

Anna Dubaniewicz¹, Grażyna Moszkowska²

¹Katedra i Zakład Fizjopatologii, Akademia Medyczna w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. med. J.M. Witkowski

²Zakład Immunopatologii, Akademia Medyczna w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. med. J. Stępiński

Analiza częstości występowania alleli DRB i DQ u chorych na sarkoidozę i gruźlicę płuc z terenu północnej Polski

Analysis of occurrence of DRB and DQ alleles in sarcoidosis and tuberculosis from Northern Poland

Źródło finansowania: Praca została wykonana w ramach grantu KBN no. 3P05B 15522.

Abstract

Introduction: Sarcoidosis is a multisystem disorder of unknown etiology. Pathologic similarities between SA and tuberculosis (TB) suggest *M. tuberculosis* antigen(s) as causative agents. It seems likely that in the genetically different predisposed hosts, the same antigen(s) may cause the development of sarcoid or tuberculous immune response.

Aim: The aim of this study was to compare the frequency of occurrence of HLA class II alleles in SA, TB and in the healthy individuals.

Material and methods: To test a difference in haplotypes associated with both diseases, we compared the distribution of DQA1 and DQB1 alleles in 45 SA patients, 62 TB patients and in 143 healthy volunteers, using a PCR-SSP "low (DRB1, DQB1) and high (DQA1) resolution" method.

Results: Our results revealed that DRB1*03, DRB1*11, DQB1*02 i DQA1*0501 in Stage I of SA with Löfgren's syndrom (Ls) and DRB1*15, DQA1*0102, DQA1*0103 in Stage II of SA were more common, whereas DRB1*16, DRB1*04, DRB1*08, DQB1*02, DQB1*03, DQB1*05, DQA1*0102, DQA1*0301 in Ls and DQB1*02, DQB1*03, DQB1*05, DQA1*0102, DQA1*0301 in Stage II were less common than in the controls but after Bonferroni correction occurrence of DRB1*04, DQB1*02, DQB1*03, DQB1*05 and DQA1*0102, DQA1*0301, DQA1*0501 was significantly differ. In TB group, DRB1*16, DRB1*14, DQB1*05 i DQA1*0303 were more frequent and DRB1*11, DQB1*02, DQA1*0201, DQA1*0505 less frequently present as compared to the controls, but after correction DRB1*16, DQB1*02, DQB1*05, DQA1*0303, DQA1*0505 were significantly different. In SA, DRB1*11, DQB1*02 i DQA1*0201, DQA1*0501, DQA1*0505 in Ls and DRB1*15, DRB1*11, DQA1*0102 in Stage II were more common and DRB1*16, DRB1*04, DRB1*14, DQB1*03, DQB1*05, DQB1*06, DQA1*0301, DQA1*0302, DQA1*0303 in Ls and Stage II were less frequent than in the TB group. DQB1*02, DQA1*0501 (Ls) and DRB1*15 (Stage II) were more frequently present in SA than in TB, even after Bonferroni correction.

Conclusions: In summary, we identified associations of HLA class II alleles in SA and TB with expression pattern specific and different for each group. In most cases, in SA patients frequency of HLA class II alleles occurrence is opposite to the frequency in TB patients.

Key words: DRB1 and DQ alleles, sarcoidosis, tuberculosis

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 13–21

Streszczenie

Wprowadzenie: Sarkoidoza (SA, *sarcoidosis*) jest chorobą wielonarządową o nieustalonej etiologii. Podobieństwo obrazu klinicznego oraz histopatologicznego SA do gruźlicy (TB, *tuberculosis*) sugeruje obecność antygenów *M. tuberculosis* jako

Adres do korespondencji: Anna Dubaniewicz, Katedra i Zakład Fizjopatologii Akademii Medycznej w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk, tel./faks: (058) 349 15 10, e-mail: aduban@amg.gda.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 7.02.2007 r.
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 0867–7077

czynnika etiologicznego SA. Prawdopodobnie, osoby o różnych haplotypach w odpowiedzi na te same antygeny mogą rozwijać różną odpowiedź immunologiczną i w konsekwencji SA lub TB.

Cel: Celem pracy jest porównanie częstości występowania alleli HLA klasy II w SA, TB i grupie osób zdrowych.

Materiał i metody: Typowanie alleli przeprowadzono metodą PCR-SSP na poziomie niskiej (DRB1, DQB1) i wysokiej (DQA1) rozdzielczości u 45 chorych na SA, 62 chorych na TB i wśród 143 zdrowych krwiodawców.

Wyniki: W prezentowanych badaniach ujawniono, że allele DRB1*03, DRB1*11, DQB1*02 i DQA1*0501 w fazie I SA z zespołem Löfgrena (Ls) i DRB1*15, DQA1*0102, DQA1*0103 w fazie II SA są częstsze, podczas gdy allele DRB1*16, DRB1*04, DRB1*08 (Ls) i DQB1*02, DQB1*03, DQB1*05, DQA1*0102, DQA1*0301 (Ls, faza II) były rzadziej obecne niż w grupie kontrolnej. Po poprawce Bonferroniego tylko częstość alleli DRB1*04, DQB1*02, DQB1*03, DQB1*05 i DQA1*0102, DQA1*0301, DQA1*0501 była statystycznie różna. Wśród chorych na TB stwierdzono częstszą obecność alleli DRB1*16, DRB1*14, DQB1*05 i DQA1*0303 oraz mniej częste występowanie DRB1*11, DQB1*02, DQA1*0201, DQA1*0505 w porównaniu ze zdrową populacją; po korekcie statystycznej występowanie DRB1*16, DQB1*02, DQB1*05, DQA1*0303, DQA1*0505 było istotnie różne. W fazie I wykazano częstszą obecność DRB1*11, DQB1*02 i DQA1*0201, DQA1*0501, DQA1*0505 i DRB1*15, DRB1*11, DQA1*0102 w II SA i rzadszą alleli DRB1*16, DRB1*04, DRB1*14, DQB1*03, DQB1*05, DQB1*06, DQA1*0301, DQA1*0302, DQA1*0303 (Ls i faza II) niż w TB. Allele DQB1*02, DQA1*0501 (Ls) i DRB1*15 (faza II) stwierdzono częściej w SA niż w TB, nawet po korekcie statystycznej.

Wnioski: Stwierdzono istotne różnice w częstości występowania alleli HLA klasy II wśród chorych na SA i chorych na gruźlicę płuc w porównaniu z grupą kontrolną. W większości przypadków, dystrybucja poszczególnych alleli w SA jest przeciwstawna do częstości tych alleli stwierdzonych u chorych na TB.

Słowa kluczowe: DRB1 i DQ allele, sarkoidoza, gruźlica

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 13–21

Wstęp

Sarkoidoza (SA, *sarcoidosis*) jest wielonarządową chorobą o nieznanym etiologii. Czynniki infekcyjne, genetyczne oraz autoimmunologiczne rozważane są jako potencjalne przyczyny rozwoju SA [1]. Ze względu na podobieństwo obrazu klinicznego i histopatologicznego SA do gruźlicy (TB, *tuberculosis*), rozważany jest udział prątka gruźlicy lub jego antygenów, na przykład białek szoku termicznego (Mtb-hsp) w etiopatogenezie SA [2, 3]. Wcześniej opublikowane wyniki badań autorów niniejszej pracy [2, 3] wskazują na obecność surowicznych i tkankowych Mtb-hsp70, Mtb-hsp65, Mtb-hsp16 u chorych na SA lub TB. Podwyższone poziomy hsp prątka gruźlicy zostały stwierdzone zarówno w gruźlicy, jak i w licznych chorobach autoimmunologicznych [4]. W związku ze znacznym ewolucyjnie uwarunkowanym konserwatywnym strukturą Mtb-hsp, mogą one również powodować wytwarzanie przeciwciał dając krzyżowe reakcje z ludzkimi białkami hsp (ok. 50% homologii) [4].

Poszczególne epitopy immunogennych hsp65, hsp71 i hsp16 prątka gruźlicy są rozpoznawane przez limfocyty T w kontekście antygenów układu zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigen*), na przykład DR5, DR7, DRw52 (Mtb-hsp71), DR2, DR3, DR4, allele DRB1*0301, DQA1*0301, DQB1*0302 (Mtb-hsp65) oraz DRB1*0101, DRB1*1501, DRB1*0401 (Mtb-hsp16) [5–7]. Niektóre z tych antygenów, na przykład DR3, DQ2(DQB1*0201/DQA1*0501) oraz DQ8(DQB1*0302/DQA1*0301) mogą mieć związek z rozwojem chorób o podłożu autoimmunologicznym [8, 9].

Być może osobnicy predysponowani genetycznie, narażeni na czynniki środowiska (np. prątki gruźlicy lub ich antygeny, np. Mtb-hsp), reagują nasiloną reakcją zapalną, ziarniniakową w chorobowo zajęтым narządzie (przewaga proporcji limfocytów CD4⁺/CD8⁺) przy względnym niedoborze liczby i aktywności komórek CD4⁺T we krwi obwodowej, co skutkuje anergią obwodową [1].

Przeprowadzone dotychczas badania populacyjne HLA klasy I i II różnych grup etnicznych chorych na sarkoidozę lub gruźlicę dostarczają różne wyniki (tab. 1) [10–39]. Jakkolwiek, do tej pory nie przeprowadzono bezpośredniego porównania haplotypów klasy II wśród chorych na SA albo TB w tej samej grupie etnicznej.

W świetle predyspozycji genetycznej do zachorowania na SA lub TB oraz ewentualnego związku prątka gruźlicy, jego antygenów, z rozwojem sarkoidozy, w obecnej pracy porównano częstości występowania poszczególnych alleli dla *loci* DRB1, DQB1 i DQA1 w populacji pacjentów z SA, TB i wśród zdrowych ochotników w tej samej grupie etnicznej z terenu północnej Polski.

Materiał i metody

Grupy badane

Do badania włączono 45 (20 kobiet i 25 mężczyzn) w wieku od 23 do 60 lat; średnia wieku: 38 lat) niespokrewnionych pacjentów Szpitala Specjalistycznego w Wejherowie, u których SA rozpoznano na podstawie badania histopatologicznego (obecność

Tabela 1. Opublikowane związki alleli HLA klasy II z wystąpieniem sarkoidozy i gruźlicy w różnych populacjach na świecie
Table 1. Published associations of HLA class II antigens occurrence with sarcoidosis and tuberculosis different populations

Ref.	Populacja <i>Population</i>	Sarkoidoza <i>Sarcoidosis</i>	Rodzaj związku <i>Type of association</i>	HLA klasa II <i>HLA class II</i>	Rodzaj związku <i>Type of association</i>	Gruźlica <i>Tuberculosis</i> Populacja <i>Population</i>	Ref.
DR1							
14	Anglia, Polska		N	*01			
30, 10	Irlandia, Szwecja		P (chr)	*15	P	Azja, Afroamerykanie, Chiny	27, 19, 36
14	Anglia		P				
35	Holandia		P (chr)	*1501	P	Meksyk, Azja	33, 27, 22, 28
29	USA		P				
				*1506	P	Azja	27
				*1601	P	Polska	39
16, 11, 30, 10	Polska, Irlandia, Szwecja		P (ac)	*03			
35	Holandia		Ns (ac)				
36	Anglia		P (ac)	*0301			
29	USA		P	*04	N	Meksyk	33
24, 13	Niemcy, Włochy		P	DR5	P	Afroamerykanie	19
30	Irlandia		P (chr)				
29, 31, 21	Afroamerykanie, Azja, Japonia		P	*11	N	Chiny	36
29, 14, 21	Afroamerykanie, Polska, Anglia, Japonia		P	*12			
16, 25	Polska, Dania		P	DR6	N	Afroamerykanie	19
23	Czechy		P				
21	Japonia		N	*13	Ns	Afroamerykanie	19
29, 14, 21	USA, Czechy, Anglia, Japonia		P	*14	P	Polska	39
31, 10	Azja, Szwecja		P (chr)				
14, 23, 31	Czechy, Azja		N	*07			
21	Japonia		P	*08	N	Meksyk	33
16, 21	Polska, Japonia		P	DRw52			
DQA							
31	Azja		P	*0101	P	Meksyk	33
				*0103	P	Azja	22
31	Azja		P	*0104			
10	Szwecja		N	*0301			
21	Japonia		P	*0501			
10	Szwecja		P (ac)				
DQB1							
14, 30	Czechy, Irlandia		P	*02			
10, 32, 37	Szwecja, Anglia, Holandia		P (ac)	*0201	N	Polska	39
31, 20	Azja, Afroamerykanie		N				
10	Szwecja		P (ac)	*0202			
37	Anglia		N				
37	Holandia		Ns				
14, 21	Anglia, Japonia		P	*0301	N	Tajlandia	34
14	Czechy		P	*04	N	Meksyk	33
14	Polska		N	*05			
				*0501	P	Meksyk, Azja	33, 27
29	Afroamerykanie		P	*0502	P	Polska, Tajlandia, Azja	39, 34, 27
10	Szwecja		P (chr)				
31	Azja		P	*0503	P	Kambodża	15
37	Anglia		P	*0601	P	Azja	27, 22, 28
35, 37, 10	Holandia, Anglia, Szwecja		P (chr)	*0602			
14	Anglia, Polska		P				
29	USA		N				
14	Polska		P				
14	Anglia		N	*0603			

ac — ostra faza sarkoidozy (*acute sarcoidosis*); chr — przewlekła faza sarkoidozy (*chronic sarcoidosis*); P — pozytywna korelacja (*positive association*); N — negatywna korelacja (*negative association*); Ns — nieznamienne (*non significant*)

nieserowaczej ziarniny sarkoidalnej w węzłach chłonnych, pobranych podczas skalenobiopsji), obrazu klinicznego i radiologicznego (*high resolution computed tomography*: fazę I SA stwierdzono u 20 chorych, a fazę II u 25 chorych). Dziewięciu pacjentów w fazie I prezentowało zespół Löfgrena. U wszystkich badanych chorych stwierdzono ujemny odczyn tuberkulinowy. Badanie mikrobiologiczne płwociny i węzłów chłonnych nie wykazało obecności *M. tuberculosis* w badaniu bezpośrednim, jak i w hodowli. Do grupy chorych na czynną TB włączono 62 (22 kobiet i 40 mężczyzn w wieku od 22 do 70 lat; średnia wieku: 46 lat) niespokrewnionych pacjentów Szpitala Specjalistycznego w Wejherowie. Gruźlicę rozpoznano na podstawie standardowych kryteriów klinicznych, radiologicznych i mikrobiologicznych (obecność prętka gruźlicy w płwocinie w badaniu bezpośrednim, jak i w hodowli). U wszystkich chorych na TB stwierdzono dodatni odczyn tuberkulinowy. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 143 (65 kobiet i 78 mężczyzn w wieku od 18 do 60 lat; średnia wieku: 35 lat) zdrowych, niespokrewnionych honorowych krwiodawców. W badaniu podmiotowym, przedmiotowym i w badaniach dodatkowych nie stwierdzono odchyleń od stanu prawidłowego; u wszystkich uczestników tej grupy był również ujemny odczyn tuberkulinowy.

Badania przeprowadzono w homogennej etnicznie grupie osób rasy białej z terenu północnej Polski. W wywiadzie rodzinnym u wszystkich badanych nie stwierdzono SA, TB i chorób autoimmunologicznych. Uczestnicy powiadomieni o celowości przeprowadzanych badań, wyrazili pisemną zgodę. Badania przeprowadzono za zgodą Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy AM w Gdańsku.

Metoda

Badania wykonano przed włączeniem leczenia przeciwprątkowego w grupie chorych na TB. Chorzy na SA nie wymagali wprowadzenia steroidoterapii (obserwacja i kontrola). Również w grupie kontrolnej nikt nie był leczony z powodu jakichkolwiek chorób. Typowanie alleli HLA klasy II przeprowadzono metodą PCR-SSP (reakcja łańcuchowa polimerazy z zastosowaniem sekwencji swoistych primerów o niskiej lub wysokiej rozdzielczości) z użyciem zestawów firmy DYNAL® (wcześniej opisano w pracy [39]). Badano 13 alleli przy pomocy starterów dla *locus* DRB1, 5 alleli dla *locus* DQB1 oraz 11 alleli dla *locus* DQA1. Ze względu na małą ilość DNA, u 143 zdrowych ochotników typowanie alleli przeprowadzono w zakresie *loci* DRB1 i DQB1 i u 58 oznaczono częstość alleli dla *locus* DQA1.

62 chorych na TB zbadano na obecność alleli dla *locus* DRB1, u 38 oznaczono częstość alleli dla *locus* DQB1 i u 37 alleli dla *locus* DQA1. 45 chorych na SA analizowano na obecność alleli dla *locus* DRB1 i u 34 w zakresie *loci* DQA1 i DQB1.

Analiza statystyczna

Do oceny różnic w częstości występowania alleli dla *loci* DRB1, DQA1 i DQB1 w badanych grupach zastosowano test χ^2 i poprawkę Bonferroniego (wartość *p* była mnożona przez liczbę alleli w danym *locus* — *pc*); jako miarę względnego ryzyka obliczono iloraz szans (OR, *odds ratio*) i jego 95-procentowe przedziały ufności (CI, *confidence intervals*) za pomocą modelu regresji logistycznej (STATISTICA®, Windows v. 7.1, StatSoft, USA).

Wyniki

Porównawcza analiza dystrybucji alleli dla *loci* DRB1, DQA1 i DQB1 wśród chorych na SA z zespołem Löfgrena (Ls) i grupy kontrolnej (tab. 2 i 3)

W przedstawionych badaniach ujawniono, że allele DRB1*03, DRB1*11, DQB1*02 i DQA1*0501 były częściej obecne wśród chorych na SA (Ls) niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: $p = 0,01$, $p = 0,02$, $p < 0,0001$ i $p = 0,004$), lecz tylko różnice dla alleli DQB1*02 i DQA1*0501 były znamienne po korekcie statystycznej. Częstość alleli DRB1*16, DRB1*04, DRB1*08, DQB1*02, DQB1*03, DQB1*05 i DQA1*0102, DQA1*0301 była mniejsza w SA (Ls) w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio $p = 0,007$, $p < 0,0001$, $p = 0,02$, $p < 0,0001$, $p = 0,001$, $p = 0,004$, $p < 0,0001$ i $p < 0,0001$), lecz tylko różnice dla alleli DRB1*04, DQB1*02, DQB1*03, DQB1*05 i DQA1*0102, DQA1*0301 były statystycznie znamienne po poprawce Bonferroniego.

Porównawcza analiza dystrybucji alleli dla *loci* DRB1, DQA1 i DQB1 wśród chorych na SA w fazie II i grupy kontrolnej (tab. 2 i 3)

Wśród chorych na SA w fazie II choroby w porównaniu z grupą kontrolną częściej stwierdzono występowanie alleli DRB1*15 i DQA1*0102, DQA1*0103 w SA (odpowiednio: $p = 0,007$, $p = 0,0004$ i $p = 0,009$), lecz tylko różnica stwierdzona dla allelu DQA1*0102 była statystycznie znamienna po poprawce Bonferroniego. Allele DQB1*03, DQB1*05, DQB1*06 i DQA1*0301 były stwierdzane rzadziej w grupie chorych na SA w fazie II niż w grupie kontrolnej (odpowiednio $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ i $p < 0,0001$), nawet po korekcie statystycznej.

Tabela 2. Częstość występowania alleli DRB1, DQA1 i DQB1 u chorych na sarkoidozę (SA, sarcoidosis), u chorych na gruźlicę (TB, tuberculosis) i w grupie kontrolnej (C)

Table 2. Frequency of occurrence of DRB1, DQA1 and DQB1 in patients with sarcoidosis (SA), in patients with tuberculosis (TB) and in controls (C)

	Sarkoidoza <i>Sarcoidosis</i>				TB	Sarkoidoza vs. gruźlica <i>Sarcoidosis vs. tuberculosis</i>		
	Grupa kontrolna <i>Controls</i>	Faza I z Ls <i>Stage I with Ls</i>	Faza II <i>Stage II</i>	Faza I i II <i>Stage I and II</i>		Faza I z Ls vs. TB <i>Stage I with Ls vs. TB</i>	Faza II vs. TB <i>Stage II vs. TB</i>	SA (faza I i II) vs. TB <i>SA (stage I and II vs. TB)</i>
DRB1	N = 143 (%)	N = 9 (%)	N = 25 (%)	N = 45 (%)	N = 62 (%)			
DRB1*01	27 (19)	1 (11)	3 (12)	7 (16)	12 (19)			
DRB1*15	37 (26)	2 (22)	11 (44)	14 (31)	12 (19)		< 0,001	
DRB1*16	10 (7)	0 (0)	0 (0)	3 (7)	15 (24) ^{f*}	< 0,0001	< 0,0001	0,01
DRB1*03	39 (27)	4 (44)	7 (28)	16 (36)	15 (24)			
DRB1*04	29 (20)	0 (0) ^a	2 (8)	4 (9)	17 (27)	< 0,0001	0,005	0,01
DRB1*11	41 (29)	4 (44)	10 (40)	13 (29)	10 (16)	< 0,0001	< 0,0001	
DRB1*12	5 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)			
DRB1*13	34 (24)	2 (22)	8 (32)	11 (24)	11 (16)			
DRB1*14	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (10)	0,01	0,01	0,01
DRB1*07	34 (24)	3 (33)	6 (24)	14 (31)	19 (31)			
DRB1*08	7 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)			
DRB1*09	3 (2)	0 (0)	1 (4)	1 (2)	4 (6)			
DRB1*10	4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
DQB1	N = 143 (%)	N = 7 (%)	N = 17 (%)	N = 32 (%)	N = 38 (%)			
DQB1*02	59 (42)	5 (71) ^{a*}	5 (29) ^j	16 (50)	10 (26) ^j	< 0,0001		0,002
DQB1*03	95 (66)	3 (43) ^d	3 (18) ^a	11 (34) ^a	25 (66)	0,005	< 0,0001	< 0,0001
DQB1*04	6 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
DQB1*05	45 (31)	1 (14) ^g	1 (5) ^a	7 (22)	18 (47) ^{j*}	< 0,0001	< 0,0001	0,001
DQB1*06	63 (44)	2 (29)	2 (12) ^a	6 (19) ^b	17 (45)	0,05	< 0,0001	0,0005
DQA1	N = 58 (%)	N = 7 (%)	N = 17 (%)	N = 32 (%)	N = 37 (%)			
DQA1*0101	11 (20)	1 (14)	3 (18)	6 (19)	9 (24)			
DQA1*0102	23 (40)	1 (14) ^a	11 (65) ^{c*}	15 (47)	15 (41)	< 0,0001	0,008	
DQA1*0103	8 (14)	1 (14)	5 (29)	7 (22)	8 (22)			
DQA1*0104	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8)			
DQA1*0201	15 (26)	2 (29)	3 (18)	8 (25)	5 (14)	0,04		
DQA1*0301	17 (29)	0 (0) ^a	1 (6) ^a	2 (6) ^a	9 (24)	< 0,0001	0,004	0,004
DQA1*0302	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8)	0,03	0,03	0,03
DQA1*0303	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (16) ^{e*}	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
DQA1*0401	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
DQA1*0501	14 (24)	3 (43) ^{c*}	4 (23)	11 (34)	5 (14)	< 0,0001		0,01
DQA1*0503	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)			
DQA1*0505	20 (34)	3 (43)	5 (29)	10 (31)	5 (14) ^f	< 0,0001		0,04

pc — p wartość po poprawce Bonferroniego (*probability value adjusted with Bonferroni correction*); puste pola oznaczają brak znamienności statystycznej (*empty cells indicate that findings were not statistically significant*); do badań włączono tylko heterozygoty (*only heterozygotes were included to study*); Ls — zespół Löfgrena (*Löfgren's syndrome*); liczba chorych na SA: w fazie I z Ls — 9 z Ls i 11 bez Ls oraz w fazie II — 25 (SA total-number patients with Stage I — 9 with Ls and 11 without Ls) and Stage II (25)); ^apc dla porównania grup pacjentów vs. C (*pc for comparison tested groups of patients vs C*): ^a< 0,0001, ^b0,0005, ^c0,004, ^d0,005, ^e0,006, ^f0,01, ^g0,02, ^h0,04, ⁱ0,05; ^jwysoka wartość względnego ryzyka wystąpienia danej choroby (*high odds ratio*)

Tabela 3. Względne ryzyko rozwoju sarkoidozy (SA, sarcoidosis) lub gruźlicy (TB, tuberculosis) jako iloraz szans (OR, odds ratio) i jego 95-procentowe przedziały ufności (CI, confidence interval) dla wartości p i pc ≤ 0,05**Table 3. Odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) in comparison the patients with sarcoidosis (SA), and patients with tuberculosis (TB) with the control group (C) for p and pc values ≤ 0.05**

Alele HLA klasy II HLA class alleles	Sarkoidoza Sarcoidosis			Gruźlica Tuberculosis OR (95% CI)
	Faza I SA z zespołem Löfgrena Stage I with Ls OR (95% CI)	Faza II SA Stage II OR (95% CI)	Faza I i II SA Stage I and II OR (95% CI)	
DRB1*15		2,25 (0,9–5,39)		
DRB1*16	0	0		4,24 (1,78–10,10)
DRB1*03	2,13 (0,54–8,36)			
DRB1*04	0	0,34 (0,08–1,53)	0,38 (0,12–1,15)	
DRB1*11	1,99 (0,54–7,78)			0,48 (0,22–1,03)
DRB1*14				5,00 (1,20–20,69)
DRB1*08	0	0	0	
DQB1*02	2,25 (0,9–5,39)	0,59 (0,19–1,77)		0,50 (0,23–1,13)
DQB1*03	0,37 (0,08–1,76)	0,10 (0,02–0,39)	0,26 (0,12–0,59)	
DQB1*04	0	0	0	0
DQB1*05	0,36 (0,04–3,10)	0,13 (0,01–1,06)		1,96 (0,95–4,00)
DQB1*06	0,50 (0,09–2,70)	0,16 (0,03–0,76)	0,29 (0,11–0,75)	
DQA1*0102	0,25 (0,02–2,25)	2,79 (0,9–8,59)		
DQA1*0103		2,60 (0,72–9,32)		
DQA1*0201				0,44 (0,14–1,36)
DQA1*0301	0	0,15 (0,01–1,20)	0,16 (0,03–0,75)	
DQA1*0303				11,03 (1,20–95,80)
DQA1*0501	3,36 (0,47–11,83)			
DQA1*0505	2,36 (0,46–11,83)			0,29 (0,01–0,88)

Porównawcza analiza dystrybucji alleli dla loci DRB1, DQA1 i DQB1 wśród chorych na SA (faza I i II) i grupy kontrolnej (tab. 2 i 3)

Częstość występowania alleli DRB1*04, DRB1*08, DQB1*03, DQB1*06 i DQA1*0301 była niższa u chorych na SA niż wśród osób zdrowych (odpowiednio: p = 0,02, p = 0,02, p < 0,0001, p = 0,0005 i p < 0,0001), chociaż tylko różnice dla alleli DQB1*03, DQB1*06 i DQA1*0301 były znamienne statystycznie po korekcie statystycznej.

Porównawcza analiza dystrybucji alleli dla loci DRB1, DQA1 i DQB1 wśród chorych na TB i grupy kontrolnej (tab. 2 i 3)

Wyniki autorów pracy wskazują na częstsze występowanie alleli DRB1*16, DRB1*14, DQB1*05 i DQA1*0303 (odpowiednio: p = 0,0009, p = 0,01, p = 0,01 i p = 0,0005) i mniej częstsze DRB1*11, DQB1*02, DQA1*0201, DQA1*0505 (odpowiednio: p = 0,02, p = 0,01, p = 0,03 i p = 0,0009) w TB niż w grupie kontrolnej. Po korekcie statystycznej

tylko wstępowanie alleli DRB1*16, DQB1*02, DQB1*05 i DQA1*0303, DQA1*0505 było statystycznie różne.

Porównawcza analiza dystrybucji alleli dla loci DRB1, DQA1 i DQB1 w subpopulacjach chorych na SA i chorych na TB (tab. 3)

Otrzymane wyniki wskazują na częstszą obecność alleli DRB1*11, DQB1*02 i DQA1*0201, DQA1*0501, DQA1*0505 (odpowiednio: p < 0,0001, p < 0,0001, p = 0,009, p < 0,0001 i p < 0,0001) oraz mniejszą częstość alleli DRB1*16, DRB1*04, DRB1*14, DQB1*03, DQB1*05, DQB1*06 i DQA1*0301, DQA1*0302, DQA1*0303 (odpowiednio: p < 0,0001, p < 0,0001, p = 0,001, p = 0,001, p < 0,0001, p = 0,01, p < 0,0001, p = 0,003 i p < 0,0001) wśród chorych na SA w fazie I choroby w porównaniu z wartościami uzyskanymi dla chorych na TB, nawet po zastosowaniu korekty statystycznej. W fazie II SA, allele DRB1*15, DRB1*11 i DQA1*0102 były częstsze niż w TB (odpowiednio:

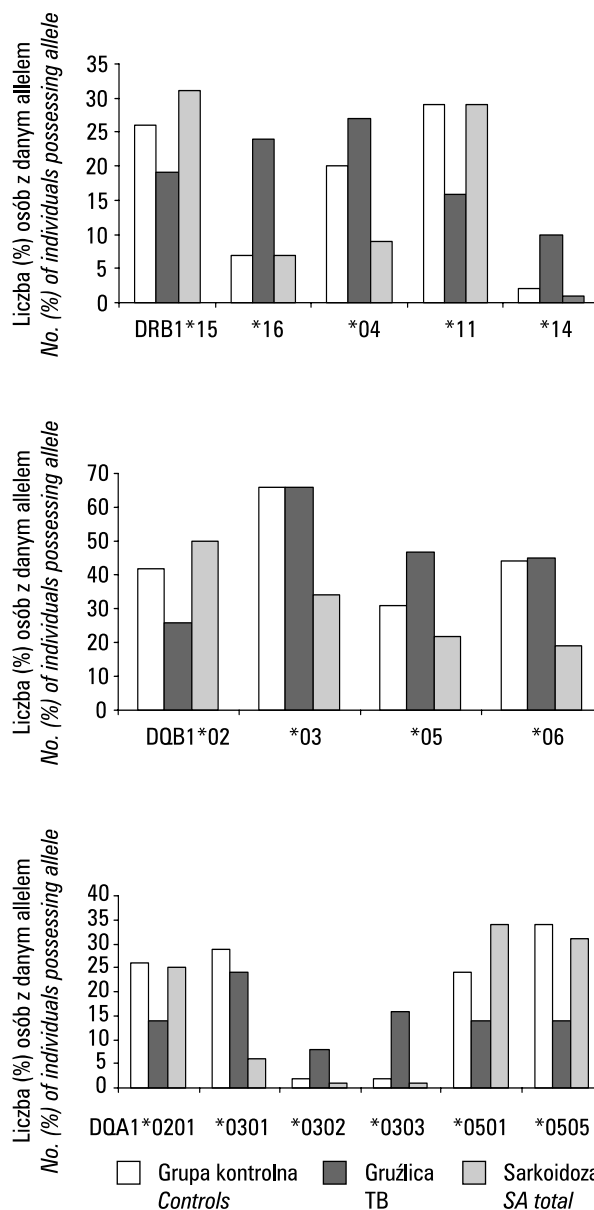
$p < 0,0001$, $p < 0,0001$ i $p = 0,0007$), podczas gdy allele DRB1*16, DRB1*04, DRB1*14, DQB1*03, DQB1*05, DQB1*06 i DQA1*0301, DQA1*0302, DQA1*0303 były rzadziej obecne (odpowiednio: $p < 0,0001$, $p = 0,0004$, $p = 0,001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,0004$, $p = 0,003$ i $p < 0,0001$), nawet po korekcie statystycznej. Allel DQA1*0505 był częściej stwierdzany w fazie II SA niż w TB ($p = 0,009$, $p > 0,05$). Allel DQA1*0102 był częstszy w fazie II, ale rzadziej obecny w fazie I SA, kiedy porównano z obecnością tego allelu wśród chorych na TB (odpowiednio: $p = 0,0007$ i $p < 0,0001$), nawet po poprawce Bonferroniego.

Porównawcza analiza dystrybucji alleli dla loci DRB1, DQA1 i DQB1 u chorych na SA i chorych na TB (tab. 2 i ryc. 1)

Wyniki autorów niniejszej pracy wskazują na większą obecność DRB1*15, DRB1*11, DQB1*02, DQA1*0201, DQA1*0501, DQA1*0505 w SA niż w TB (odpowiednio: $p = 0,05$, $p = 0,02$, $p = 0,0005$, $p = 0,04$, $p = 0,0009$ i $p = 0,004$), lecz po korekcie statystycznej tylko częstość występowania DQB1*02 i DQA1*0501, DQA1*0505 różniła się znacząco. Allele DRB1*16, DRB1*04, DRB1*14, DQB1*03, DQB1*05, DQB1*06 i DQA1*0301, DQA1*0302, DQA1*0303 występowały rzadziej w SA niż w TB (odpowiednio: $p = 0,0009$, $p = 0,0009$, $p = 0,001$, $p < 0,0001$, $p = 0,0002$, $p = 0,0001$, $p = 0,0004$, $p = 0,003$ i $p < 0,0001$), nawet po korekcie statystycznej.

Omówienie

Opublikowana dotychczas analiza haplotypów chorych na SA albo TB w różnych etnicznie grupach na świecie ujawniła rozbieżne wyniki i wykazała, że antygeny DR5, DRB1*15, DRB1*1501, DRB1*14 oraz allele DQA1*0101, DQB1*0502, DQB1*0503, DQB1*0601 występowały znacząco częściej zarówno w SA, jak i w TB w porównaniu ze zdrowymi osobnikami (tab. 1) [10, 13–15, 19, 21, 22, 24, 27–31, 33–37, 39]. Allele DRB1*0301, DRB1*12, DRw52 i DQA1*0104, DQA1*0501, DQB1*02 obserwowane były częściej, a DRB1*01, DRB1*07, DQA1*0301 i DQB1*05 rzadziej tylko wśród chorych na SA, podczas gdy w TB z większą częstością występowały allele DRB1*1506, DRB1*1601, DQA1*0103, DQB1*0501 w zestawieniu z grupą kontrolną (tab. 1) [10, 14, 16, 21–23, 27, 29–31, 33, 39]. Natomiast korelacja między częstością występowania DR6, DRB1*04, DRB1*11, DRB1*08 i DQB1*0301, DQB1*04 a zachorowalnością była pozytywna dla SA, ale negatywna w TB,



Rycina 1. Przeciwna dystrybucja znacząco statystycznie alleli DRB1, DQB1 i DQA1 w sarkoidozie (faza I z zespołem Löfgrena i faza II — SA total) w porównaniu z dystrybucją w gruźlicy (TB) i w grupie osób zdrowych (Controls)

Figure 1. The significantly opposing the DRB1, DQB1 and DQA1 alleles distribution in SA (Stage I with Löfgren's syndrome and Stage II — SA total) to these alleles distribution in TB and in Controls

w porównaniu ze zdrowymi populacjami w różnych grupach etnicznych (tab. 1) [14, 16, 19, 21, 25, 29–31, 33, 34, 36]. Obecność allelu DQB1*0201, związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju SA na terenie Anglii, Holandii i Szwecji, była związana z jego działaniem ochronnym wśród Azjatów i Afroamerykanów oraz wśród chorych na gruźlicę w Polsce [10, 20, 31, 32, 37, 39]. Inni autorzy [26, 38] nie wykazali żadnego związku

między zachorowalnością na SA a występowaniem poszczególnych alleli HLA klasy II.

Autorzy niniejszej pracy w prezentowanych badaniach chorych na SA ujawnili związek częstego występowania alleli DRB1*03, DRB1*11, DQB1*02 i DQA1*0501 ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się zespołu Löfgrena (faza I), podczas gdy częściej występujące allele DRB1*15, DQA1*0102, DQA1*0103 były związane ze stadium II sarkoidozy (tab. 2 i 3). Mniejszą częstość alleli DRB1*16, DRB1*04, DRB1*08, DQB1*02, DQB1*03, DQB1*05 i DQA1*0102, DQA1*0301 stwierdzono w zespole Löfgrena oraz DQB1*03, DQB1*05, DQB1*06 i DQA1*0301 w stadium II choroby w stosunku do populacji zdrowych ochotników (tab. 2 i 3). Po zastosowaniu poprawki Bonferroniego okazały się istotnie różne tylko częstości DRB1*04, DQB1*02, DQB1*03, DQB1*05, DQB1*06 i DQA1*0102, DQA1*0301. Podobne korelacje w zakresie częstości alleli DQB1*02, DQB1*05, i DQA1*0301 [10, 14, 30] zostały opisane wśród chorych na SA w innych grupach etnicznych. Natomiast inni autorzy [33, 34] stwierdzili obniżoną częstość tych alleli (DRB1*04, DQB1*0301) w populacji pacjentów z TB w porównaniu z grupą kontrolną. Podwyższona częstość DQB1*06 stwierdzona u badanych na SA w fazie II choroby była odnotowana w różnych grupach etnicznych nie tylko w SA, ale i w TB [10, 14, 22, 27, 28, 35, 37], podczas gdy w Stanach Zjednoczonych i Anglii [14, 29] stwierdzono korelację występowania tego allelu z niskim ryzykiem rozwoju SA.

Wśród opisywanych chorych na TB wykazano związek alleli DRB1*16, DRB1*14, DQB1*05 oraz DQA1*0303 ze zwiększoną zachorowalnością na TB i protekcyjne działanie alleli DRB1*11, DQB1*02 i DQA1*0201, DQA1*0505 w porównaniu z grupą kontrolną, lecz różnice były istotne po zastosowaniu poprawki Bonferroniego tylko w częstości alleli DRB1*16, DQB1*02, DQB1*05 oraz DQA1*0201, DQA1*0505 (tab. 2 i 3).

W analizie porównawczej alleli HLA klasy II w badanych populacjach pacjentów wykazano, że allele DRB1*11, DQB1*02 i DQA1*0201, DQA1*0501, DQA1*0505 w zespole Löfgrena (faza I SA) i allele DRB1*15, DRB1*11, DQA1*0102 w fazie II sarkoidozy występowały istotnie częściej w SA niż w TB, podczas gdy allele DRB1*16, DRB1*04, DRB1*14, DQB1*03, DQB1*05, DQB1*06 i DQA1*0301, DQA1*0302, DQA1*0303 występowały istotnie rzadziej zarówno w fazie I z zespołem Löfgrena, jak i w fazie II choroby w SA niż w TB, nawet po korekcie statystycznej. Wyniki badań autorów prezentowanej pracy potwierdzają

większą obecność alleli DRB1*11 i DQB1*02, ale negują doniesienia innych autorów o wyższej częstości alleli DRB1*04 i DQB1*03 w etnicznie różnych populacjach chorych na SA albo TB na świecie [10, 14, 21, 29–34, 36, 37, 39].

Różnice w otrzymanych wynikach z różnych etnicznie grup mogą wynikać z różnej czułości i swoistych zastosowanych metod, jak również mogą zależeć od niezrównoważenia sprzężeń poszczególnych alleli, występujących w tych grupach [39].

Godnym odnotowania jest fakt, że częstość alleli DRB1*16, DRB1*11 i DQB1*02, DQB1*05 w fazie I i II sarkoidozy była przeciwstawna do obecności tych alleli w TB w porównaniu ze zdrową populacją badanych. Obecne dane sugerują, że allele DRB1*16 i DQB1*05 związane z wysokim ryzykiem rozwoju TB, mogą mieć protekcyjne znaczenie dla rozwoju SA i odwrotnie, allele DRB1*11 i DQB1*02 związane z niskim ryzykiem rozwoju TB, może być związane ze zwiększoną podatnością na rozwój SA (tab. 2 i ryc. 1). Również w zakresie polimorfizmu genu *NRAMP1* (białko naturalnej odpowiedzi związanej z makrofagami 1) zarówno w populacjach badanych pacjentów prezentowanych w niniejszej pracy, jak i wśród Amerykanów pochodzenia afrykańskiego chorych na SA lub TB zaobserwowano taką samą relację [40, 41]. Także wyniki większości badań epidemiologicznych SA i TB na świecie potwierdzają wyniki badań genetycznych i wskazują, że w krajach o wysokim współczynniku zachorowalności na SA, odnotowano niską zachorowalność na TB, podczas gdy w krajach o zwiększonej zachorowalności na TB, SA występuje rzadko [1, 42]. Takim przykładem może być również Polska, która należy do krajów europejskich z wysokim współczynnikiem zachorowalności na TB (27/100 000), ale małą zachorowalnością na SA (6/100 000) [43, 44].

Być może TB i/lub szczepienia BCG (antygeny prątka gruźlicy, np. Mtb-hsp), ich brak lub współistnienie na danym terenie, wpływa na rozwój procesu autoimmunologicznego, zwłaszcza u osób z haplotypem A1/B8/DR3/DQ2/DQ8 [8, 9, 45]. Zgodnie z wynikami badań haplotypów w różnych grupach etnicznych, wyniki przeprowadzonej przez autorów niniejszej pracy analizy antygenów HLA klasy I i II wskazują na częstą obecność B8, DRB1*03, DQB1*02, DQA1*0501 wśród chorych na SA, co ze stwierdzeniem u tych chorych polimorfizmu promotora (GT)_n genu *NRAMP1* i obecności Mtb-hsp70, Mtb-hsp65 i Mtb-hsp16 w surowicy i w węzłach chłonnych, może sugerować komponentę autoimmunologiczną w etiopatogenezie SA [2, 3, 12, 17, 40].

Wnioski

1. Stwierdzono znamienne różnice w częstości występowania alleli dla *loci* DRB1, DQB1, DQA1 między subpopulacjami chorych na SA a chorymi na TB w homogennej etnicznie grupie z terenu Polski Północnej.
2. W większości przypadków, dystrybucja poszczególnych alleli w SA jest przeciwstawna do częstości tych alleli stwierdzonych u chorych na TB.

Piśmiennictwo

1. American Thoracic Society. Statement on sarcoidosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 736–755.
2. Dubaniewicz A., Dubaniewicz-Wybieralska M., Sternau A. i wsp. *Mycobacterium tuberculosis* complex and mycobacterial heat shock proteins in lymph node tissue from patients with pulmonary sarcoidosis. J. Clin. Microbiol. 2006; 44: 3448–3451.
3. Dubaniewicz A., Kämpfer S., Singh M. Serum anti-mycobacterial heat shock proteins antibodies in sarcoidosis and tuberculosis. Tuberculosis (Edinb.) 2006; 86: 60–67.
4. Zügel U., Kaufmann S.H.E. Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases. Clin. Microbiol. Rev. 1999; 12: 19–39.
5. Agrewala J.N., Wilkinson R.J. Influence of HLA-DR on the phenotype of CD4⁺T lymphocytes specific for an epitope of the 16-kDa α -crystallin antigen of *Mycobacterium tuberculosis*. Eur. J. Immunol. 1999; 29: 1753–1761.
6. Oftung F., Geluk A., Lundin K.E. i wsp. Mapping of multiple HLA class II-restricted T-cell epitopes of the mycobacterial 70-kilodalton heat shock protein. Infect. Immun. 1994; 62: 5411–5418.
7. van Schooten W., Elferink D.G., Van Embden J., Anderson D.C., De Vries R.R. DR3-restricted T cells from different HLA-DR3-positive individuals recognize the same peptide of the mycobacterial 65-kDa heat-shock protein. Eur. J. Immunol. 1989; 19: 2075–2079.
8. Price P., Witt C., Allcock R. i wsp. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. Immunol. Rev. 1999; 167: 257–274.
9. Sidney J., del Guercio M.F., Southwood S., Sette A. The HLA molecules DQA1*0501/B1*0201 and DQA1*0301/B1*0302 share an extensive overlap in peptide binding specificity. J. Immunol. 2002; 169: 5098–5108.
10. Berlin M., Fogdell-Hahn A., Olerup O., Eklund A., Grunewald J. HLA_DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 1601–1605.
11. Bogunia-Kubik K., Tomeczko J., Suchnicki K., Lange A. HLA-DRB1*03, DRB1*11 or DRB1*12 and their respective DRB3 specificities in clinical variants of sarcoidosis. Tissue Antigens 2001; 57: 87–90.
12. 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; 78: 436–442.
13. Finco O., Martinetti M., Dondi E., Luisetti M., Pasturenzi L., Cuccia M. Sarcoidosis and major histocompatibility complex genes with special emphasis on BF F subtypes. Complement Inflamm. 1991; 8: 80–85.
14. Foley P.J., McGrath D.S., Puscinska E. i wsp. Human Leukocyte Antigen-DRB1 position 11 residues are a common protective marker of sarcoidosis. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2001; 25: 272–277.
15. Goldfeld A.E., Delgado J.C., Thim S. i wsp. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. JAMA 1998; 279: 226–228.
16. Goljan A., Puscinska E., Sankowska M., Zielinski J. Polymorphism of histocompatibility class II antigens coded with the DRB gene in in familial sarcoidosis in Poland. Pneumonol. Alergol. Pol. 2000; 68: 533–544.
17. Goljan A., Puscinska E., Podobinska I., Zielinski J. Histocompatibility class I antigens loci A and B in familial sarcoidosis in Poland. Pneumonol. Alergol. Pol. 2000; 68: 523–532.
18. Grosser M., Luther T., Fuessel M., Bickhardt J., Magdolen V., Baretton G. Clinical course of sarcoidosis in dependence on HLA-DRB1 allele frequencies, inflammatory markers, and the presence of *M. tuberculosis* DNA fragments. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2005; 22: 66–74.
19. Hwang C.H., Khan S., Ende N., Mangura B.T., Reichman L.B., Chou J. The HLA-A,B,DR phenotype and tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1985; 132: 382–385.
20. Iannuzzi M.C., Maliarik M.J., Poisson L.M., Rybicki B.A. Sarcoidosis susceptibility and resistance HLA-DB1 alleles in African Americans. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: 1225–1231.
21. Ishihara M., Ohno S., Ishida T. i wsp. Molecular genetic studies of HLA class II alleles in sarcoidosis. Tissue Antigens 1994; 43: 238–241.
22. Mehra N.K., Rajalingam R., Mitra D.K., Taneja V., Giphart M.J. Variants of HLA-DR2/DR51 group haplotypes and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis in Asian Indians. Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis. 1995; 63: 241–248.
23. Mrazek F., Holla L.L., Hutyrova B. Association of tumor necrosis factor- α , lymphotoxin- α and HLA-DRB1 gene polymorphisms with Löfgren's syndrome in Czech patients with sarcoidosis. Tissue Antigens 2005; 65:163–171.
24. Novack D., Goebel K.M. Genetic aspects of sarcoidosis: Class II histocompatibility antigens and a family study. Arch. Intern. Med. 1987; 147: 481–483.
25. Qdium N., Iman M., Jakobsen B. HLA class II (DR, DQ, DP) in patients with sarcoidosis. Evidence of an increased frequency of DRw6. Exp. Clinica Immunogenet. 1991; 8: 227–232.
26. Puścińska E., Goljan A., Zych D., Pawlicka L., Kowalski J., Zielinski J. Comparison of HLA class I and DR class II antigen frequency in Polish patients in relation to different stages of the disease. Pneumonol. Alergol. Pol. 2000; 68: 498–509.
27. Rani R.R., Mukherjee R., Stastny P. Diversity of HLA-DR2 in North Indians: the changed scenario after the discovery of DRB1*1506. Tissue Antigens 1998; 52: 147–152.
28. Ravikumar M., Dheenadhayalan V., Rajaram K. i wsp. Association of HLA-DRB1, DQB1 and DPB1 alleles with pulmonary tuberculosis in south India. Tuber. Lung Dis. 1999; 79: 309–317.
29. Rossman M.D., Thompson B., Frederick M. i wsp. HLA-DRB1*1101: A significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. Am. J. Hum. Genet. 2003; 73: 720–735.
30. Rutherford R.M., Brutsche M.H., Kearns M., Bourke M., Stevens F., Gilmartin J.J. HLA-DR2 predicts susceptibility and disease chronicity in Irish sarcoidosis patients. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2004; 21: 191–198.
31. Sharma S.K., Balamurugan A., Pandey R.M., Saha P.K., Mehra N.K. Human Leukocyte antigen-DR alleles influence the clinical course of pulmonary sarcoidosis in Asian Indians. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2003; 29: 225–231.
32. Spagnolo P., Renzoni E.A., Wells A.U. i wsp. C-C chemokine receptor 2 and sarcoidosis. Association with Löfgren's syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 168: 1162–1166.
33. Teran-Escandon D., Teran-Ortiz L., Camarena-Olvera A. i wsp. Human leukocyte antigen-associated susceptibility to pulmonary tuberculosis: molecular analysis of class II alleles by DNA amplification and oligonucleotide hybridization in Mexican patients. Chest 1999; 115: 428–433.
34. Vebaesya S., Chierakul N., Luangtrakool K., Srinak D., Stephens H.A. Associations of HLA class II alleles with pulmonary tuberculosis in Thais. Eur. J. Immunogenetics 2002; 29: 431–434.
35. Voorter C.E., Drent M., van den Berg-Loonen E.M. Severe pulmonary sarcoidosis is strongly associated with the haplotype HLA-DQB1*0602-DRB1*150101. Hum. Immunol. 2005; 66: 826–835.
36. Wang J., Song C., Wang S. Association of HLA-DRB1 genes with pulmonary tuberculosis. Zhonghua Jie. He. He. Xi. Za. Zhi. 2001; 24: 302 (Abstr.).
37. Sato H., Grutters J.C., Pantelidis P. i wsp. HLA-DQB1*0201. A marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2002; 27: 406–412.
38. Sanjeevi C.B., Narayanan P.R., Prabakar R. i wsp. No association or linkage with HLA-DR2 or DQ genes in South Indians with pulmonary tuberculosis. Tubercle 1992; 73: 280–284.
39. Dubaniewicz A., Moszkowska G., Szczerkowska Z. Frequency of DRB1-DQB1 two-locus haplotypes in tuberculosis: preliminary report. Tuberculosis (Edinb.). 2005; 85: 259–267.
40. Dubaniewicz A., Jamieson S.E., Dubaniewicz-Wybieralska M. i wsp. Association between *SLC11A1* (formerly *NRAMP1*) and the risk of sarcoidosis in Poland. Eur. Respir. J. 2005; 49: 468 (Abstr.).
41. Maliarik M.J., Chen K.M., Sheffer R.G. i wsp. The Natural Resistance-Associated Macrophage Protein gene in African Americans with sarcoidosis. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2000; 22: 672–675.
42. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2001. Geneva: World Health Organization, 2001.
43. Szczuka I. Tuberculosis and lung diseases in Poland in 2001. Bull. Natl. Tuberc. Lung Dis. Res. Inst. 2002; 11–99.
44. Zielonka T.M. Epidemiologia, genetyka i rodzinne występowanie sarkoidozy. Pneumonol. Alergol. Pol. 1996; 64: 345–351.
45. Sewell D.L., Reinke E.K., Co D.O. i wsp. Infection with *Mycobacterium bovis* BCG diverts traffic of myelin oligodendroglial glycoprotein autoantigen-specific T cells away from the central nervous system and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2003; 10: 564–572.