

Kierunki w etiopatogenezie pierwotnego zespołu Sjögrena

Trends in etiopathogenesis of primary Sjögren's syndrome

AGATA SEBASTIAN, PIOTR WILAND

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych. Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

Streszczenie

Pierwotny zespół Sjögrena (PZS) należy do grupy chorób autoimmunologicznych. W swoim poważnym przebiegu wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością poprzez zajęcie narządów wewnętrznych oraz rozwój chłoniaków B komórkowych. Dla PZS charakterystyczne jest tworzenie się nacieków limfocytarnych powodujących dysfunkcję gruczołów wydzielania wewnętrznego. Podobnie jak w wielu innych chorobach autoimmunologicznych nie są znane czynniki zapoczątkowujące proces chorobowy. U chorych na PZS stwierdza się typowe nacieki limfocytarne w gruczołach ślinowych. Pomimo, że nacieki te są dobrze scharakteryzowane, nie znamy dotychczas patogenezy ich powstawania. W pracy przedstawiono podsumowanie potencjalnych grup cytokin zaangażowanych w etiopatogenezę PZS.

Słowa kluczowe: zespół Sjögrena, patogeneza

Summary

Primary Sjögren syndrome (pSS) is a systemic autoimmune disease and can be a serious disease with excess mortality due to severe organ-specific involvements and the development of B-cell lymphoma. PSS is characterized by lymphocytic infiltration of exocrine glands, resulting in glandular dysfunction. Similarly to many other autoimmune diseases, the inciting factors that precipitate pSS are poorly understood. Patients with pSS have specific lymphocytic infiltration of salivary glands. While this infiltration is well characterized, the pathologic events that precede and cause this inflammatory cell recruitment are unknown.

This review summarizes the potential cytokine families involved in the etiopathogenesis of primary pSS.

Keywords: primary Sjögren syndrome, pathogenesis

© *Alergia Astma Immunologia* 2018, 23 (1): 35-39

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Agata Sebastian

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytecki Szpital Kliniczny

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

tel. 71 7343302

e-mail: agatasebastian@vp.pl

Wykaz skrótów:

PZS - pierwotny zespół Sjögrena

INF - interferon

TLR - *toll-like receptor*

DC - komórki dendrytyczne

APRIL - *A proliferation-inducing ligand*

BAFF - *B cell-activating factor*

IL - interleukina

GC - centra rozmnażania

Treg - komórki regulatorowe

LFA-1 - *lymphocyte function-associated antigen-1*

MALT - *mucosa-associated lymphoid tissue*

BLYS - czynnik regulujący różnicowanie i proliferację limfocytów B

EBV - wirus Epstein-Barr

CMV - cytomegalowirus

HTLV-1 - wirus T-limfotropowy 1

HCV - wirusem zapalenia wątroby typu C

HIV - ludzkim wirusem niedoboru odporności

Wstęp

Pierwotny zespół Sjögrena (PZS) stanowi modelowy przykład choroby autoimmunologicznej. Choroba lokalizuje się w wielu narządach. W patogenezie PZS wydaje się, że główną rolę odgrywają dwa zjawiska: nacieki limfocytarne lokalizujące się w zajętych tkankach oraz hiperaktywacja limfocytów B [1] wyrażona jako hipergammaglobulinemia oraz produkcja specyficznych autoprzeciwciał. Zmiany narządowe w przebiegu choroby można podzielić na

zmiany zlokalizowane około-nabłonkowo (*peri-epithelial*) i poza-nabłonkowo (*extra-epithelial*). W pierwszym przypadku nacieki dotyczą komórek gruczołów wydzielania wewnętrznego i manifestują się klinicznie jako zajęcie układu oddechowego, zmiany śródmiąższowe nerek czy zajęcie wątroby. Zmiany te pojawiają się już w wczesnych etapach PZS i mają najczęściej łagodny przebieg [2]. Ich przeciwiwstaniem są zmiany poza-nabłonkowe, które powstają w wy-

niku hiperaktywacji limfocytów B i wiąże się bezpośrednio z działaniem kompleksów immunologicznych, które klinicznie wyrażone są najczęściej jako zapalenie naczyń (*palpable purpura*), uszkodzenie kłębuszków nerkowych czy zajęcie obwodowego układu nerwowego. To właśnie ten typ zmian łączy się ze zwiększoną śmiertelnością w przebiegu PZS i większym ryzykiem rozwoju chłoniaków [3, 4].

Dotychczas nie ustalono konkretnych czynników etiopatogenetycznych odpowiedzialnych za zapoczątkowanie i rozwój PZS. Najprawdopodobniej dochodzi tutaj do zarówno nieprawidłowej hiperaktywacji komórek, nieprawidłowej ich regulacji i odpowiedzi układu immunologicznego. Najprostszy zaproponowany model patogenetyczny PZS obejmuje trzy stadia. Pierwsze, gdy dochodzi do auto-reakcji organizmu w wyniku zadziałania czynnika środowiskowego u osób predysponowanych genetycznie. Wykazano, że w PZS w zapoczątkowaniu choroby biorą udział takie antygeny zgodności tkankowej jak HLA-B8, HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DQ. Następnie w drugim etapie obserwuje się zwiększoną odpowiedź auto-immunologiczną, która się przewleka i prowadzi do nieprawidłowego działania mechanizmów regulatorowych układu immunologicznego. W ostatnim etapie dochodzi do formowania się nacieków z komórek jednojądrzastych, złożonych głównie z limfocytów [5].

Na wczesnych etapach tego procesu zauważa się wzmocnienie działania interferonu typu I (INF-I) [6], który pobudzany jest najprawdopodobniej przez działanie czynników zewnętrznych, w tym wirusowych [6], poprzez interakcje z toll-like receptorami (TLR), za pomocą których aktywowane są komórki dendrytyczne (DC) oraz limfocyty. INF-I zapoczątkowuje kaskadę reakcji autoimmunologicznej działając bezpośrednio lub pośrednio na komórki Th0, receptor APRIL (*A proliferation-inducing ligand*) i BAFF (*B cell-activating factor*) oraz limfocyty B. Ta niekontrolowana dobrze reakcja auto pobudzonych limfocytów T i B, w wyniku obecności nieprawidłowo prezentowanych antygenów przez komórki epitelialne gruczołów egzokrynnych (między innymi Ro i La rybonukleoproteiny) prowadzi do uwolnienia szeregu cytokin pro-zapalnych m.in. INF-1, interleukiny 17 (IL-17), BAFF, chemokin, jak również dochodzi do ekspresji cząsteczek adhezyjnych, czynników związanych z apoptozą, komórek i receptorów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [7, 8].

W ostatnich latach równolegle zaproponowano inny mechanizm patogenetyczny PZS związany z nieprawidłową odpowiedzią neuronalną w gruczołach, który mógłby tłumaczyć dlaczego niektórzy chorzy na PZS cierpią na ciężkie, postępujące objawy związane z zespołem suchości a nie stwierdza się u nich nasilonych nacieków zapalnych w badaniu histopatologicznym lub są one ograniczone [9-11]. Wiąże się to z hipoaktywacją osi podwzgórze-przysadka mózgowa-nadnercza [11, 12]. Nieadekwatna funkcja zewnątrzwydzielnicza komórek związana jest z upośledzeniem prawidłowego unerwienia komórek w gruczołach, zmniejszenia ilości receptorów acetylocholino w komórkach i uwalnianiem cytokin prozapalnych [10, 12].

Zmiany histopatologiczne w gruczołach w przebiegu PZS

Nacieki w gruczołach złożone są głównie z limfocytów zlokalizowanych okołoprzewodowo. Nacieki limfocytarne w obrębie gruczołów ślinowych lokalizują się często wo-

kół tzw. centrów rozmnażania (*germinal center*, GC) [13]. Składają się z komórek jednojądrzastych, głównie z limfocytów T i B a w dużo mniejszym odsetku z makrofagów, komórek dendrytycznych i komórek NK, które stanowią tylko 5-10% nacieku [14]. Wykazano na podstawie badań, że wśród komórek T najczęściej pojawiającym się fenotypem są komórki CD4, stanowiące ich 50-70% [14]. Ilość limfocytów T oraz powiązanych komórek dendrytycznych koreluje odwrotnie proporcjonalnie z nasileniem nacieków, w przeciwieństwie do komórek B i makrofagów. Zmniejszenie populacji komórek T jest związane ze zmniejszeniem subpopulacji komórek CD4+ podczas gdy ilość komórek CD8+ wydaje się pozostawać na stabilnym poziomie [2, 14]. Ponadto komórki regulatorowe T (Treg), które stanowią subpopulację komórek CD4+, mających jedną z głównych ról w wytłumianiu procesu immunologicznego, są różnorodnie rozmieszczone w naciekach w gruczołach ślinowych mniejszych, zależnie od intensywności nacieku. Największą ich ilość obserwuje się w naciekach o średnim nasileniu, w porównaniu z naciekami łagodnymi i znacznie nasilonymi [15]. W 77% komórki T w naciekach u chorych na PZS posiadają ekspresję CD45-Ro markerów i są aktywowane, jak się przypuszcza poprzez ekspresję molekuł HLA klasy II, receptor IL2 (IL-2R/CD25), LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*), jak również poprzez produkcję interleukiny 2 [16, 17].

Działanie receptora komórek T (*T cell receptor*, TCR) nie jest ograniczone do – pojedynczych, poszczególnych komórek T; zauważono jednak ograniczoną ekspresję niektórych regionów genów TCR m.in. $V\alpha 2$, $V\alpha 11.1$, $V\alpha 17.1$, $V\beta 2$, $V\beta 13$, co może świadczyć o pewnej, ograniczonej heterogenności limfocytów w naciekach. To w połączeniu z klonalną ekspresją limfocytów T oraz obecnością w gruczołach reaktywnych limfocytów T Ro(SSA)-52 kDa podtrzymuje produkcję reaktywnych limfocytów T w wyniku kontaktu z antygenem [2].

Kolejną komórką znacznie zaangażowaną w patogenezę PZS jest limfocyt B, na co wskazują zarówno kliniczne jak i laboratoryjne objawy PZS, takie jak np. hipergammaglobulinemia, zapalenie naczyń, nadprodukcja swoistych przeciwciał. W naciekach gruczołów ślinowych mniejszych u chorych na PZS obserwowano skupiska komórek pamięci B (CD20+/CD27+), w tym hiperaktywnych limfocytów B zdolnych do produkcji przeciwciał [13, 18]. U chorych na PZS dominuje produkcja immunoglobulin w klasach M i G, podczas gdy u osób zdrowych przeważa sekrecja IgA [2, 19]. Zauważono także iż sekrecja oligoklonalnych IgG koreluje ze stężeniem IgG w surowicy osób chorych [19]. Pobudzone limfocyty B u osób chorych są również związane z wytwarzaniem czynnika reumatoidalnego, występującego u większości chorych na PZS (40-70%) [20] oraz przeciwciał skierowanych przeciwko rybonukleoproteinom Ro/SSA i La/SSB, charakterystycznych dla PZS.

Dotychczas nie w pełni wyjaśniono przyczynę powstania, u niektórych chorych na PZS, klonalnych linii komórkowych prowadzących do rozwoju chłoniaków związanych z błonami śluzowymi (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) m.in. w gruczołach ślinowych, płucach, żołądku [21]. Sugeruje się, że zarówno czynniki miejscowe jak i genetyczne biorą udział w procesie limfoproliferacyjnym w PZS. Do miejscowych czynników podtrzymujących życie limfocytów B zalicza się chemokiny, czynniki infekcyjne (np. *Helicobacter pylori*, HHV-8), czynniki hormonalne, lokalne autoantygeny oraz regulatorowe limfocyty T. Wiele

uwagi poświęca się limfocytom T, które wytwarzają cząsteczki aktywujące proliferację limfocytów B i mogą przyczyniać się do rozwoju chłoniaków. Do takich czynników zalicza się BlyS (czynnik regulujący różnicowanie i proliferację limfocytów B), którego zwiększone stężenie wykazano w surowicy osób chorych na PZS [22-25].

Ponadto wykazano, że komórki jednojądrowe naciekające gruczoły ślinowe w PZS charakteryzują się zwiększoną ekspresją Fas (CD95), Fas-ligand i BAX (białek proapoptycznych) oraz bcl-2 (inhibitora apoptozy) i rzadko podlegają apoptozie (*blocked apoptosis*) oraz wykazują zwiększoną ekspresję genu supresorowego p53 [22, 26, 27]. Wiąże się to najprawdopodobniej z tworzeniem się germinal center w zajętych tkankach [28, 29]. Wykazano także iż utrzymujące się powiększenie dużych gruczołów ślinowych oraz C4-hypokomplementemia, uznane za czynniki zwiększonego ryzyka limfoproliferacji, wiążą się z mniejszą ilością Treg i większą makrofagów produkujących interleukinę 18 [30-32].

Czynniki podtrzymujące proces auto-zapalny w PZS

Kolejną niewiadomą w patogenezie PZS stanowi określenie cząsteczek, za pomocą których raz rozpoczęty proces autoimmunizacji jest stale podtrzymywany. Istotnym elementem jest wyjaśnienie interakcji zachodzących pomiędzy komórkami epitelialnymi gruczołów a limfocytami T i B, które przy współdziałaniu całej kaskady cytokin i autoprzeciwciał indukują przetrwałą odpowiedź zapalną. W dotychczas przedstawionych pracach wiele miejsca poświęca się INF, który wydaje się być odpowiedzialny za podtrzymywanie procesu autoimmunizacji [33]. Postuluje się, iż aktywacja szlaku INF prowadzi do zwiększenia ilości BAFF (*B-cell activating factor of the TNF family*) odpowiedzialnego za pobudzenie limfocytów B [34]. Czynniki BAFF uczestniczy w reaktywacji zarówno limfocytów B jak i T. Na podstawie badań molekularnych stwierdzono jego zwiększoną ekspresję u osób chorych na PZS we wszystkich badanych preparatach (ślina, surowica, gruczoły egzokryne). W zapoczątkowaniu produkcji czynnika BAFF bierze udział INF, który głównie jest wytwarzany przez pobudzone limfocyty T. Sam czynnik BAFF wydaje się także wpływać bezpośrednio na limfocyty B warunkując ich przeżycie, niezależnie od limfocytów T [35-40]. Do tej pory zwiększone stężenie BAFF stwierdzono w nowotworach złośliwych wywodzących się z limfocytów B [41-43]. Nagromadzenie czynnika BAFF wykazano także w innych chorobach autoimmunologicznych takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy. W PZS stężenie tego czynnika było największe [44-47]. Natomiast w pracy przedstawionej przez Kang'a i wsp. wykazano zwiększone stężenie INF γ , TNF α (czynnika martwicy nowotworów alfa) oraz interleukin: IL-1, IL-4, IL-10, IL-12, IL-17 w ślinie pobranej od osób chorych na PZS w porównaniu z osobami zdrowymi [48].

Piśmiennictwo

1. Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72: 162-5.
2. Tzioufas AG, Kapsogeorgou EK, Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Pathogenetic aspects of primary Sjögren's Syndrome. Diagnosis and therapeutics. (in) *Sjogren's syndrome*. Ramos Casals M, Ston JH, Moutsopoulos HM (eds). Springer 2012: 33-55.
3. Quartuccio L, Baldini C, Priori R, et al. Cryoglobulinemia in Sjögren Syndrome: a disease subset that links higher systemic disease activity, autoimmunity, and local b cell proliferation in mucosa-associated lymphoid tissue. *J Rheumatol* 2017; 44: 1179-83.

Czynniki zapoczątkowujące proces auto-zapalny w PZS

Biorąc pod uwagę opisane powyżej założenia należałoby odpowiedzieć na pytanie, co jest powodem zapoczątkowania procesu zapalnego. W przedstawionych dotychczas hipotezach podkreśla się rolę czynników środowiskowych, które przy współdziałaniu predyspozycji genetycznych oraz uwarunkowań hormonalnych prowadziłyby do zaburzenia prezentacji antygenów [49]. Stąd bada się wpływ infekcji i środków toksycznych ze środowiska na zapoczątkowanie procesu zapalnego. Możliwy jest związek reakcji autoimmunologicznej z zakażeniem EBV (wirusem Epstein-Barr), CMV (cytomegalowirusem), HTLV-1 (wirusem T-limfotropowym 1, *human T-lymphotropic virus 1*), wirusem Coxackie, HCV (wirusem zapalenia wątroby typu C, *hepatitis C virus*) i HIV (ludzkim wirusem niedoboru odporności, *human immunodeficiency virus*), jednak zależność ta nie została dotychczas potwierdzona [50]. Wiadomo, że w przypadku EBV istnieje mimikra między białkami tego wirusa (białko EBNA-1 oraz *early antigen diffuse-anti-EA-D*) a autoantygenami, w szczególności antygenem Ro, co może prowadzić do nieprawidłowej odpowiedzi humoralnej i produkcji autoprzeciwciał. W niektórych pracach wykazano częstszą obecność przeciwciał anti-EBV u osób chorych na PZS niż w zdrowej grupie kontrolnej. Ponadto materiał DNA tego wirusa stwierdzano w komórkach nabłonka gruczołów ślinowych i łzowych [51-53]. Pasoto i wsp. obserwowali zależność pomiędzy obecnością EBV u chorych na PZS a zajęciem układu ruchu u tych chorych [54].

Na świecie stwierdzono występowanie przeciwciał przeciw EBV częściej u osób w starszym wieku niż młodszych, co mogłoby wskazywać na pewną utratę kontroli komórek nad zakażeniem w miarę starzenia się organizmu (szczyt PZS około 50. roku życia). Częściej predysponowane do obecności tych przeciwciał były kobiety [26]. Sam wirus EBV może przez długi okres czasu pozostawać w formie latentnej w limfocytach B i dopiero pod wpływem sprzyjającego bodźca dochodzi do jego aktywacji i replikacji, co z kolei może prowadzić do zapoczątkowania układowej choroby tkanki łącznej. Wydaje się jednak, że EBV nie jest patogennym tylko dla PZS, ponieważ jego obecność potwierdzono także w toczeniu rumieniowatym układowym i w modelu zwierzęcym nadżerkowej formy zapalenia stawów [48, 55, 56].

Podsumowanie

W powyższym artykule opisano wybrane aspekty w etiopatogenezie PZS, która do tej pory nie została w pełni wyjaśniona. Badania prowadzone w tym zakresie mają duże znaczenie, ponieważ poznanie etiopatogenezy pozwoliłoby na przewidzenie obrazu klinicznego choroby a także stworzyłoby możliwość tworzenia ukierunkowanych metod leczenia.

4. Brito-Zerón P, Kostov B, Fraile G, et al. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 90.
5. Brito-Zeron P, Baldini C, Bootsama H, et al. Sjögren syndrome. *Nature reviews. Disease Primers* 2016; 2: 16047.
6. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 544-56.
7. Alunno A, Bistoni O, Bartoloni O, et al. IL-17-producing CD4-CD8- T cells are expanded in the peripheral blood, infiltrate salivary glands and are resistant to corticosteroids in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 286-92.
8. Tzioufas AG, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Pathogenesis of Sjögren's syndrome: what we know and what we should learn. *J Autoimmun* 2012; 39: 4-8.
9. Kramer JM. Early events in Sjögren's syndrome pathogenesis: The importance of innate immunity in disease initiation. *Cytokine* 2014; 67: 92-101.
10. Fox R, Stern N. Sjögren's syndrome: mechanism of pathogenesis involve interaction of immune and neurosecretory systems. *Scand J Rheumatol* 2002; 116(suppl): 3-13.
11. Mavragani CP, Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. Endocrine alterations in Primary Sjögren's syndrome: an overview. *J Autoimmun* 2012; 39: 354-8.
12. Retamozo S, Flores-Chavez A, Consuegra-Fernández M, et al. Cytokines as therapeutic targets in primary Sjögren syndrome. *Pharmacol Ther* 2017; doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.019 [Epub ahead of print].
13. Hansen A, Lipsky PE, Dorner T. B cells in Sjögren's syndrome: indications for disturbed selection and differentiation in ectopic lymphoid tissue. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 218.
14. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2010; 34: 400-7.
15. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos NM, et al. Foxp3+ T-regulatory cells in Sjögren's syndrome: correlation with the grade of the autoimmune lesion and certain adverse prognostic factors. *Am J Pathol* 2008; 173: 1389-96.
16. Skopouli FN, Fox PC, Galanopoulou V, et al. T cell subpopulations in the labial minor salivary gland histopathologic lesion of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1991; 18: 210-4.
17. Ohshima Y, Nakamura S, Matsuzaki G, et al. T-cell receptor V alpha and V beta gene use by infiltrating T cells in labial glands of patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 730-7.
18. Hansen A, Odendahl M, Reiter K, et al. Diminished peripheral blood memory B cells and accumulation of memory B cells in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2160-71.
19. Salomonsson S, Rozell BL, Heimbürger M, et al. Minor salivary gland immunohistology in the diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 282-8.
20. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun* 2012; 39: 15-26.
21. Świerkocka K, Łącki JK. Chłoniaki w zespole Sjögrena. *Reumatol* 2008; 46: 16-20.
22. Turner MD. Salivary gland disease in Sjögren's syndrome: sialoadenitis to lymphoma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2014; 26: 75-81.
23. Gottenberg JE, Lavie F, Abbed K, et al. CD4 CD 25 high regulatory T cells are not impaired in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmunol* 2005; 24: 235-42.
24. Szodoray P, Jonsson R. The BAFF/APRIL system in systemic autoimmune diseases with a special emphasis on Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2005; 62: 421-8.
25. Quartuccio L, Salvin S, Fabris M, et al. BlyS upregulation in Sjögren's syndrome associated with lymphoproliferative disorders, higher ESSDAI score and B-cell clonal expansion in the salivary glands. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 276-81.
26. Polihronis M, Tapinos NI, Theocharis SE, et al. Modes of epithelial cell death and repair in Sjögren's syndrome (SS). *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 485-90.
27. Tapinos NI, Polihronis M, Moutsopoulos HM. Lymphoma development in Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1466-72.
28. Delli K, Vissink A, Spijkervet FK. Salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2014; 26: 23-33.
29. Sebastian A, Wiland P. Pierwotny zespół Sjögrena. (w) *Reumatologia* 2011/2012 - nowe trendy. Wiland P (red.). Termedia 2012: 177-88.
30. Manoussakis MN, Boiu S, Korkolopoulou P, et al. Rates of infiltration by macrophages and dendritic cells and expression of interleukin-18 and interleukin-12 in the chronic inflammatory lesions of Sjögren's syndrome: correlation with certain features of immune hyperactivity and factors associated with high risk of lymphoma development. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3977-88.
31. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, et al. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 296-304.
32. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 741-7.
33. Gottenberg JE. Primary Sjögren's syndrome: pathophysiological, clinical and therapeutic advances. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 591-4.
34. Mackay F, Schneider P. TACI, an enigmatic BAFF/APRIL receptor, with new unappreciated biochemical and biological properties. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 263-76.
35. Mackay F, Leung H. The role of the BAFF/APRIL system on T cell function. *Semin Immunol* 2006; 18: 284-9.
36. Roescher N, Tak PP, Illei GG. Cytokines in Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 2009; 15: 519-26.
37. Roescher N, Tak PP, Illei GG. Cytokines in Sjögren's syndrome: potential therapeutic targets. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 945-8.
38. Sindhava VJ, Tuna H, Gachuki BW, et al. Bone Marrow Dendritic Cell-Mediated Regulation of TLR and B Cell Receptor Signaling in B Cells. *J Immunol* 2012; 189: 3355-67.
39. Coca A, Sanz I. Updates on B-cell immunotherapies for systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 451-6.
40. Mackay F, Sierro F, Grey ST, et al. The BAFF/APRIL system: an important player in systemic rheumatic diseases. *Curr Dir Autoimmun* 2005; 8: 243-65.
41. Novak AJ, Bram RJ, Kay NE, et al. Aberrant expression of B-lymphocyte stimulator by B chronic lymphocytic leukemia cells: a mechanism for survival. *Blood* 2002; 100: 2973-9.
42. Batten M, Fletcher C, Ng LG, et al. TNF deficiency fails to protect BAFF transgenic mice against autoimmunity and reveals a predisposition to B cell lymphoma. *J Immunol* 2004; 172: 812-22.
43. Stohl W. Targeting B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2004; 8: 177-89.
44. Mariette X. How does BAFF activate B cells in patients with autoimmune diseases? *Arthritis Res Ther* 2012; 14: 106.
45. Mariette X, Gottenberg JE. Pathogenesis of Sjögren's syndrome and therapeutic consequences. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 471-7.
46. Lavie F, Miceli-Richard C, Quillard J, et al. Expression of BAFF (BlyS) in T cells infiltrating labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *J Pathol* 2004; 202: 496-502.

47. Kang EH, Lee YJ, Hyon JY, et al. Salivary cytokine profiles in primary Sjögren's syndrome differ from those in non-Sjögren sicca in terms of TNF- α levels and Th-1/Th-2 ratios. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 970-6.
48. Nordmark G, Alm GV, Rönnblom L. Mechanisms of Disease: primary Sjögren's syndrome and the type I interferon system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 262-9.
49. Trantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for Coxsackie-virus infection in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2897-902.
50. Mariette X, Gozlan J, Clerc D, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1991; 90: 286-94.
51. Perrot S, Calvez V, Escande JP, Dupin N, et al. Prevalences of herpesviruses DNA sequences in salivary gland biopsies from primary and secondary Sjögren's syndrome using degenerated consensus PCR primers. *J Clin Virol* 2003; 28: 165-8.
52. Pflugfelder SC, Crouse C, Pereira I, et al. Amplification of Epstein-Barr virus genomic sequences in blood cells, lacrimal glands, and tears from primary Sjögren's syndrome patients. *Ophthalmology* 1990; 97: 976-84.
53. Wagner HJ, Hornef M, Teichert HM, Kirchner H. Sex difference in the serostatus of adults to the Epstein-Barr virus. *Immunobiology* 1994; 190: 424-9.
54. Pasoto SG, Natalino R, Chakkour HP, et al. EBV reactivation serological profile in primary Sjögren's syndrome: an underlying trigger of active articular involvement? *Rheumatol Int* 2013; 33: 1149-57.
55. Kuwana Y, Takei M, Yajima M, et al. Epstein-Barr virus induces erosive arthritis in humanized mice. *PLOS* 2011; 6: e26630.
56. Zandman-Goddard G, Berkun Y, Barzilai O, et al. Exposure to Epstein-Barr virus infection is associated with mild systemic lupus erythematosus disease. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 658-63.