibilities to chronic beryllium disease contributed by different Glu69 HLA-DPB1 and -DPA1 alleles. *J Immunol* 1999; 163 (3): 1647–1653
- 56 Lombardi G, Germain C, Uren J et al. HLA-DP allele-specific T cell responses to beryllium account for DP-associated susceptibilities to chronic beryllium disease. *J Immunol* 2001; 166 (5): 3549–3555
- 57 Maliarik MJ, Chen KM, Major ML et al. Analysis of HLA-DPB1 polymorphisms in African-Americans with sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (1): 111–114
- 58 Li Y, Wollnik B, Pabst S et al. BTNL2 gene variant and sarcoidosis. *Thorax* 2006 Mar; 61 (3): 273–274
- 59 Rybicki BA, Walewski JL, Maliarik MJ et al. The BTNL2 gene and sarcoidosis susceptibility in African Americans and Whites. *Am J Hum Genet* 2005 Sep; 77 (3): 491–499
- 60 Spagnolo P, Sato H, Grutters JC et al. Analysis of BTNL2 genetic polymorphisms in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2007 Sep; 70 (3): 219–227
- 61 Nguyen T, Liu XK, Zhang Y et al. BTNL2, a butyrophilin-like molecule that functions to inhibit T cell activation. *J Immunol* 2006 Jun 15; 176 (12): 7354–7360



- 62 Toews GB, Vial WC, Dunn MM et al. The accessory cell function of human alveolar macrophages in specific T cell proliferation. *The Journal of Immunology* 1984; 132 (1): 181–186
- 63 Zissel G, Ernst M, Schlaak M et al. Accessory function of alveolar macrophages from patients with sarcoidosis and other granulomatous and non-granulomatous lung diseases. *J Invest Med* 1997; 45 (2): 75–86
- 64 Hofmann S, Franke A, Fischer A et al. Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet* 2008; Epub ahead of print
- 65 Hayes MJ, Longbottom RE, Evans MA et al. Annexinopathies. *Subcell Biochem* 2007; 45: 1–28
- 66 Gerke V, Moss SE. Annexins: from structure to function. *Physiol Rev* 2002 Apr; 82 (2): 331–371
- 67 Moss SE, Morgan RO. The annexins. *Genome Biol* 2004; 5 (4): 219
- 68 Jorgensen CS, Levantino G, Houen G et al. Determination of autoantibodies to annexin XI in systemic autoimmune diseases. *Lupus* 2000; 9 (7): 515–520
- 69 Ziegenhagen MW, Rothe ME, Zissel G et al. Exaggerated TNF $\alpha$  release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002 Oct; 19 (3): 185–190
- 70 Zissel G, Homolka J, Schlaak J et al. Anti-inflammatory cytokine release by alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 713–719
- 71 El-Gamel A, Awad MR, Hasleton PS et al. Transforming growth factor-beta (TGF-beta1) genotype and lung allograft fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 1999 Jun; 18 (6): 517–523
- 72 Ludviksson BR, Gunnlaugsdottir B. Transforming growth factor-beta as a regulator of site-specific T-cell inflammatory response. *Scand J Immunol* 2003 Aug; 58 (2): 129–138
- 73 Jonth AC, Silveira L, Fingerlin TE et al. TGF-beta1 variants in chronic beryllium disease and sarcoidosis. *J Immunol* 2007 Sep 15; 179 (6): 4255–4262
- 74 Muraközy G, Gaede KI, Zissel G et al. Analysis of gene polymorphisms in interleukin-10 and transforming growth factor-beta 1 in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18 (2): 165–169
- 75 Awad MR, El-Gamel A, Hasleton P et al. Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. *Transplantation* 1998 Oct 27; 66 (8): 1014–1020
- 76 Kruit A, Grutters JC, Ruven HJ et al. Transforming growth factor-beta gene polymorphisms in sarcoidosis patients with and without fibrosis. *Chest* 2006 Jun; 129 (6): 1584–1591
- 77 Müller-Quernheim J, Pfeijfer S, Männel D et al. Lung-restricted activation of the alveolar macrophage/monocyte system in pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1992 Jan; 145 (1): 187–192
- 78 McGuire W, Hill A, Allsopp C et al. Variation in the TNF- $\alpha$  promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature* 1994; 371: 508–511
- 79 Cabrera M, Shaw MA, Sharples C et al. Polymorphism in tumor necrosis factor genes associated with mucocutaneous leishmaniasis. *J Exp Med* 1995; 182 (5): 1259–1264
- 80 Huang D, Gisco R, Zhou Y et al. Polymorphisms in CTLA-4 but not tumor necrosis factor-alpha or interleukin-1-beta genes are associated with Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2000 Feb; 27 (2): 397–401
- 81 Seitzer U, Swider C, Stüber F et al. Tumor necrosis factor alpha promoter gene polymorphism in sarcoidosis. *Cytokine* 1997; 9 (10): 787–790
- 82 Somoskövi A, Zissel G, Seitzer U et al. Polymorphism at position -308 in the promoter region of the TNF-alpha and in the first intron of the TNF-beta genes and spontaneous and lipopolysaccharide-induced TNF-alpha release in sarcoidosis. *Cytokine* 1999; 11 (11): 882–887
- 83 Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G et al. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Nov; 156 (5): 1586–1592
- 84 Ziegenhagen MW, Schrum S, Zissel G et al. Increased expression of proinflammatory chemokines in bronchoalveolar lavage cells of patients with progressing idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *J Invest Med* 1998 Jun; 46 (5): 223–231
- 85 Idali F, Wiken M, Wahlstrom J et al. Reduced Th1 response in the lungs of HLA-DRB1\*0301 patients with pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006 Mar; 27 (3): 451–459
- 86 Seitzer U, Gerdes J, Müller-Quernheim J. Evidence for disease phenotype associated haplotypes (DR.TNF) in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001 Oct; 18 (3): 279–283
- 87 Grutters JC, Sato H, Pantelidis P et al. Increased frequency of the uncommon tumor necrosis factor -857T allele in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Apr 15; 165 (8): 1119–1124
- 88 Spagnolo P, Renzoni EA, Wells AU et al. C-C chemokine receptor 5 gene variants in relation to lung disease in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Sep 15; 172 (6): 721–728
- 89 Spagnolo P, Renzoni EA, Wells AU et al. C-C chemokine receptor 2 and sarcoidosis: association with Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Nov 15; 168 (10): 1162–1166
- 90 Schürmann M, Kwiatkowski R, Albrecht M et al. Study of Toll-like receptor gene loci in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 2008; 152: 423–431
- 91 Hill MR, Papafili A, Booth H et al. Functional prostaglandin-endoperoxide synthase 2 polymorphism predicts poor outcome in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Oct 15; 174 (8): 915–922
- 92 Abel L, Sanchez FO, Oberti J et al. Susceptibility to leprosy is linked to the human NRAMP1 gene. *J Infect Dis* 1998 Jan; 177 (1): 133–145
- 93 Bellamy R. Identifying genetic susceptibility factors for tuberculosis in Africans: a combined approach using a candidate gene study and a genome-wide screen. *Clin Sci (Lond)* 2000 Mar; 98 (3): 245–250
- 94 Dubaniewicz A, Jamieson SE, Dubaniewicz-Wybierska M et al. Association between SLC11A1 (formerly NRAMP1) and the risk of sarcoidosis in Poland. *Eur J Hum Genet* 2005 Jul; 13 (7): 829–834
- 95 Medica I, Kastrin A, Maver A et al. Role of genetic polymorphisms in ACE and TNF-alpha gene in sarcoidosis: a meta-analysis. *J Hum Genet* 2007; 52 (10): 836–847
- 96 Biller H, Zissel G, Ruprecht B et al. Genotype-corrected reference values for serum angiotensin-converting enzyme. *Eur Respir J* 2006 Dec; 28 (6): 1085–1090
- 97 Baughman RP, Lower EE, Bois RM du. Sarcoidosis. *Lancet* 2003 Mar 29; 361 (9363): 1111–1118
- 98 Judson MA, Thompson BW, Rabin DL et al. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest* 2003 Feb; 123 (2): 406–412
- 99 Rybicki BA, Sinha R, Iyengar S et al. Genetic linkage analysis of sarcoidosis phenotypes: the sarcoidosis genetic analysis (SAGA) study. *Genes Immun* 2007 Jul; 8 (5): 379–386
- 100 Wasfi YS, Rose CS, Murphy JR et al. A new tool to assess sarcoidosis severity. *Chest* 2006 May; 129 (5): 1234–1245
- 101 Prasse A, Katic C, Germann M et al. Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Feb 1; 177 (3): 330–336
- 102 Müller-Quernheim J, Gaede KI, Prasse A et al. Chronische Berylliose. *Pneumologie* 2007 Feb; 61 (2): 109–116
- 103 Newman LS, Lloyd J, Daniloff E. The Natural History of Beryllium Sensitization and Chronic Beryllium Disease. *Environ Health Perspect* 1996; 104S (5): 937–943
- 104 Gaede KI, Amicosante M, Schürmann M et al. Function associated transforming growth factor-beta gene polymorphism in chronic beryllium disease. *J Mol Med* 2005 May; 83 (5): 397–405
- 105 Maier LA, Sawyer RT, Bauer RA et al. High beryllium-stimulated TNF-alpha is associated with the -308 TNF-alpha promoter polymorphism and with clinical severity in chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Oct 1; 164 (7): 1192–1199
- 106 Sato H, Silveira L, Fingerlin T et al. TNF polymorphism and bronchoalveolar lavage cell TNF-alpha levels in chronic beryllium disease and beryllium sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Mar; 119 (3): 687–696
- 107 Maier LA, Reynolds MV, Young DA et al. Angiotensin-1 converting enzyme polymorphisms in chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (4 Pt 1): 1342–1350
- 108 Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr* 1985 Nov; 107 (5): 689–693
- 109 Becker ML, Rose CD. Blau syndrome and related genetic disorders causing childhood arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005 Dec; 7 (6): 427–433
- 110 Mathew CG. New links to the pathogenesis of Crohn disease provided by genome-wide association scans. *Nat Rev Genet* 2008 Jan; 9 (1): 9–14
- 111 Schreiber S, Rosenstiel P, Albrecht M et al. Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nat Rev Genet* 2005 May; 6 (5): 376–388

- 112 Franke A, Fischer A, Nothnagel M *et al.* Genome-Wide Association Analysis in Sarcoidosis and Crohn's Disease Unravels a Common Susceptibility Locus on 10p12.2. *Gastroenterology* 2008; 135: 1207–1215
- 113 Pieters K, Pettersson A, Gullberg U *et al.* The -564 A/G polymorphism in the promoter region of the proteinase 3 gene associated with Wegener's granulomatosis does not increase the promoter activity. *Clin Exp Immunol* 2004 Nov; 138 (2): 266–270
- 114 Muraközy G, Gaede KI, Ruprecht B *et al.* Gene polymorphisms of immunoregulatory cytokines and angiotensin-converting enzyme in Wegener's granulomatosis. *J Mol Med* 2001 Nov; 79 (11): 665–670
- 115 Bartfai Z, Gaede KI, Russell KA *et al.* Different gender-associated genotype risks of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Immunol* 2003 Dec; 109 (3): 330–337
- 116 Rybicki BA, Hirst K, Iyengar SK *et al.* A sarcoidosis genetic linkage consortium: the sarcoidosis genetic analysis (SAGA) study. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases*. 2005 Jun; 22 (2): 115–122
- 117 Grutters JC, Sato H, Welsh KI *et al.* The importance of sarcoidosis genotype to lung phenotype. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003 Sep; 29 (3 Suppl): S59–62
- 118 Takashige N, Naruse TK, Matsumori A *et al.* Genetic polymorphisms at the tumour necrosis factor loci (TNFA and TNFB) in cardiac sarcoidosis. *Tissue Antigens* 1999 Aug; 54 (2): 191–193
- 119 Sabouchi-Schutt F, Astrom J, Hellman U *et al.* Changes in bronchoalveolar lavage fluid proteins in sarcoidosis: a proteomics approach. *Eur Respir J* 2003 Mar; 21 (3): 414–420
- 120 Magi B, Bini L, Perari MG *et al.* Bronchoalveolar lavage fluid protein composition in patients with sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis: a two-dimensional electrophoretic study. *Electrophoresis* 2002 Sep; 23 (19): 3434–3444
- 121 Rottoli P, Magi B, Perari MG *et al.* Cytokine profile and proteome analysis in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis, pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Proteomics* 2005 Apr; 5 (5): 1423–1430
- 122 Wahlstrom J, Dengjel J, Persson B *et al.* Identification of HLA-DR-bound peptides presented by human bronchoalveolar lavage cells in sarcoidosis. *J Clin Invest* 2007 Nov 1; 117 (11): 3576–3582