



A. TAZI, S. FEUILLET

Service de Pneumologie, Centre de Référence de l'Histiocytose Langerhansienne, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

S'il est établi que la sarcoïdose est secondaire à une réponse immunitaire Th1, de nombreuses inconnues demeurent concernant les mécanismes qui modulent cette réponse immunitaire et qui sous-tendent notamment la rémission spontanée de la maladie ou à l'inverse son évolution chronique et parfois fibrosante.

Il apparaît, cependant, qu'une part significative des facteurs en jeu est liée à une prédisposition génétique des individus.

Les progrès technologiques ont permis de mieux cerner les facteurs génétiques associés à un risque accru de survenue de sarcoïdose ou à un profil clinique ou évolutif particulier.

Les travaux de recherche actuels s'efforcent de préciser les interactions entre prédisposition génétique et environnement au sein de populations de patients mieux caractérisées tant au niveau du phénotype clinique que sur le plan génétique.

Malgré les incertitudes qui concernent les hypothèses étiologiques de la sarcoïdose, la meilleure connaissance de la réaction immunitaire granulomateuse est à l'origine de nouvelles approches thérapeutiques ciblées.

Quoi de neuf dans la sarcoïdose ?

■ ASPECTS GÉNÉTIQUES DE LA SARCOÏDOSE

La survenue de sarcoïdose chez des jumeaux monozygotes ne partageant pas le même habitat, les formes familiales de la maladie et la variabilité de l'incidence de la maladie en fonction des ethnies sont en faveur d'une prédisposition génétique. Le mode de transmission héréditaire de la sarcoïdose est cependant complexe, impliquant de multiples facteurs génétiques ayant chacun un effet modeste [1, 2]. L'étude de la fréquence de la sarcoïdose chez les apparentés des patients inclus dans la grande cohorte ACCESS (*a case control etiologic study for sarcoidosis*) comparativement à des sujets contrôles appariés a trouvé un risque relatif de sarcoïdose familiale de 5. Cependant, en pratique, le risque de survenue de sarcoïdose chez les collatéraux ou les descendants d'un cas index est d'environ 1 % chez les patients d'origine européenne. De ce fait, en termes de conseil génétique, il n'y a pas d'indication à réaliser des investigations de principe en l'absence de symptômes évocateurs [2].

1. – Etudes génétiques de sarcoïdoses familiales

Ces études sont basées sur la recherche de variations de l'ADN de régions informatives du génome (microsatellites ou points polymorphisme SNP) sur des positions chromosomiques connues au sein de familles comprenant des sujets atteints et indemnes [1, 2]. La puissance de ces études dépend de la taille des populations étudiées et de la sélection de marqueurs génétiques adéquats, mais les résultats obtenus peuvent être limités aux familles étudiées.

Ainsi, une équipe allemande a mis en évidence un lien fort entre le bras court du chromosome 6 (sur lequel de nombreux gènes impliqués dans les réponses immunitaires sont situés) et la sarcoïdose. La cartographie plus précise de cette région chromosomique a permis d'identifier 2 gènes qui contribuent apparemment de façon indépendante à cette liaison : HLA-DR et BTNL2 (butyrophylin-like 2) [1, 2]. Un polymorphisme portant sur un seul nucléotide du gène de BTNL2 aboutit à une forme tronquée, non fonctionnelle de la protéine (qui demeure cytoplasmique et ne n'exprime pas à la paroi cellulaire). BTNL2 appartient à la famille des molécules de co-stimulation B7 et inhibe l'activation des lymphocytes T. L'absence de signal de régulation via BTNL2 pourrait rendre

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

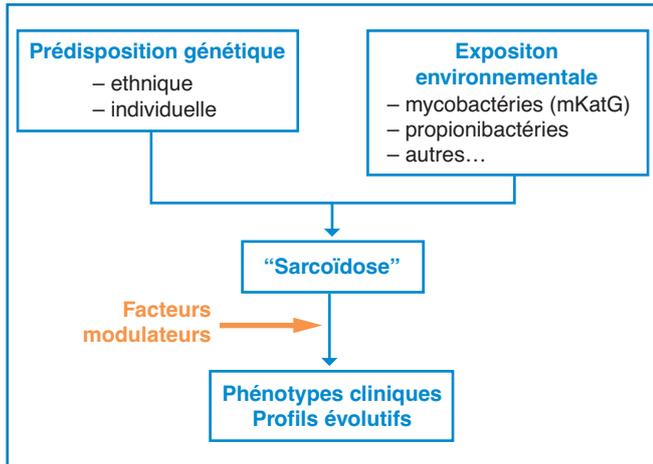


Fig. 1 : Représentation schématique des interactions gènes-environnement dans la sarcoïdose. Des facteurs génétiques prédisposent l'individu au risque de sarcoïdose. En présence de facteurs déclenchants environnementaux, la maladie peut se développer avec des expressions cliniques et évolutives variables sous l'effet de facteurs modulateurs (génétiques, hormonaux).

compte de l'activation incontrôlée des lymphocytes T observée dans la maladie (**fig. 1**). Très récemment, la même équipe a rapporté un lien entre certains polymorphismes du gène de l'Annexine A11 (situé sur le chromosome 10) et la sarcoïdose [3].

L'importance de *BTNL2* dans d'autres populations de patients sarcoïdiens reste à démontrer. Ainsi, dans l'étude *SAGA (sarcoidosis genetic analysis)* menée aux Etats-Unis sur des familles noires américaines, l'association de *BTNL2* avec la sarcoïdose apparaît moins significative [1, 2]. En revanche, dans cette étude, plusieurs régions chromosomiques, notamment sur le chromosome 5, semblaient porter des gènes candidats liés à la maladie. L'analyse plus fine, tenant compte du métissage génétique ancestral des populations étudiées, a permis d'exclure la plupart de ces régions génétiques à l'exception d'un locus sur le bras long (5q-11) et un autre sur le bras court (5p15.2) du chromosome 5 qui étaient associés respectivement à un risque accru ou diminué de la maladie. Un lien avec la région 3p14-11 a été aussi identifié [1, 2]. Une cartographie génétique plus précise de ces régions est en cours. Cette étude souligne l'importance de la "stratification génétique ancestrale" des populations dans la recherche de facteurs génétiques de la sarcoïdose.

D'autre part, il faut souligner la faible concordance dans l'expression de la maladie parmi les patients d'une même famille atteints de sarcoïdose, ce qui indique qu'hormis les gènes de prédisposition, des différences génétiques ou liées à l'exposition environnementale existent entre les patients d'une même fratrie et déterminent le phénotype de la maladie. La béryl-

liose chronique, qui est une "copie phénotypique" de la sarcoïdose, illustre bien les interactions entre prédisposition génétique et environnement. Pour l'heure, seule une étude a rapporté un lien entre un polymorphisme HLA particulier, la présence d'un environnement humide et le risque de survenue de sarcoïdose chez des familles de patients noirs américains.

Très récemment, une étude utilisant les registres de jumeaux danois et finlandais a montré un risque beaucoup plus élevé ($\times 80$) de survenue de sarcoïdose entre jumeaux monozygotes comparativement à des jumeaux dizygotes ($\times 7$, proche du facteur 5 de l'étude *ACCESS* chez les collatéraux). Cependant, des facteurs environnementaux sont aussi importants, dans la mesure où la majorité des jumeaux homozygotes étaient discordants à l'égard de la survenue de la maladie [4].

2. – Etudes cas-contrôles de gènes candidats

Une des difficultés majeure de ce type d'études est liée aux différences génétiques des populations étudiées. Du fait de l'importance des gènes HLA dans la présentation antigénique et la régulation de la réponse immunitaire, ces gènes ont été les plus étudiés. De nombreux travaux sur les gènes de classe I (HLA A, B, C) et de classe II (HLA DR, DQ, DP) ont montré des allèles liés à la prédisposition ou à la protection à l'égard de la maladie. De plus, des liens entre gènes de classe I et de classe II ont été suggérés.

La plupart des études sur les gènes de classe II concernent HLA-DRB1 et ont montré à la fois un lien avec la prédisposition, le phénotype et le pronostic de la maladie. Un certain nombre de gènes HLA semblent liés à la maladie indépendamment des ethnies étudiées. Ainsi, l'étude *ACCESS (a case control etiological study for sarcoidosis)* a mis en évidence une association entre HLA-DRB1, DRB3, DQB1 et DPB1 et la sarcoïdose de façon assez similaire dans les différentes ethnies qui composaient la population étudiée. Du fait du déséquilibre de liaison important entre les allèles HLA-DR et DQ au sein du CMH, des allèles HLA-DQ1 sont aussi associés à la sarcoïdose. En particulier, l'allèle HLA-DRB1*1101 est associé à la maladie à la fois chez les patients noirs américains et les patients blancs.

Cependant, l'analyse des résultats des nombreuses études réalisées sur les gènes HLA est en faveur d'une hétérogénéité génétique du risque de sarcoïdose, en fonction notamment des populations étudiées. De plus, les gènes qui influencent le phénotype de la sarcoïdose semblent différents de ceux qui favorisent le développement de la maladie [1, 2]. Les résultats



HLA	Allèle	Association
HLA-B	B*8	Susceptibilité
HLA-DRB1	*0301	Forme aiguë ; bon pronostic
	*04	Syndrome de Löfgren
	*1101	Protection Susceptibilité (caucasiens et AA)
HLA-DRB3	*1501	Syndrome de Löfgren
	*0101	Susceptibilité ; progression (caucasiens)
HLA-DQB1	*0201	Protection ; syndrome de Löfgren ; bon pronostic
	*0602	Susceptibilité ; progression

* adapté de la référence 1. Les résultats varient en fonction des populations étudiées.

Tableau 1 : Principales associations HLA et sarcoïdose*.

les plus consistants concernant les gènes HLA dans la sarcoïdose sont résumés dans le **tableau 1**.

Une des difficultés de la sarcoïdose est de distinguer les différents phénotypes au sein des populations étudiées dans la mesure où au-delà de la notion de maladie aiguë ou chronique, des phénotypes très variables existent dont la caractérisation nécessite souvent un recul évolutif [5]. Le phénotype le plus caractéristique est le syndrome de Löfgren, dont la présentation clinique est stéréotypée et l'évolution en règle bénigne et spontanément résolutive. Chez les patients suédois atteints de syndrome de Löfgren, l'évolution est néanmoins différente selon qu'ils sont HLA-DRB1*0301 ou non ; les premiers ont quasi constamment (95 %) une forme spontanément résolutive en 2 ans alors que les autres ont une forme progressive dans 50 % des cas [6]. De façon intéressante, chez les patients suédois HLA-DRB1*0301, des lymphocytes T oligoclonaux AV2S3 s'accumulent dans le poumon et diminuent lorsque la maladie régresse, ce qui suggère que chez ces patients de bon pronostic une présentation antigénique efficace est effectuée dans un contexte HLA-DRB1*0301 induisant l'expansion de lymphocytes T AV2S3 qui éliminent l'antigène et conduisent à la résolution de la maladie.

D'autre part, les allèles HLA-DRB1 "protecteurs" (HLA-DRB1*01 et *04) vis-à-vis de la sarcoïdose contiennent des résidus hydrophobes dans leur partie variable située au niveau de la poche de liaison antigénique, alors que les allèles qui favorisent la maladie (HLA-DRB1*08, *09, *12, *14, *15 et *17) partagent un résidu hydrophile à cette même position. Ces différences pourraient donc déterminer la liaison aux peptides et de ce fait influencer sur la présentation antigénique et le devenir de la réponse immunitaire [2]. Une étude a montré

- ▶ Sarcoïdose = combinaison variable de facteurs génétiques et environnementaux variés qui aboutissent à une expression clinique et à un profil évolutif de la maladie très hétérogènes.
- ▶ Association de certains gènes HLA avec la maladie ou à des formes cliniques particulières, mais ces gènes varient d'une population à une autre, notamment en fonction des ethnies.
- ▶ Polymorphisme de la molécule BTNL2 (impliquée dans la modulation de l'activation des lymphocytes T retrouvé dans certaines populations de patients), mais reste à confirmer.
- ▶ Malgré une étiologie toujours mystérieuse, la meilleure connaissance des mécanismes de la réponse immunitaire sarcoïdienne est à l'origine de plusieurs essais thérapeutiques plus ciblés.
- ▶ Les efforts sont à poursuivre pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la modulation de la réaction granulomateuse.
- ▶ La promotion de la recherche sur la sarcoïdose en France = constitution de cohortes de patients bien caractérisés sur le plan phénotypique et homogène sur le plan de la génétique des populations (ethnies), associée à la mise en place de collections biologiques est essentielle.

un lien entre des variants de la poche 9 de HLA-DQ et la poche 5 de DR avec des stades radiographiques différents de la maladie. Cela rappelle l'influence de la mutation valine → glutamine sur HLADPβ1⁶⁹ et le risque de sensibilisation au béryllium (**fig. 1**). Si l'allèle Glu⁶⁹ n'a pas été retrouvé dans la sarcoïdose, un lien avec d'autres zones hypervariables de HLA-DPβ1 (Val36 et Asp55) a été suggéré.

La recherche d'un polymorphisme de gènes candidats codant pour des cytokines ou d'autres molécules impliquées dans la réponse immunitaire sarcoïdienne a le plus souvent abouti à des résultats non reproductibles, du fait notamment de la variabilité génétique des populations étudiées [1, 2]. Néanmoins, ces études ont permis d'écarter, par exemple, un rôle significatif de la mutation du gène CARD15/NOD2 responsable du syndrome de Blau ou des mutations associées à certaines formes de la maladie de Crohn.

D'un point de vue pratique clinique, une question essentielle concerne l'identification des marqueurs génétiques prédictifs du cours évolutif de la maladie et de sa réponse au traitement. Dans une étude de relation génotype-phénotype portant sur une cohorte de patients noirs américains, la résolution radiographique thoracique a pu être corrélée à un marqueur situé sur le chromosome 1. De nouvelles approches de classification pronostique de la sarcoïdose au-delà des stades radiographiques thoraciques sont nécessaires afin de stratifier les patients pour les études de relation génotype-phénotype,

basées par exemple sur la nécessité ou non de mettre en route un traitement et la durée de celui-ci [1, 2, 5].

■ QUELLE(S) ETIOLOGIE(S) DE LA SARCOÏDOSE ?

Avec le recul, la diversité du spectre clinique de la sarcoïdose, les différences à la fois en fréquence, expression et pronostic de la maladie d'une population (ethnie) à l'autre, il apparaît plus plausible que plusieurs facteurs environnementaux soient en cause dans cette affection et interagissent avec des terrains génétiques différents [5, 7].

Le rôle de l'environnement a été rappelé par la survenue avec une incidence anormalement élevée d'une pathologie pulmonaire similaire à la sarcoïdose chez les pompiers de New York ayant lutté contre la catastrophe du *World Trade Center*. D'autre part, la survenue de sarcoïdose chez des sujets receveurs de greffon cardiaque ou de moëlle osseuse provenant de donneurs ayant un antécédent de sarcoïdose ainsi que la possibilité de reproduire des granulomes cutanés par l'injection intradermique de solution de Kveim-Siltzbach en cas de sarcoïdose sont en faveur d'un agent transmissible. Du fait que la sarcoïdose touche très majoritairement les poumons et que les deux autres organes fréquemment concernés (peau et œil) sont aussi exposés à l'environnement, la recherche de causes de la sarcoïdose s'est concentrée sur les antigènes aériens.

Différents facteurs, professionnels ou non, ont été proposés mais non confirmés. L'étude ACCESS, dont la puissance statistique n'était pas suffisante pour répondre à cette question, a identifié un risque modeste de survenue de sarcoïdose chez les sujets ayant une profession agricole, exposés à des moisissures ou des pesticides. A l'inverse, le risque de survenue de la maladie était fortement diminué chez les sujets tabagiques ou exposés à des allergènes (qui induisent une réponse plutôt Th2). Ces données suggèrent un lien entre sarcoïdose et une atmosphère insalubre (potentiellement riche en microbes), mais n'ont pas permis d'identifier d'agent précis [5, 7].

Hormis l'hypothèse d'un rôle étiologique de germes commensaux de type propionibactérie soutenue par les équipes japonaises [8], l'implication dans la réponse immunitaire sarcoïdienne de la catalase-peroxidase de *M. tuberculosis* (mKatG) constitue l'hypothèse la plus récente [7]. De façon intéressante, l'ADN de mKatG a été mis en évidence dans près de 50 % de prélèvements sarcoïdiens étudiés. De plus, une réaction immunitaire à la fois humorale et cellulaire de type Th1 contre cette protéine est présente chez de nombreux

patients, d'origine ethnique différente et de profils cliniques variés, y compris des syndromes de Löfgren [9].

Chez une sous-population de patients sarcoïdiens avec une forme active de sarcoïdose, le nombre de lymphocytes T (CD4 et CD8) sanguins sécrétant de l'IFN- γ en réponse à mKatG était plus important qu'en présence de tuberculine (PPD), avec une accumulation préférentielle de ces lymphocytes au niveau pulmonaire. De plus, ce type de lymphocytes T n'était pas accru chez les patients ayant une forme inactive ou après rémission de la maladie. Ainsi, il est vraisemblable que les mycobactéries jouent un rôle dans la pathogénie de la sarcoïdose pour un sous-groupe de patients, mais les mécanismes spécifiques responsables de l'induction d'une sarcoïdose dans ce contexte restent à déterminer.

Le type de réponse immunitaire à ces agents mycobactériens est différent dans la sarcoïdose, du fait (par définition) de l'absence d'isolement de mycobactéries dans les granulomes sarcoïdiens, l'absence d'efficacité des antituberculeux sur les lésions et la rareté du développement de mycobactériose chez les patients sarcoïdiens traités par corticoïdes ou immunosuppresseurs. Ainsi, bien qu'il n'y ait plus de mycobactérie viable dans les lésions sarcoïdiennes, la persistance de certaines protéines mycobactériennes, telle mKatG (mais aussi d'autres) pourrait induire différents types de réponses immunitaires, y compris sous forme d'une réaction croisée avec des peptides du soi comme cela a été décrit dans différents modèles d'auto-immunité. A ce titre, une équipe suédoise a pu éluer les peptides présents sur les molécules HLADR purifiées provenant des cellules LBA de 16 patients HLA-DRB1*0301 atteints de syndrome de Löfgren et a identifié différentes séquences d'AA provenant de protéines du soi, dont certaines, comme la vimentine, sont connues comme auto-antigènes [10].

■ LA REPONSE IMMUNITAIRE SARCOÏDIENNE : VERS DE NOUVELLES CIBLES THERAPEUTIQUES

La connaissance actuelle de la pathogénie de la sarcoïdose fait apparaître différentes étapes dans la formation des granulomes :

- exposition à un ou plusieurs antigènes encore méconnus,
- une réponse immunitaire lymphocytaire T contre ces antigènes présentés par les macrophages (dans la peau, les cellules dendritiques semblent impliquées dans cette présentation antigénique),
- activation des macrophages,
- induction de la formation des granulomes [11].



Alors que les lymphocytes T sont activés par les antigènes, les macrophages peuvent être activés par le système immunitaire inné et la formation de granulomes requiert la capture de matériel non dégradé par les phagocytes.

S'il est clairement établi que la sarcoïdose est "un modèle" humain de réponse immunitaire cellulaire Th1 et que certaines cytokines exercent un rôle clé dans la formation du granulome sarcoïdien (IL-1, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF, IL-12, IL-18...), le caractère aigu et spontanément résolutif de la réaction granulomateuse ou au contraire chronique avec parfois formation d'une fibrose mutilante au sein de l'organe atteint est mal compris [11]. En dehors de l'incapacité de l'immunité à éliminer l'antigène causal, le rôle des lymphocytes T régulateurs CD4+/CD25+/FOXP3+ a été recherché.

Ainsi, après avoir montré la présence de ces cellules en nombre accru dans les lésions granulomateuses sarcoïdiennes, ainsi que dans le sang et le LBA de formes actives de la maladie, la même équipe française a trouvé que la déplétion de ces cellules avait peu d'influence sur la formation *in vitro* de granulomes à partir de cellules mononucléées sanguines provenant de patients sarcoïdiens et cultivées en présence de billes de sépharose et de BCG, contrairement aux effets observés

chez le sujet sain dans le même modèle. Néanmoins, ces lymphocytes T régulateurs CD4+/CD25+/FOXP3+ inhibent la prolifération des lymphocytes T effecteurs en réponse à divers antigènes de rappel et semblent rendre compte de l'anergie tuberculinique bien connue dans cette affection. L'effet de ces lymphocytes T régulateurs sur la sécrétion de cytokines, notamment l'IFN γ et le TNF α n'est que partiel, expliquant leur faible capacité à inhiber la réaction granulomateuse.

De plus, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre nombre de lymphocytes T régulateurs et la sévérité ou l'étendue de la maladie. Il ne semble pas exister de défaut fonctionnel intrinsèque des lymphocytes T régulateurs dans la sarcoïdose, mais plutôt un "épuisement" fonctionnel du fait d'une prolifération importante qui diminue leur capacité à inhiber les cellules T effectrices [12]. Parallèlement, la persistance des granulomes pourrait être liée à un défaut d'apoptose des lymphocytes dans les lésions sarcoïdiennes, sous l'effet par exemple de la production locale d'IL-15, mais il reste à déterminer si l'apoptose est intrinsèquement dérégulée dans la sarcoïdose chronique ou si ce défaut est secondaire à la persistance de l'antigène *in situ* [11]. La mise en évidence d'une forme mutée non fonctionnelle de BTNL-2 inefficace pour inhiber l'activation T chez les patients caucasiens atteints de sarcoï-

Molécule testée	Classe pharmacologique	Cible thérapeutique	Type d'étude	Type de sarcoïdose
Adalimumab Infliximab	Anticorps monoclonal anti-TNF α	TNF α	Phase II Phase II Phase III	Cutanée Pulmonaire Pulmonaire
Aprémilast	Inhibiteur de phosphodiesterase 4	TNF α	Phase II-III	Cutanée
Pentoxifylline	Dérivé xanthique	TNF α	Phase II	Pulmonaire
Thalidomide		TNF α et IL-12	Phase III** Phase IV	Cutanée Oculaire
Rituximab	Anticorps monoclonal anti-CD20	Lymphocytes B	Phase II Phase II	Pulmonaire Pulmonaire
Mycophénolate mofétil	Inhibiteur de l'inosine monophosphate deshydrogénase	Lymphocytes T activés	Phase III	Pulmonaire
Abatacept	Protéine de fusion CTLA4-IgG	Co-stimulation, activation des lymphocytes T	Phase II	Sarcoïdose réfractaire
Atorvastatine	Statine	Réponse Th-1	Phase II	Pulmonaire
Bosentan Ambrisentan	Antagoniste des récepteurs de l'endothéline	Vasodilatation	Phase II-III Phase II-III	Sarcoïdose avec HTAP
Iloprost	Analogue des prostaglandines	Vasodilatateur et antiagrégant	Phase IV	Sarcoïdose avec HTAP
Focalin Armodafinil	Psychostimulant central	Système nerveux central	Phase IV	Sarcoïdose avec asthénie

* Source: <http://clinicaltrials.gov/>

** Seul essai effectué en dehors des Etats-Unis (hôpital Saint-Louis, Paris).

Tableau II : Principaux essais thérapeutiques enregistrés dans la sarcoïdose*.

dose constitue un autre mécanisme par lequel la réponse immunitaire pourrait être incontrôlée dans cette affection.

Enfin, plus récemment, le système immunitaire inné (expression de *Toll like receptors* ou TLR et cellules NK) qui joue un rôle important dans l'activation des macrophages commence à être étudié dans la sarcoïdose [13]. Une voie de recherche prometteuse concerne l'étude des lymphocytes Th17 qui sont impliqués dans les processus inflammatoires chroniques et qui devraient jouer un rôle dans la sarcoïdose [14].

Ces progrès dans la connaissance de la réponse immunitaire de la sarcoïdose sont à l'origine de nombreux protocoles thérapeutiques plus ciblés. Il faut néanmoins souligner, par exemple, la réponse variable aux anti-TNF α des différentes localisations de la maladie (réponse souvent spectaculaire au niveau cutané, médiocre au niveau pulmonaire), ainsi que la survenue paradoxale de granulomes de type sarcoïdien chez des patients traités par anti-TNF α pour des maladies diverses. Ces données posent la question de la corrélation entre l'immunopathologie de la maladie et la réponse thérapeutique clinique et incitent à évaluer ces traitements dans des protocoles bien définis. La liste des principaux essais enregistrés dans le site "*clinical.trials.gov*" est résumée dans le **tableau II**.

■ CONCLUSION

L'hétérogénéité de la sarcoïdose continue à poser des défis importants aux recherches menées sur cette affection. Les travaux de recherche actuels s'efforcent de préciser les interactions entre prédisposition génétique et environnement au sein de populations de patients mieux caractérisées tant au niveau

du phénotype clinique que sur le plan génétique [15]. Les résultats des nombreuses recherches menées sur cette affection intrigante sont en faveur du concept selon lequel la sarcoïdose est plus un syndrome d'expression clinique variable, sur un terrain génétique variable avec des facteurs déclenchants variés qu'une entité pathologique spécifique. ■

Bibliographie

1. IANNUZZI MC. Genetics of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2007; 28: 15-21.
2. MULLER-QUERNHEIM J *et al.* Genetics of sarcoidosis. *Clin Chest Med*, 2008; 29: 391-414, viii.
3. HOFMANN S *et al.* Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet*, 2008; 40: 1 103-6.
4. SVERRILD A *et al.* Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax*, 2008; 63: 894-6.
5. RYBICKI BA *et al.* Epidemiology of sarcoidosis: recent advances and future prospects. *Semin Respir Crit Care Med*, 2007; 28: 22-35.
6. GRUNEWALD J *et al.* Lofgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 179: 307-12.
7. MOLLER DR. Potential etiologic agents in sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc*, 2007; 4: 465-8.
8. FURUKAWA A *et al.* Characterization of *Propionibacterium acnes* isolates from sarcoid and non-sarcoid tissues with special reference to cell invasiveness, serotype, and trigger factor gene polymorphism. *Microb Pathog*, 2009; 46: 80-7.
9. CHEN ES *et al.* T cell responses to mycobacterial catalase-peroxidase profile a pathogenic antigen in systemic sarcoidosis. *J Immunol*, 2008; 181: 8 784-96.
10. WAHLSTROM J *et al.* Identification of HLA-DR-bound peptides presented by human bronchoalveolar lavage cells in sarcoidosis. *J Clin Invest*, 2007; 117: 3 576-82.
11. GERKE AK *et al.* The immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med*, 2008; 29: 379-90, vii.
12. TAFLIN C *et al.* FoxP3 + regulatory T cells suppress early stages of granuloma formation but have little impact on sarcoidosis lesions. *Am J Pathol*, 2009; 174: 497-508.
13. WIKEN M *et al.* Higher monocyte expression of TLR2 and TLR4, and enhanced pro-inflammatory synergy of TLR2 with NOD2 stimulation in sarcoidosis. *J Clin Immunol*, 2009; 29: 78-89.
14. YOSHIMURA T *et al.* Involvement of Th17 cells and the effect of anti-IL-6 therapy in autoimmune uveitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009; 48: 347-54.
15. CULVER DA *et al.* Gene-environment interactions in sarcoidosis: challenge and opportunity. *Clin Dermatol*, 2007; 25: 267-75.