



Η συμβολή γενετικών παραγόντων στη λεμφωμαγένεση σχετιζόμενη με το σύνδρομο Sjögren

Κύριος ερευνητής: Κλειώ Π. Μαυραγάνη

Εργαστήριο Φυσιολογίας και Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο Sjögren (SS) είναι μία αυτοάνοση εξωκρινοπάθεια, που χαρακτηρίζεται από χρόνια δυσλειτουργία και καταστροφή των σιελογόνων και δακρυϊκών αδένων, με αποτέλεσμα την εκδήλωση συμπτωμάτων ξηρότητας από τους βλεννογόνους (ξηροστομία και ξηροφθαλμία). Σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς με SS εμφανίζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης Β-λεμφοϋπερπλαστικού νοσήματος (συνήθως Β-λέμφωμα τύπου MALT), το οποίο αφορά το 5-10% περίπου των ασθενών και αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών. Τα έως τώρα δεδομένα αναδεικνύουν την πιθανή συμβολή ιών, ογκογενετικών διεργασιών και παραγόντων του ανοσολογικού συστήματος στην κακοήθη εξαλλαγή κλώνων Β-λεμφοκυττάρων. Από ανοσολογικής πλευράς, η συνεχής διέγερση των αυτοδραστικών Β-λεμφοκυττάρων στα όργανα-στόχους του SS θα μπορούσε να εξηγήσει εν μέρει την εκτροπή της καλοήθους αυτοάνοσης απόκρισης σε κακοήθη μετατροπή. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής συμβολής γνωστών πολυμορφισμών και μεταλλάξεων σε γονίδια που επηρεάζουν τη μεθυλίωση, την επιδιόρθωση του DNA και τη γενετική σταθερότητα, την ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων, την ενεργοποίηση του μονοπατιού του παράγοντα NFκΒ που προάγει τη φλεγμονώδη αντίδραση και την αυτοανοσία, καθώς και την έκφραση ή μη του

γονιδίου LILRA3, σαν επιπλέον παράγοντα κινδύνου που ενέχεται στη σχετιζόμενη με το SS λεμφωμαγένεση. Οι ανωτέρω γενετικές διαταραχές θα μπορούσαν αφενός να συμβάλουν στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας τόσο του SS, όσο και της σχετιζόμενης με το SS λεμφωμαγένεσης, αφετέρου δε να αποτελέσουν γενετικούς δείκτες, που σε συνδυασμό με τα κλινοεργαστηριακά δεδομένα, να διαχωρίσουν τους ασθενείς σε ομάδες υψηλού και χαμηλού κινδύνου για την ανάπτυξη λεμφώματος.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Κλειώ Π. Μαυραγάνη
Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας-
Εφηρμοσμένης Φυσιολογίας
Εργαστήριο Φυσιολογίας και Κλινική
Παθολογικής Φυσιολογίας
Ιατρική Σχολή Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Μικράς Ασίας 75,
11527 Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ.: 210 7462714, Fax: 210 7462571
E-mail: kmauragan@med.uoa.gr

Θεωρητικό υπόστρωμα

Το σύνδρομο Sjögren (SS) είναι μία αυτοάνοση εξωκρινοπάθεια, που χαρακτηρίζεται από χρόνια δυσλειτουργία και καταστροφή των σιελογόνων και δακρυϊκών αδένων, με αποτέλεσμα την εκδήλωση συμπτωμάτων ξηρότητας από τους βλεννογόνους (ξηροστομία και ξηροφθαλμία). Είναι αρκετά συχνή πάθηση, δεδομένου ότι διαγιγνώσκεται στο 0,5-1% του γενικού πληθυσμού. Το νόσημα προσβάλλει κυρίως γυναίκες (9:1) στην τέταρτη ή στην πέμπτη δεκαετία της ζωής τους. Διακρίνεται σε πρωτοπαθές, όταν εμφανίζεται μόνο του, ή δευτεροπαθές, όταν εμφανίζεται σε συνδυασμό με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Το SS αποτελεί συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα, δεδομένου ότι στο 30% περίπου των ασθενών το νόσημα εμφανίζει γενικευμένη προσβολή με κλινικές εκδηλώσεις από πολλαπλά όργανα (εξωαδενικές εκδηλώσεις), όπως αρθρίτιδα, εξανθήματα, φαινόμενο Raynaud, περιφερική νευροπάθεια και σπειραματονεφρίτιδα. Σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς με SS εμφανίζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης Β-λεμφοϋπερπλαστικού νοσήματος (συνήθως Β-λέμφωμα τύπου MALT), το οποίο αφορά το 5-10% περίπου των ασθενών και αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών. Προγνωστικοί δείκτες υψηλού κινδύνου εξέλιξης του νοσήματος σε λεμφική νεοπλασία, είναι η παρουσία χρόνιας διόγκωσης των σιελογόνων αδένων, αγγειϊτιδικών εξανθημάτων, σπειραματονεφρίτιδας, περιφερικής νευροπάθειας, μειωμένα ορολογικά επίπεδα συμπληρώματος (C4) και η παρουσία κρουσφαιριναιμίας.¹

Τα έως τώρα δεδομένα αναδεικνύουν την πιθανή συμβολή ιών, ογκογενετικών διεργασιών και παραγόντων του ανοσολογικού συστήματος στην κακοήγη εξαλλαγή κλώνων Β-λεμφοκυττάρων.² Μέχρι σήμερα, ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη συσχέτιση μεταξύ ιικής μόλυνσης και λεμφωμαγένεσης σε ασθενείς με SS. Όσον αφορά τους ογκογενετικούς μηχανισμούς, μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 και η μετατόπιση t(14;18) έχουν ανιχνευθεί σε βιοψίες σιελογόνου αδένων ασθενών με SS που ανέπτυξαν λέμφωμα.³ Η τελευταία φαίνεται να οδηγεί σε υπερέκφραση του Bcl-2, ενός αντι-αποπτωτικού γονιδίου που προάγει την επιβίωση των Β-λεμφοκυττάρων.⁴

Από ανοσολογικής πλευράς, η συνεχής διέγερση των αυτοδραστικών Β-λεμφοκυττάρων στα όργανα-στόχους του SS θα μπορούσε να εξηγήσει εν μέρει την εκτροπή της καλοήθους αυτοάνοσης απόκρισης σε κακοήγη μετατροπή. Πρόσφατα δεδομένα έχουν αναδείξει τον κεντρικό ρόλο της ενεργοποίησης της ιντερφερόνης και του παράγοντα ενεργοποίησης των Β-λεμφοκυττάρων (B-cell activating factor [BAFF]) στην παθογένεση του συνδρόμου.^{5,6} Αυξημένα επίπεδα της ιντερφερόνης τύπου Ι έχουν συσχετισθεί, μεταξύ

άλλων, με την παρουσία συγκεκριμένων πολυμορφισμών/μεταλλάξεων που επηρεάζουν τη δραστηριότητα της εξωνουκλεάσης Three Prime Repair Exonuclease 1 (TREX1) σε αυτοάνοσα νοσήματα, όπως τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο, το χειμετώδη λύκο και το σύνδρομο Aicardi-Goutieres.⁷⁻⁹ Η μειωμένη δράση της εξωνουκλεάσης TREX1 ευθύνεται τόσο για τη μειωμένη κάθαρση ενδογενών νουκλεϊκών οξέων, οδηγώντας σε συσσώρευση γενετικού υλικού, και κατ'επέκταση σε γένεση αυτοάνοσων αποκρίσεων, όσο και σε διαταραχές επιδιόρθωσης του DNA, οι οποίες δυνητικά εμπλέκονται στην ανάπτυξη κακοήθους εξαλλαγής στα πλαίσια των αυτοάνοσων νοσημάτων. Από την άλλη μεριά, ο BAFF - ο οποίος επάγεται από την ιντερφερόνη τύπου Ι - διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων του συστηματικού ερυθματώδους λύκου και του SS, ρυθμίζοντας την επιβίωση και ομοίωση των Β-λεμφοκυττάρων.⁶ Η αυξημένη έκφραση του BAFF σε αυτοάνοσα νοσήματα είχε προηγουμένως συσχετισθεί με την παρουσία ειδικών πολυμορφισμών στον υποκινητή του γονιδίου,¹⁰⁻¹¹ ενώ σε πρόσφατες μελέτες της ομάδας μας,^{12,13} τόσο οι πολυμορφισμοί των γονιδίων του BAFF μαζί με τους απλοτύπους τους όσο και η μετάλλαξη His159Tyr του BAFF-R υποδοχέα συσχετίστηκαν με την ανάπτυξη λεμφώματος μέσω της ενεργοποίησης του εναλλακτικού μονοπατιού του NFκB,¹³ μονοπατιού «κλειδί» στην ανάπτυξη κακοήθειας και λεμφοϋπερπλαστικής νόσου. Είναι ενδιαφέρον ότι μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί ανασταλτικών μορίων της ενεργοποίησης της NFκB οδού, όπως η επαγόμενη από τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων πρωτεΐνη 3 (Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3 [TNFAIP3]) έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη τόσο αυτοάνοσων νοσημάτων όσο και SS σχετιζόμενης λεμφοϋπερπλαστικής νόσου.¹⁴⁻¹⁶

Τέλος, η πρωτεΐνη LILRA3 (Leucocyte immunoglobulin-like receptor superfamily A, member 3) ή διαφορετικά ILT6 (immunoglobulin-like transcript 6) αποτελεί έναν διαλυτό υποδοχέα του MHC τάξεως Ι, ο οποίος εμπλέκεται στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης, έχοντας διεγερτική ή και ανασταλτική δραστηριότητα. Πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν πως η γενετική διαγραφή του γονιδίου LILRA3 σχετίζεται με εκδήλωση σκλήρυνσης κατά πλάκας καθώς και συνδρόμου Sjögren. Επιπλέον, σε πληθυσμό ομοζυγωτών ως προς την γενετική διαγραφή του γονιδίου LILRA3, διαπιστώθηκε σημαντικά αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης non-Hodgkin λεμφώματος. Επιπλέον, φάνηκε πως η λειτουργική έκφραση του γονιδίου LILRA3, προδιαθέτει σε συγκεκριμένες φαινοτυπικές εκδηλώσεις του συστηματικού ερυθματώδους λύκου - θρομβοπενία/λευκοπενία και αυξημένη ενεργότητα του νοσήματος. Αντίστοιχα, στην περίπτωση του πρωτο-

παθούς συνδρόμου Sjögren, σχετίστηκε με εκδήλωση λευκοπενίας και θετικών αυτοαντισωμάτων Ro(SSA)/La(SSB), ενώ σε πληθυσμό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης του νοσήματος, ειδικά στο ανδρικό φύλο με θετικό τίτλο αντισωμάτων κατά κίτρουλλινιωμένων πεπτιδίων.¹⁷⁻²¹

Τέλος, δεδομένου ότι διαταραχές μεθυλίωσης έχουν εμπλακεί στην παθογένεια, τόσο αυτοάνοσων όσο και λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων,²²⁻²⁴ το ένζυμο αναγωγάση του μεθυλενο-τετραυδροφυλλικού οξέος (MTHFR) το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολικό μονοπάτι του φυλλικού οξέος και τη διαδικασία της μεθυλίωσης του DNA, φαίνεται να είναι ένα κεντρικό μόριο στο σταυροδρόμι μεταξύ αυτοανοσίας και λεμφοϋπερπλασίας.²²⁻²³ Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, γνωστοί πολυμορφισμοί του γονιδίου του MTHFR - που επηρεάζουν σημαντικά την ενεργότητα του - συναντώνται συχνά σε ασθενείς με άτυπα νευρολογικά χαρακτηριστικά και αυτοάνοσες εκδηλώσεις,²⁵ σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα²⁶ και την ανάπτυξη non-Hodgkin λεμφώματος.^{22,23}

Σκοπός

Το σύνδρομο Sjögren (SS) είναι μια χρόνια αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την μεγαλύτερη πιθανότητα επιπλοκής από λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα, σε σχέση με όλα τα αυτοάνοσα νοσήματα. Η παθογένεση του λεμφώματος δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, αν και χρωμοσωμικοί και γενετικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής συμβολής γνωστών πολυμορφισμών και μεταλλάξεων σε γονίδια που επηρεάζουν τη μεθυλίωση (Methylenetetrahydrofolate reductase [MTHFR]), την επιδιόρθωση του DNA και τη γενετική σταθερότητα (Three Prime Repair Exonuclease 1 [TREX1]), την ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων (B-cell activating factor [BAFF]), την ενεργοποίηση του μονοπατιού του παράγοντα NFκB, που προάγει τη φλεγμονώδη αντίδραση και την αυτοανοσία (Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3 [TNFAIP3]), καθώς και την έκφραση ή μη του γονιδίου LILRA3, σαν επιπλέον παράγοντα κινδύνου που ενέχεται στη σχετιζόμενη με το SS λεμφωμαγένεση.

Μέθοδοι

Αξιοποιώντας το ήδη αποθηκευμένο γενετικό υλικό στο Εργαστήριο Φυσιολογίας (DNA προερχόμενο από περιφερικό αίμα 270 ασθενών με σύνδρομο Sjögren, 150 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και 180 υγιών μαρτύρων προερχόμενων από: α) το εξωτερικό ρευματολογικό ιατρείο της Παθολογικής Φυσιολογίας· β) το Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών· γ) το ρευματολογικό τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Βούλας· και δ) το ρευματολογικό τμήμα Σισμανογλείου Νοσοκομείου), σε συν-

δυασμό με την περαιτέρω συλλογή δειγμάτων κατά τη διάρκεια της μελέτης μας, θα προσδιορισθεί ο επιπολασμός των πολυμορφισμών των γονιδίων MTHFR, TREX1, TNFAIP3 και LILRA3 με την τεχνική TAQMAN SNP Real-Time PCR genotyping assay. Θα συγκριθεί ο επιπολασμός των πολυμορφισμών αυτών, μεταξύ των ασθενών με SS, των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και των υγιών μαρτύρων, καθώς και μεταξύ των υποομάδων των ασθενών με SS με βάση τη διάγνωση λεμφώματος, αλλά και τον ιστολογικό του τύπο. Επίσης, θα πραγματοποιήσουμε λειτουργικά πειράματα για τη σημασία των πολυμορφισμών και θα ελέγξουμε τις πιθανές συσχετίσεις τους με κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Αναμενόμενα αποτελέσματα

Σύμφωνα με την ερευνητική υπόθεση, αναμένουμε διαφοροποίηση του επιπολασμού των πολυμορφισμών των γονιδίων MTHFR, TREX1, TNFAIP3 και LILRA3, σε επίπεδο γονοτύπου ή αλληλίου, μεταξύ των ασθενών με το SS και των μαρτύρων ή/και μεταξύ των ασθενών με το σύνδρομο επιπλεγμένων με λέμφωμα.

Σημασία της μελέτης

Η μετάπτωση της αυτοάνοσης απόκρισης σε μονοκλωνική διαταραχή αποτελεί ερευνητική και κλινική πρόκληση. Λόγω της αυξημένης πιθανότητας ανάπτυξης λεμφώματος, το σύνδρομο Sjögren αποτελεί ένα ιδανικό μοντέλο μελέτης των μηχανισμών λεμφωμαγένεσης στα πλαίσια της συστηματικής αυτοανοσίας. Κλινικοεργαστηριακοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη λεμφώματος, οι οποίοι δίνουν τη δυνατότητα διαχωρισμού των ασθενών σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου, είναι η παρουσία ψηλαφητής πορφύρας, επίμονης διόγκωσης των σιελογόνων αδένων, περιφερικής νευροπάθειας, σπληνομεγαλίας, λεμφαδενοπάθειας, χαμηλών επιπέδων του συμπληρώματος C4, κρουοσφαιριναίμιας, λεμφοπενίας και ουδετεροπενίας. Ωστόσο, η παθογένεσή του δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

Στην παρούσα μελέτη, στόχος μας είναι η διερεύνηση της συμβολής γνωστών πολυμορφισμών και μεταλλάξεων που εμπλέκονται σε υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς, τόσο της αυτοανοσίας όσο και της λεμφωμαγένεσης. Πολυμορφισμοί και μεταλλάξεις των γονιδίων του TNFAIP3 επηρεάζουν στην ενεργοποίηση της οδού του NFκB που έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών. Επίσης, πολυμορφισμοί του γονιδίου TREX1 που σχετίζονται με ελαττωματική κάθαρση (που οδηγεί σε ενεργοποίηση του μονοπατιού της ιντερφερόνης) και επιδιόρθωση του DNA, καθώς και του γονιδίου MTHFR με σημαντικό ρόλο στην επιγενετική ρύθμιση (μεθυλίωση) των γονιδίων φέρονται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση αυτοάνοσων

νοσημάτων και λεμφώματος. Η λειτουργική ανάλυση αυτών των γενετικών διαταραχών θα μας βοηθήσει να ενισχύσουμε τα αποτελέσματά μας και να εμβαθύνουμε στην κατανόηση του ρόλου τους στην παθογένεση του SS. Οι ανωτέρω γενετικές διαταραχές θα μπορούσαν αφενός να συμβάλουν στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας τόσο του SS, όσο και της σχετιζόμενης με το SS λεμφωμαγένεσης, αφετέρου δε να αποτελέσουν γενετικούς δείκτες, που σε συνδυασμό με τα κλινοεργαστηριακά δεδομένα, να διαχωρίσουν τους ασθενείς σε ομάδες υψηλού και χαμηλού κινδύνου για την ανάπτυξη λεμφώματος.

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Οι συγγραφείς δεν αναφέρουν σύγκρουση συμφερόντων για τη συγκεκριμένη δημοσίευση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kassan S S, Moutsopoulos H M. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164:1275-84.
- Smedby K E, Hjalgrim H, Askling J, Chang E T, Gregersen H, Porwit-MacDonald A, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:51-60.
- Tapinos N, Polihronis M, Moutsopoulos H M. Lymphoma development in primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;7:1466-72.
- Pisa E K, Pisa P, Kang H I, Fox R I. High frequency of t(14;18) translocation in salivary gland lymphomas from Sjogren's syndrome patients. *J Exp Med* 1991;174:1245-50.
- Mavragani C P, Niewold T B, Moutsopoulos N M, Pillemer S R, Wahl S M, Crow M K. Augmented interferon-alpha pathway activation in patients with Sjögren's syndrome treated with etanercept. *Arthritis Rheum* 2007;56:3995-4004.
- Lavie F, Miceli-Richard C, Quillard J, Roux S, Leclerc P, Mariette X. Expression of BAFF (BLYS) in T cells infiltrating labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *J Pathol* 2004;202:496-502
- Fye J M, Orebaugh C D, Coffin S R, Hollis T, Perrino F W. Dominant mutation of the TREX1 exonuclease gene in lupus and Aicardi-Goutieres syndrome. *J Biol Chem* 2011;286:32373-82.
- Peschke K, Friebe F, Zimmermann N, Wahlicht T, Schumann T, Achleitner M, et al. Deregulated type I IFN response in TREX1-associated familial chilblain lupus. *J Invest Dermatol* 2014;134:1456-9.
- Namjou B, Kothari P H, Kelly J A, Glenn S B, Ojwang JO, Adler A, et al. Evaluation of the TREX1 gene in a large multi-ancestral lupus cohort. *Genes Immun* 2011;12:270-9.
- Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K. Analysis on the association of human BLYS (BAFF, TNFSF13B) polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 2002;3:424-9
- Nossent J C, Lester S, Zahra D, Mackay C R, Rischmueller M. Polymorphism in the 5' regulatory region of the B-lymphocyte activating factor gene is associated with the Ro/La autoantibody response and serum BAFF levels in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1311-6.
- Nezos A, Papageorgiou A, Fragoulis G, Ioakeimidis D, Koutsilieris M, Tzioufas A G, et al. B-cell activating factor genetic variants in lymphomagenesis associated with primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2014;51:89-98.
- Papageorgiou A, Mavragani C P, Nezos A, Zintzaras E, Quartuccio L, De Vita S, et al. A BAFF receptor His159Tyr mutation in Sjögren's syndrome-related lymphoproliferation. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2732-41.
- Hildebrand J M, Luo Z, Manske M K, Price-Troska T, Ziesmer S C, Lin W, et al. A BAFF-R mutation associated with non-Hodgkin lymphoma alters TRAF recruitment and reveals new insights into BAFF-R signaling. *J Exp Med* 2010;207:2569-79.
- Nocturne G, Boudaoud S, Miceli-Richard C, Viengchareun S, Lazure T, Nititham J, et al. Germline and somatic genetic variations of TNFAIP3 in lymphoma complicating primary Sjogren's syndrome. *Blood* 2013;122:4068-76.
- Zhang X, Li W, Zhang X, Zhao L, Zhang X, Jiang L, et al. Single nucleotide polymorphisms in TNFAIP3 were associated with the risks of rheumatoid arthritis in northern Chinese Han population. *BMC Med Genet* 2014;15:5.
- Du Y, Su Y, He J, Yang Y, Shi Y, Cui Y, et al. Impact of the leucocyte immunoglobulin-like receptor A3 (LILRA3) on susceptibility and subphenotypes of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2070-5.
- Low H Z, Reuter S, Topperwien M, Dankenbrink N, Peest D, Kabalak G, et al. Association of the LILRA3 deletion with B-NHL and functional characterization of the immunostimulatory molecule. *PLoS One* 2013;8:e81360.
- Du Y, Cui Y, Liu X, Hu F, Yang Y, Wu X, et al. Contribution of functional LILRA3, but not nonfunctional LILRA3, to sex bias in susceptibility and severity of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:822-30.
- An H, Chandra V, Piraino B, Borges L, Geczy C, et al. Soluble LILRA3, a potential natural anti-inflammatory protein, is increased in patients with rheumatoid arthritis and is tightly regulated by interleukin 10, tumor necrosis factor-alpha, and interferon-gamma. *J Rheumatol* 2010;37:1596-606.
- Kabalak G, Dobberstein S B, Matthias T, Reuter S, The Y H, Dörner T, et al. Association of immunoglobulin-like transcript 6 deficiency with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2009;60:2923-5.
- Gemmati D, Ongaro A, Scapoli G L, Della Porta M, Tognazzo S, Serino M L, et al. Common gene polymorphisms in the metabolic folate and methylation pathway and the risk of acute lymphoblastic leukemia and non Hodgkin's lymphoma in adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:787-94.
- Skibola C F, Forrest M S, Coppédé F, Agana L, Hubbard A, Smith M T, et al. Polymorphisms and haplotypes in folate-metabolizing genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004;104:2155-62.
- Aitorok N, Coit P, Hughes T, Koelsch K A, Stone D U, Rasmussen A, et al. Genome-wide DNA methylation patterns in naive CD4+ T cells from patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:731-9.
- Mavragani C P, Patronas N, Dalakas M, Moutsopoulos H M. Ill-defined neurological syndromes with autoimmune background: a diagnostic challenge. *J Rheumatol* 2007;34:341-5.
- Rubini M, Padovan M, Baricordi O, Fotinidi M, Govoni M, Trotta F. The c.1298A>C polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with rheumatoid arthritis susceptibility in Italian patients. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:163.