



## 저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#) 

치의학석사 학위논문

쇼그렌 증후군에서 B 림프구의 역할과  
생물학적 면역치료법

2013년 2월

서울대학교 치의학대학원

치 의 학 과

신 보 혜

쇼그렌 증후군에서 B 림프구의 역할과  
생물학적 면역치료법

지도교수 이 성 중  
이 논문을 치의학석사학위논문으로 제출함

2013년 2월

서울대학교 치의학대학원  
치 의 학 과  
신 보 혜

신보혜의 석사학위논문을 인준함  
2012년 11월

위 원 장	<u>박 경 표</u>	(인)
부 위 원 장	<u>이 성 중</u>	(인)
위 원	<u>최 세 영</u>	(인)

## 국문 초록

쇼그렌 증후군 (Sjogren's syndrome, SS)은 단핵구세포의 침투와 외분비샘의 점진적 파괴로 정의되는 자가면역질환이다. 4th~5th의 여성에게 흔히 발병하며 샘의 관상피(tubular epithelium) 주변에 면역세포들의 집중이나 B세포의 과활동성을 특징으로 갖는다. 쇼그렌 증후군은 원발성(primary: pSS)과 류마티스 관절염이나 전신성 홍반성 루페스(SLE)와 같은 다른 자가면역성 류마틱 질병(autoimmune rheumatic disease)과 연관된 속발성(secondary: sSS)로 나눌 수 있다. 쇼그렌증후군 환자의 90%에서 혈청내 항핵항체(antinuclear antibody)가 발견되며, 이 중 Ro(쇼그렌 증후군 항체 A: SSA)와 La(쇼그렌 증후군 항체 B: SSB)가 대표적이다.

쇼그렌 증후군의 원인은 명확하지 않지만 유전적 원인과 감염이나 호르몬, 비타민과 같은 환경적 요인 등의 복합적 요인으로 생각되어진다. 쇼그렌 증후군은 자가면역질환의 한 종류로 선천적 면역과 후천적 면역의 복잡한 관계가 질병유발에 중요한 역할을 수행하며, 특히 단핵구나 상피세포에서 분비되는 물질로 B세포의 생존을 촉진시키는 것으로 알려진 B세포 활성화인자(BAFF)가 환자 혈청 내에 증가되어 있다.

쇼그렌 증후군의 임상적인 증상은 전형적으로 입안과 눈이 마르는 것으로, 외분비샘이 영향을 받아 다른 다양한 기관에도 영향을 줄 수 있다. 쇼그렌 증후군의 통상적인 치료에는 물을 조금씩 계속 마시거나, 인공 침, 메틸프레드니솔론(methylprednisolone)이나 사이

클로스포린(cyclosporin)과 같은 도포약제를 발라주는 방법, 그리고 뮤스카린 수용체(muscarinic receptor)를 자극할 수 있는 필로카핀(pilocarpine), 세비메린(cevimeline)을 사용하는 것이 있다. 하지만 이런 치료법들은 건조함을 일시적으로 감소시켜줄 뿐, 질병의 근본적인 치료가 되지는 못한다. 최근 많은 연구 들에서 쇼그렌 증후군 치료에 생물학적 요법(biotherapy)을 이용한 좀 더 근본적인 질병의 치료를 연구하고 있다. 특히 쇼그렌 증후군에 많은 관련이 있는 B세포에 관련된 직접, 간접적 치료제가 개발되고 있으며, 여러 임상실험 결과들이 발표되고 있다.

이 논문에서는 쇼그렌 증후군의 증상과 원인에 대한 메카니즘과 그 중 B세포의 역할의 이해를 높임으로서 이를 이용한 생물학적 치료법이 나오게 된 배경과 치료 메카니즘을 이해한다.

---

주요어 : 쇼그렌 증후군(sjogren's syndrome), 쇼그렌 증후군의 치료, 쇼그렌 증후군의 생물학적 치료법(biological therapies), 자가면역(autoimmunity), B세포, Rituximab, anti-CD20

학 번 : 2009-22694

# 목 차

제 1 장 서론.....	1
---------------	---

## 제 2 장 본론

제 1 절 쇼그렌 증후군.....	4
제 2 절 쇼그렌 증후군의 병인론.....	8
제 3 절 B세포와 쇼그렌 증후군.....	12
제 4 절 쇼그렌 증후군의 전통적인 치료법.....	17
제 5 절 쇼그렌 증후군의 생물학적 면역치료법.....	18
제 6 절 쇼그렌 증후군 치료법의 나아갈 방향.....	26

제 3 장 결론 및 토의.....	28
--------------------	----

참고문헌.....	31
-----------	----

## 제 1 장. 서 론

쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome, SS)은 단핵구세포(mononuclear cell)의 침투와 외분비샘(exocrine gland)의 점진적 파괴로 정의되는 만성적인 자가면역질환이다. 쇼그렌 증후군은 전형적으로 입이나 눈이 건조하며, 외분비샘 뿐만 아니라 다른 기관에도 영향을 미칠 수 있다[1]. 쇼그렌 증후군은 흔한 자가면역질환 중의 하나로써 전체인구의 1~3%정도 유병율을 가진다. 쇼그렌 증후군에 대한 정확한 진단기준이 미흡하여 원발성 쇼그렌 증후군의 50%정도가 현재까지 진단되지 못하고 있으며, 반면에 다른 자가면역질환을 가진 환자의 30%정도까지 속발성 쇼그렌 증후군으로 진단 받을 수 있어 유병율은 더 높아질 수도 있다. 이 질환은 모든 연령에서 발병할 수 있지만 특히 중년의 여성에게 흔히 발병하며 여성 대 남성의 유병율은 9:1로 나타나고 있다[2-3].

쇼그렌 증후군은 원발성 쇼그렌 증후군(primary Sjogren's syndrome : pSS)과 류마티스 관절염이나 전신성 홍반성 루페스(SLE)와 같은 다른 자가면역성 류마틱 질병(autoimmune rheumatic disease)을 동반하는 속발성 쇼그렌 증후군(secondary Sjogren's syndrome: sSS)으로 나눌 수 있다. 쇼그렌 증후군은 유전적, 환경적 그리고 호르몬의 영향으로 인해 조절되지 못하는 면역체계와 내성의 상실의 야기되어 기관-특이적인 자가면역질환에서부터 관절염과 같은 근골격계에 이상이 생기는 질환 등의 전신적으로 영향을 미치기도 한다[4-5]. 이 질환으로 환자들은 피로감, 특히 생활의 불편감에서 오는 피로감을 자주 호소한다. 뿐만 아니라 환자들은 폐, 신장,

신경계, 소화계 등의 내부기관의 불편감도 함께 경험할 수 있다[6].

쇼그렌 증후군 환자들의 눈물샘과 침샘과 같은 외분비기관은 샘의 관상피(tubular epithelium) 주변에 국소적인 면역세포들의 집중으로 특징지어지는 구조적 병변을 가진다[7]. 최근에는 면역세포 중 B세포가 주목받기 시작했다[8]. B세포의 과활동성은 오랜시간동안 쇼그렌 증후군에서 주목받아 왔으며 쇼그렌 증후군환자의 혈청 내에서 베타2-마이크로글로불린(beta2-m)[9]과 소변 내에서는 면역항체의 경사슬(light chain) 증가[10]가 발견된다. B세포의 활성화는 다클론항체를 만드는 것으로 시작하였다가 단일클론항체를 만드는 B세포의 증식으로 발전된다[11]. 이러한 B세포의 과활동성은 과감마글로불린혈증(hypergammaglobulinemia)과 같은 증상을 나타내며, 항핵항체(anti-nuclear antibody)인 Ro(쇼그렌 증후군 항체 A: SSA)와 La(쇼그렌 증후군 항체 B: SSB)를 생성한다. 또한 B세포의 과활동성은 비호지킨 림프종(non-Hodgikin's B cell lymphoma)의 위험성을 증가시킨다[12]. Gottenberg의 최근 연구에 따르면 혈청내 베타2-마이크로글로불린과 항체의 경사슬의 증가는 질병의 전신적인 영향력에 관련이 있음을 알 수 있다[13-14].

쇼그렌 증후군의 통상적인 치료에는 물을 조금씩 계속 마시거나, 인공 침, 뮤스카린 수용체(muscarinic receptor)를 자극할 수 있는 필로카핀(pilocarpine), 세비메린(cevimeline)을 사용하는 것이 있다[15]. 하지만 이 런 치료법들은 건조함을 일시적으로 감소시켜줄 뿐, 질병의 근본적인 치료가 되지는 못한다. 쇼그렌 증후군은 심각한 다른 기관의 이환과 림프종의 위험성이 큰 질환이므로 환자를



치료하기 위한 좀더 근본적인 치료법의 개발이 중요해짐에 따라 최근 많은 연구들에서 생물학적 요법(biotherapy)을 이용한 좀 더 근본적인 질병의 치료들이 연구되고 있다[16].

최근 쇼그렌 증후군에서 면역체계를 표적화한 치료법들의 연구가 활발히 진행되어왔다. (1) TNF- $\alpha$  억제제 (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) (2) IFN- $\alpha$  사용 (3) B세포를 직접 표적화한 치료법: CD-20 항체(Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Veltuzumab, TRU-015) 와 CD-22 항체(Epratuzumab) (4) B세포를 간접 표적화한 치료법: BAFF(Belimumab)와 BAFF수용체 (anti-BR3, Atacicept, Briobacept/ BR3-Fc)가 있다. 쇼그렌 증후군의 근본적인 치료를 위한 면역학적 치료방법 중 TNF- $\alpha$  억제제는 류마티스 관절염에는 효과가 있지만 쇼그렌 증후군에는 효과가 없었고, INF- $\alpha$  약물은 아직 정확한 임상결과가 나오지 않아 더 많은 연구가 필요하다. B세포를 이용한 치료법은 현재 사용하는 가장 효과적인 방법으로 향후 심화된 임상실험이 좀더 필요하며, 아직 모든 쇼그렌 증후군환자에게 효과가 있는 것이 아니므로 이 치료법에 대한 정확한 환자군의 정립이 필요할 것이다. 또한 쇼그렌 증후군의 정확한 원인과 메카니즘을 연구하여 새로운 치료법 개발을 위해 노력해야 할 것이다.

## 제 2장. 본 론

### 제 1 절. 쇼그렌 증후군

#### 1.1 쇼그렌 증후군의 임상적 정의

쇼그렌 증후군은 정확한 원인이 아직 밝혀지지 않은 만성적인 자가면역질환으로 눈물샘과 침샘의 단핵구세포의 침투와 외분비샘의 점진적 파괴로 인한 안구건조증(xerophthalmia)과 구강건조증(xerostomia)으로 정의될 수 있다[17]. 다른 기관 또한 이런 면역침투과정에 의해 영향을 받을 수 있으며 대표적으로 관절염, 혈관염(vasculitis), 신장염 등이 있다[18]. 더욱이 쇼그렌 증후군은 환자 삶의 질(health-related quality of life: HR-QoL)과 직장생활, 무력감 등에 큰 영향을 미친다[19].

쇼그렌 증후군은 흔한 자가면역질환 중의 하나로써 전체인구의 1~3%정도 유병율을 가진다. 모든 연령에서 발병할 수 있지만 9:1의 비율로 여성이 남성보다 유병율이 높다. 특히 여성 인구 중 중년층에서 호발한다. 더욱이 원발성 쇼그렌 증후군의 50%정도가 현재까지 진단되지 못하고 있으며, 반면에 다른 자가면역질환을 가진 환자의 30%정도까지 속발성 쇼그렌 증후군으로 진단 받을 수도 있다 [2-3].

쇼그렌 증후군은 원발성 쇼그렌 증후군과 류마티스 관절염이나

전신성 홍반성 루페스와 같은 다른 자가면역성 류마틱 질병을 동반하는 속발성 쇼그렌 증후군으로 나눌 수 있다. 원발성 쇼그렌 증후군에 대한 진단기준은 의견이 분분하여 아직 전세계적으로 받아들여지는 진단기준이 없다. 이렇듯 정확한 진단기준의 부재는 연구나 임상적 진료의 혼란을 야기한다[20]. 특히 원발성 쇼그렌과 전신성 홍반성 루페스를 동반한 속발성 쇼그렌의 감별진단은 류마티스내과 의사들이 흔히 접하게 되는 어려움이다. 이들 환자들은 관절염, 근육통, 피곤함, 발진과 같은 여러 비슷한 증상들을 보이며, 항핵항체나 Ro항체를 가지는 점이 동일하여 감별진단이 쉽지 않다[21].

## 1.2 쇼그렌 증후군의 임상적 증상

쇼그렌 증후군은 전형적으로 입이나 눈이 건조하며, 다른 외분비샘 뿐만아니라 다른 기관에도 영향을 미칠 수 있다[1]. 침샘이나 타액선과 같은 외분비샘의 기능이 저하되는 것을 ‘Sicca syndrome’이라고 하며, 안구건조증과 구강건조증이 복합적으로 나타나는 증상은 원발성 쇼그렌 증후군과 속발성 쇼그렌 증후군 모두에게 가장 흔하게 나타나는 증상이다. 구강건조증은 과도한 물마심과 우식증의 이환율이 높아지고, 구강 칸디다증(oral candidiasis), 구각염(angular cheilitis), 이하선염(parotitis), 양측 이하선의 증대를 유발한다. 안구건조증은 각막손상과 시력상실을 초래할 수 있는 재발성 안구감염과 관련되어 있다[22].

다른 외분비샘(순환계, 소화계, 피부)의 이환은 흔하지는 않으며, 이들 외분비샘의 이환시 증상으로는 비내 건조감(nasal crust), 이하선과 악하선의 부종, 목의 건조감, 기침, 식도 점막의 위축, 위축성 위염 그리고 성교통증(dyspareunia)가 있다[23]. 젊은 연령(< 35세)에서 쇼그렌 증후군이 발병하였을 경우 전신적 증상과 관련이 더욱 많았으며[24], 만성피로, 미열과 근육통과 같은 체질성 증상(constitutional symptoms)이 자주 발생하였고 이런 증상들은 극심하게 환자의 활동을 제한한다[25].

피부건조증(xerosis)는 가려움증을 유발하며 원발성 쇼그렌 증후군의 55%, 속발성 쇼그렌 증후군의 25%에서 증상을 보인다[26]. 눈

꺼풀의 피부염, 구각염, 맥관염(vasculitis)와 자반병(purpura)같은 다른 피부과적 증상은 잘 발생하지 않는다[27]. 홍미롭게도 쇼그렌 증후군 환자는 전신성 홍반성 루페스 환자와 비슷한 발진형태를 보이며, 임상적으로나 조직학적으로도 두 질환의 감별은 매우 어렵다[28].

쇼그렌 증후군의 영향범위는 기관-특이적인 자가면역질환에서부터 관절염과 같은 근골격계에 이상이 생기는 질환 등의 전신적으로 영향을 미치기도 한다[4-5]. 이 질환으로 환자들은 피로감, 특히 생활의 불편감에서 오는 피로감을 자주 호소한다. 뿐만 아니라 환자들은 폐, 신장, 신경계, 소화계 등의 내부기관의 불편감도 함께 경험할 수 있다[6]. 폐로의 이환은 잘 일어나지 않지만, 증상없이 치사율이 높은 간질성 폐질환(interstitial lung disease)이 가장 흔하게 발생하는 폐질환이다[29]. 신장으로의 이환은 간질성 신염(intertitial tubular nephritis)가 가장 흔하며 신세뇨관성산증(renal tubular acidosis)을 동반할 수도 있다[30]. 소화계의 증상은 침분비의 감소로 연하곤란이 가장 흔한 것이며, 오심이나 상복부통증(esgastric pain) 등의 증상도 있다[31]. 쇼그렌 증후군 환자의 15%정도가 갑상선 기능이상을 보이며[32], 가장 심각한 합병증으로는 쇼그렌 증후군 환자의 5%에서 발견되는 악성림프종이 있다[33].

## 제 2 절. 쇼그렌 증후군의 일반적인 병인론

### 2.1 쇼그렌 증후군의 병인론

쇼그렌 증후군이 발병하는 원인은 정확하게 밝혀지지는 않았지만 유전적, 환경적의 여러 가지 요인들의 연관되어 있다. 현재까지 거론되고 있는 쇼그렌 증후군의 병인론들을 살펴보면,

- (1) 림프구의 침입이 일어나기 전, 관세포(grandular cells)나 맥관구조(vasculature)의 초기 변화[34]
- (2) RNA-단백질 복합체같은 세포사멸의 물질들에 의한 HLA-독립적(선천성) 면역계의 활성화[35-37]
- (3) 특정한 HLA-DR의 연장된 일배체형(extended haplotype)과 SSA, SSB와 같은 항원에 대한 자가항체의 패턴과 밀접한 연관이 있는 HLA-DR 의존적(후천성) 면역계의 활성화[38]
- (4) 그랜자임/퍼포린(granzyme/perforin) 메카니즘에 의한 샘의 부분적 파괴[39]
- (5) 염증성 사이토카인(ex. IL-1, TNF), 자가항체(ex. 무스카린 M3 수용체에 대한 항체)등에 의한 잔존 샘(residual gland)의 기능장애[40-41]

이들 각각의 단계들은 유전적 요인(예. 후천성 면역체계)와 환경적 요인(예. 선천성 면역체계)이 샘의 기능장애와 파괴, 림프구증식을 야기한다는 것을 설명해준다.

또한 쇼그렌 증후군은 국소적인 점막염증과 건조함같은 감각을 담당하는 중추신경계와의 관계에 대한 재미있는 예를 제공한다. 사실 침분비나 눈물분비는 기능적인 회로(functional circuit)에 의한 결과로 인지되는 것이다[42]. 예를 들어 알츠하이머나 다발성경화증 환자들은 기능적인 회로의 한 부분인 피질하 백질에 변화가 생겨 빈번하게 건조함을 느낀다. 세비메린(Cevimeline)이라는 원래 알츠하이머의 치료제로 개발된 뮤스카린 작용약물(muscarinic agonist)이 침분비율을 높이기 위한 치료제로 사용될 수 있는 이유이다[43].

## 2.2 면역의 조절부전(dysregualtion)

쇼그렌 증후군 환자는 선천성 면역과 후천성 면역에 있어서 많은 변형이 일어나며, 이런 면역의 다양성에 대해 수집된 자료를 이용한다면 이 질병을 치료하기 위해 면역을 직접적으로 표적화하는 것에 새로운 지평을 열수 있을 것이다.

침샘을 파괴시키는 초기 유발물질은 아직 잘 밝혀지진 않았지만, 바이러스 감염이 하나의 유발물질로 간주되고 있다. 바이러스 감염은 침샘의 수지상세포(dendritic cell)과 상피세포에 위치한 톨 유사 수용체(Toll-like receptor)에 항원으로 작용하며, MHC class 2에 의해 제시되어져 타입1 인터페론(interferon: IFN)과 같은 사이토카인들의 분비를 촉진시킨다. 쇼그렌 증후군에서 타입1 IFN의 역할은 오랫동안 연구되어 왔으며[44], 타입1 IFN은 염증유발 유전자와 항바이러스 유전자의 발현을 촉진시킨다. 쇼그렌 증후군 환자의 혈청과 침샘의 유전자 발현을 정상대조군과 비교한 결과 IFN 유도 유전자(IFITM1이나 BAFF)의 발현이 분명하게 차이나는 것을 발견하였다[45].

또다른 쇼그렌 증후군 메카니즘과 관련된 사이토카인은 IL-6, IL-12, IL-17, IL-21이 있다. IL-6는 쇼그렌 증후군에서 T세포의 활성화와 밀접하게 관련되어 있으며, 특히 IL-12는 침샘 손상을 유도하는 것으로 동물실험에서 밝혀졌다[46]. 또한 IL-17은 자가면역질환의 원인으로 최근 많은 연구가 진행된 Th17 세포의 사이토카인으로 쇼그렌 증후군 환자의 침샘에서 많이 발견된다[47]. 이런 BAFF,



IL-12, IL-21은 B세포나 T세포가 혈액에서 침샘의 실질조직 (parenchyma)으로 모이도록 자극하며, 특히 CD4-T세포와 자가항체 (autoantibody)를 분비하는 B세포가 많이 모인다.

## 제 3 절. B세포와 쇼그렌 증후군

### 3.1 B세포의 과활동성 (B cell hyperactivity)

쇼그렌 증후군의 발병원인에 대해 정확히 밝혀진 바는 없지만, T세포가 중요한 역할을 한다는 것은 전통적으로 받아들여지는 이론이었다. 하지만 Talal과 그의 동료들은 쇼그렌 증후군 환자의 혈청에서 베타2-마이크로글로불린이 증가되어 있는 것을 발견하였고 [48], Moutsopoulos와 그의 동료들은 쇼그렌 증후군 환자의 소변내에서 면역글로불린의 경사슬의 증가를 발견하였다[49]. 또한 경미한 병소에서는 T세포가 우세하고, 심한 병소에서는 B세포가 우세하였다[50]. 이런 연구결과들을 토대로 B세포가 쇼그렌 증후군에 있어서 큰 역할을 한다는 것이 받아들여지고 있다[51-53].

B세포는 자가항체뿐만 아니라 몇몇의 사이토카인을 생성하고 항원표출세포(antigen presenting cell)로서 역할도 한다[54]. 또한 선천성 면역과 후천성 면역사이를 연결하는 다리역할을 하며[55] 림포톡신(lymphotoxin)을 만드는 배중심(germinal center) 형성을 조절하는 역할도 한다[56]. B세포는 두가지 종류의 효과세포(effector cells)로 나뉠 수 있으며, Th1 사이토카인을 분비하는 Be1세포와 Th2 사이토카인을 분비하는 Be2세포가 있다[57]. 성숙된 B세포는 Bm1에서 Bm5까지 나뉠 수 있는데, 쇼그렌 증후군환자들은 다른 자가면역질환을 가진 환자나 정상인과는 달리 Bm2와 Bm2'가 높은 비율로 나타났다[58]. 쇼그렌 증후군 환자들에서 B세포는 침샘에 침입하여 배중심을 형성한다[59]. 또한 B세포 활성화 인자(B cell activating

factor: BAFF)는 자가반응 B세포가 사멸되는 것을 막는 사이토카인으로 쇼그렌 증후군 환자의 혈청에서 증가된 양상을 보인다[60].

### 3.2 자가항체(autoantibodies)와 자가항원(autoantigens)

쇼그렌 증후군은 기관 특이적이거나 비특이적인 다양한 자가항체의 존재로 특징지어지기도 한다. 쇼그렌 증후군 환자의 90%에서 혈청내 항핵항체가 발견되며, 이중 Ro항체(쇼그렌 증후군 항원A: SSA)와 La항체(쇼그렌 증후군 항원B: SSB)가 가장 특징적으로 발견되는 자가항체이다. 이 항체는 유럽-미국의 쇼그렌 증후군에 대한 진단기준이지만[61] 전신성 홍반성 루페스 환자의 혈청에서도 발견된다.

지난 10여년간 여러 연구를 통해 쇼그렌 증후군의 발병메카니즘과 원발성 쇼그렌 증후군의 자가항체의 임상적 이용에 대한 윤곽이 드러났다[62]. 사실 어떤 자가항체가 직접적으로 질병을 일으키는지, 아니면 다른 과정에 의해 파괴된 침샘에 대한 이차반응에 단지 참여하고 있는지에 대해서는 아직 정확하게 밝혀지지 않았다. 그럼에도 불구하고 항Ro항체나 항La항체는 망가진 외분비샘에 존재하는 국소적인 자가면역반응에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 그 증거로 (1)Ro와 La에 대한 항체가 환자의 침에서 발견되고[63-64] (2)침샘에 침입해있는 B세포의 세포질 안에서 항 Ro항체와 항La항체의 활성이 발견된다[65-67]. 또한 (3)세엽 상피세포(acinar epithelial cells)에서 La mRNA양의 증가가 발견되며[68], (4)쇼그렌 증후군 환자의 결막 상피세포(conjunctival epithelial cells)에서 전위된 La 단백질과 세포막으로의 집중을 발견할 수 있다[69].

### 3.3 혈청내 BAFF(B cell activating factor) 증가

B세포 활성화인자인 BAFF(B cell activating factor)는 단핵구나 상피세포에서 분비되는 사이토카인으로서 B세포 생존에 중요한 역할을 한다. 특히 자가반응 B세포가 사멸되는 것을 억제시키는 역할을 하여 자가면역질환을 일으키는 중요한 원인으로 주목받고 있다 [70].

쇼그렌 증후군에서 면역세포들이 침습되어있는 침샘에서 BAFF의 존재를 처음 보고한 것은 Groom과 그의 동료들이었다. 그후 Lavie와 그의 동료들은 침습된 T세포와 상피세포 둘다 BAFF를 발현할 수 있음을 밝혀냈다[71]. 최근에 Daridon과 그의 동료들은 BAFF의 표적인 침습된 B세포가 BAFF와 BAFF 수용체를 발현할 수 있으며, 이것은 BAFF 자가분비(autocrine) 과정과 B세포의 활성을 야기한다[72]. 몇몇 연구에서 쇼그렌 증후군 환자와 건강한 사람의 침샘 상피세포에서 모두 BAFF가 발현되고 분비되는 것을 밝혀내었다[73]. 이런 BAFF의 발현은 제 1형과 제 2형 인터페론의 자극에 의해 증가되는데, 쇼그렌 증후군 환자는 BAFF 발현과 분비를 촉진시키기 위한 제 1형 인터페론의 효과에 매우 민감한 것으로 나타난다.

BAFF에 대해 유전조작을 한 쥐 실험에서 쥐들은 전신성 홍반성 루페스와 비슷한 질병이 발생 하였으며, 특히 쇼그렌 증후군처럼 타액관염이 관찰되었고, 대조군에 비해 림프종에 걸릴 확률이 2배가 높아졌다[74-75]. 또한 쇼그렌 증후군 환자의 순환 BAFF의 수치는

증가되어 있었고 이는 자가항체 생성과 관련이 깊다[76]. 이것은 혈청내 BAFF와 IgG 수치, 뿐만 아니라 류마티스 인자 수치와의 연관성을 나타내는 것이며[77], 더욱이 이 연구에서는 항-SSA/SSB 항체를 가진 환자는 이들 항체를 가지지 않은 환자보다 혈청내 BAFF 수치가 더 높은 것으로 조사되었다. 그 후 많은 연구들에서 쇼그렌 증후군 환자의 혈청내 BAFF가 자가항체 수치와 큰 상관관계가 있음을 밝혀냈으며[78-79], 이는 높은 BAFF의 수치가 쇼그렌 증후군에서 B세포 림프종과 같은 림프구증식성 합병증이 발병하는 것보다도 상관관계가 있다.

## 제 4 절. 쇼그렌 증후군의 전통적인 치료법

현재 사용되고 있는 전통적인 쇼그렌 증후군 치료방법은 Sicca 증상을 감소시키는 것을 목적으로 하며, 쇼그렌 증후군의 통상적인 관리는 류마티스 내과의사와 치과의사, 안과의사에 의해서 전신적으로 이루어진다. 건조한 눈과 입안의 습기유지를 위해서 점막 조직의 건강한 상태유지는 중요하다.

쇼그렌 증후군의 건조한 눈의 전통적인 치료법으로는 습기를 유지하기 위한 여러 가지 장치나, 인공눈물, 메틸프레드니솔린(methylprednisolone)과 사이클로포린(cycloporin)과 같은 도포약제의 사용이 있다. 건조한 입안의 전통적인 치료법으로는 물을 조금씩 자주 마시거나, 인공타액, 뮤스카린 수용체 자극하는 필로카핀(pilocarpine)과 세비멜린(cevimelin)과 같은 약제의 사용이 있다[80]. 물을 조금씩 많이 마시는 방법을 환자들이 가장 많이 사용하고 있지만 이것은 구강점막의 습기유지를 위한 좋은 방법이 아니다.

위의 모든 전통적인 치료법은 일시적으로 눈이나 구강의 건조함을 없애줄수 있지만 질병에 대한 근본적인 치료가 되지는 못한다. 따라서 심각한 기관이환이나 림프종의 위험성이 큰 환자들을 치료하기 위한 좀더 근본적인 치료법의 개발이 필요하다.

## 제 5 절. 쇼그렌 증후군의 생물학적 면역치료법

### 5.1 TNF- $\alpha$ (Tumor necrosis factor) 억제제

TNF- $\alpha$ (tumor necrosis factor)는 항암물질로서, 단핵구나 대식세포, 상피세포와 같은 여러 세포들이 분비하는 염증유발사이토카인(pro-inflammatory cytokine)이며, 다양한 자가면역질환의 발병에 중요한 역할을 한다. 쇼그렌 증후군 환자의 침샘조직[81]이나 눈물, 혈액내에서 TNF- $\alpha$ 가 과발현되어 있다[82-83].

TNF- $\alpha$  억제제는 류마티스관절염[84], Crohn's 병과 전신성 홍반성 루퍼스에 효과적으로 사용되고 있다[85]. 최근에 4가지 종류의 TNF- $\alpha$  억제제가 사용되어지고 있다. (1) infliximab (2) etanercept (3) adalimumab (4) golimumab가 그 종류이며 이중 golimumab는 최근 FDA의 승인을 받은 치료제이다. 쇼그렌 증후군 동물실험에서 TNF- $\alpha$  억제제는 눈물샘의 조직파괴를 억제하는 결과는 보여주었고[86], 항Ro항체, 항La항체와 함께 배양해서 얻은 TNF- $\alpha$ 가 인간 상피세포의 세포사멸을 막는다는 것을 밝혀내었다[87].

하지만 TNF- $\alpha$ 의 고갈은 BAFF 유전자가 이식된 쥐에서 자가면역질환이 발병하는 것을 막지는 못했다[88]. 이것은 TNF- $\alpha$  억제제가 BAFF가 관련된 자가면역질환의 치료에 별로 도움이 되지 못한다는 것을 의미한다. 더욱이 BAFF 유전자가 이식된 쥐에서 TNF- $\alpha$ 의 고갈은 B세포 림프종으로의 이환확률이 높았다(>35%).



소규모의 임상실험에서 inflixmab는 샘조직의 기능을 객관적, 주관적으로 향상시켰지만[89-90], 대규모의 임상실험에서는 inflixamab가 쇼그렌 증후군 환자의 증상을 향상시키지 못했다[91]. 또한 다른 TNF- $\alpha$  억제제인 etanercept도 쇼그렌 증후군 치료에 효과가 거의 없다는 것이 여러 임상실험의 결과 밝혀졌다[92-93].

## 5.2 INF- $\alpha$

타입1 인터페론(INF)은 바이러스와 같은 병원체에 대한 세포반응으로 분비되는 사이토카인이다. INF- $\alpha$  수치는 쇼그렌 증후군 환자의 혈장에서 수치가 높아져있다[94-95]. 더욱이 쇼그렌 증후군 환자의 혈청은 타입1 INF- $\alpha$ 의 생활성이 높게 나타나며[96], INF- $\alpha$ 는 상피세포에서 쇼그렌 증후군 발병과정에 연관이 있다고 보고되고 있는 BAFF의 생성을 촉진시킨다. 그래서 쇼그렌 증후군 치료에 INF- $\alpha$ 를 표적으로한 단일클론항체를 사용한 치료법이 대두되고 있다. 전신성 홍반성 루페스와 피부근염 환자를 대상으로한 임상실험이 진행 중이지만, 아직 쇼그렌 증후군 환자를 대상으로한 임상실험이 진행되고 있지 않다.

INF- $\alpha$ 를 표적으로한 단일클론항체를 치료법으로 사용하는 대신, INF- $\alpha$  자체를 쇼그렌 증후군 치료법으로 사용하고 있다. 놀랍게도 1차와 2차 임상실험에서 INF- $\alpha$ 는 쇼그렌 증후군 환자의 침샘과 눈물샘의 기능향상을 가져왔다[97-99]. 여러 연구를 통해 INF- $\alpha$  150 IU씩 하루 세 번 투여한 환자군에서 자극시 침분비의 증가를 관찰하였다[100-102]. Shiozawa와 그의 동료들은 INF- $\alpha$ 치료를 받은 9명의 쇼그렌 증후군 환자의 침샘을 조직검사한 결과에서 단핵림프구의 침습이 감소되어있는 양상을 발견하였다[103]. 3차 임상실험에서 INF- $\alpha$ 치료를 받은 환자의 비자극시 침분비율은 위약을 처방받은 환자군에 비해 현저히 증가되어 있지만, 자극시 침분비율이나 주관적인 구강 건조함에 대한 느낌은 증가되지 않음이 밝혀졌다[104]. 이

를 통해 INF- $\alpha$ 를 이용한 치료방법이 쇼그렌 증후군치료에 유용한 치료법이 될 수 있음을 알 수 있다.

## 5.3 B세포 고갈(B cell depletion)을 위한 분자적 표적 치료

비록 쇼그렌 증후군의 발병과정은 아직 정확하게 밝혀지지 않았고 역사적으로 T세포의 역할이 중요하다고 알려져 왔지만, 최근 연구들의 결과에서 B세포의 역할이 더 우세하다는 것을 알 수 있다. B세포를 표적으로한 여러 면역치료제들이 개발되었고, 그 중에 쇼그렌 증후군 환자의 침샘내 과활동성을 보이는 B세포를 고갈시키는 치료법있다. 이러한 치료법에는 B세포를 직접표적화한 방법과 간접 표적화한 방법이 있다.

### 5.3.1 B세포 직접표적(direct targeting of B cells)

(1) CD20 항원 : Rityximab, Ocrelizumab, Ofatumumab,  
Veltuzumab

CD20 항원은 35kDa의 소수성 막통과단백질로서 미성숙 B세포와 성숙 B세포에서 발견된다[105,106]. CD20은 세포주기 시작과 분화같은 활성과정의 초기단계를 조절하며[107], CD20은 B세포 고갈 치료에 중요한 표적물질이다. 여러 CD20을 표적으로한 단일항체약물들이 개발되었으며, 그중 Rituximab이 쇼그렌 증후군환자를 대상으로 임상실험을 마친 약물이다. Rituximab은 1997년에 FDA승인을 받았으며, 2004년 류마티스 관절염과 조직거부반응을 억제하기 위한 약물로 평가받았다[108,109]. 현재 Rituximab의 효과는 보체의존적

세포독성(complement-dependent cyto toxicity)이나 항체의존적 세포가 연계된 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), 그리고 B세포의 세포사멸의 촉진하는 것이라고 생각되어지고 있다.

Gottenberg JE (2005)는 4명의 쇼그렌 증후군 환자와 2명의 mucosa-associated lymphoid tissue(MALT) 림프종 환자를 대상으로 Rituximab를 375mg/m<sup>2</sup>/주를 4주간 투여했을 때 3명의 환자에서 구강건조증이 개선되고, 5명의 환자는 외분비샘의 기능이 개선되며 2명의 MALT 환자중 1명은 병의 진행이 소강상태가 되는 것을 확인하였다[110]. Seror R (2007)은 11명의 쇼그렌 증후군 환자와 5명의 림프종을 동반한 쇼그렌 증후군 환자를 대상으로 Rituximab를 375mg/m<sup>2</sup>/주를 4주간 투여했을 때 오직 소수의 환자만이 구강건조증이 개선되었으며 11명 중 9명의 외분비샘의 기능이 향상되는 것을 확인하였다[111].

이렇듯 Rituximab는 여러 공개연구(open label study)와 무작위 연구(randomized trial)에서 구강건조증과 같은 임상적 증상이 객관적, 주관적으로 향상되었음을 볼 수 있었다. 또한 Rituximab을 이용한 재치료에서 비슷한 좋은 임상적 결과를 얻을 수 있었다. 이런 임상적 결과들을 확실하게 확인하기 위해서는 추가적으로 무작위 위약 연구(randomized placebo-controlled trails)가 필요할 것이다.

## (2) CD22 항원 : Epratuzumab

CD22는 135kDa의 B세포에 제한적인 타입1 막통과 당단백질이다[112]. CD22는 성숙전 B세포에서는 낮은수준으로 발견되며, 성숙 B세포에서 높은수준으로 발견된다[113]. CD22의 역할에 대해서는 완벽하게 밝혀지진 않았지만 B세포를 끌어오기위한 홈커밍 수용체로서 역할과 B세포 항원 수용체를 억제하는 공동 수용체로서 역할을 한다고 밝혀졌다[114].

Epratuzumab는 CD22에 대한 단일클론항체로서, 16명의 쇼그렌 증후군 환자를 대상으로한 공개연구에서 14명은 아무런 부작용없었지만 2명은 약한 거부반응이 있어서 투약을 중단하였다. Epratuzumab를 투약한 환자 중 53%는 6주안에, 67%는 32주안에 침분비가 증가되는 등의 임상적 효과를 보였고, 6주와 18주안에는 54%와 39%의 말초 B세포의 수가 줄어드는 것을 관찰할 수 있었다. 이는 Epratuzumab가 치료제로서의 효과가 있다는 의미로서, CD22를 쇼그렌 증후군치료에 사용하기 위해서는 무작위 위약 연구가 향후 필요할 것이다.

### 5.3.2 B세포 간접표적(indirect targeting of B cells)

#### (1) BAFF : Belimumab

BAFF 수용체 : Anti-BR3, Aracicept, Briobacept/BR3-Fc

사이토카인 BAFF는 B세포의 분화, 생존, 활성화에 중요한 역할을 한다[115]. 선택적 BAFF 차단제는 BAFF가 수용체와 결합하는 것을 막는 약물이며, 비선택적 BAFF 차단제는 BAFF와 APRIL이 그들의 수용체와 결합하여도 작용하지 못하도록 하는 약물이다. 이 중 Belimumab은 전신성 홍반성 루페스와 류마티스 관절염 환자에게 임상실험을 한 결과 임상적으로 향상된 결과는 보이지 못했지만 자가항체의 수준이 낮아진 것을 볼 수 있었다[117]. 이로써 쇼그렌 증후군에서도 임상적 효과를 기대할 수 있는 약물 후보라고 생각될 수 있으며 향후에 쇼그렌 증후군에 대한 임상실험이 필요할 것이다.

## 제 6 절. 쇼그렌 증후군 치료법의 나아갈 방향

쇼그렌 증후군의 치료방법으로 물을 자주 마신다거나, 인공타액, 뮤스카린 수용체 자극하는 필로카핀(pilocarpine)과 세비멜린(cevimelin)과 같은 약제의 사용되어왔지만 건조함을 일시적으로 해소시켜줄 뿐, 쇼그렌 증후군의 근본적인 치료는 되지 못했다. 쇼그렌 증후군 발병에 관련이 있다고 여겨지는 여러 면역물질들을 표적으로한 생물학적 면역치료법이 임상실험을 통해 효과가 입증되어지고 있다.

TNF- $\alpha$  억제제인 inflixmab와 etanercept는 자가면역질환인 류마티스 관절염이나 강직성 척추염(ankylosing spondylitis)같은 질병에는 효과가 있지만 쇼그렌 증후군의 치료에는 효과가 없음이 밝혀졌다. 최근 연구에 의해 TNF- $\alpha$  억제제가 쇼그렌 증후군 치료에 효과가 없는 원인이 etanercept를 복용한 환자에서 타입1 IFN과 BAFF가 증가되기 때문이라고 생각되어지고 있다[118].

IFN- $\alpha$  약물은 임상 1차실험과 임상 2차실험에서는 침분비향상과 눈물샘 기능의 개선을 나타냈지만 임상 3차실험에서는 비자극성 침분비는 증가시키지만 전체 침분비의 증가는 없었으며 임상적으로 구강의 건조함을 개선시키지는 못하는 결과를 얻었다[119]. 따라서 IFN- $\alpha$  약물에 대한 임상실험이 좀 더 필요할 것이다.

Rituximab은 객관적, 주관적으로 쇼그렌 증후군 환자의 증상을 개선시키는 임상결과를 보였으며, 이를 더욱 확신하기 위해 무작위



위약 연구가 더 필요할 것이다. BAFF를 이용한 전신성 홍반성 루페스나 류마티스 관절염에 대한 임상실험 결과만 있을뿐, 아직 쇼그렌 증후군에 대한 결과가 없으므로 이에 대한 임상실험이 이루어져야 할 것이다.

### 제 3 장. 결과 및 토의

쇼그렌 증후군은 단핵구세포의 침투와 외분비샘의 점진적 파괴로 정의되는 자가면역질환으로 환자의 90%에서 혈청내 항핵항체가 발견되며, 이중 Ro항체와 La항체가 대표적이다. 쇼그렌 증후군은 발병원인이 명확하지는 않지만 자가면역질환의 한 종류로 선천적 면역과 후천적 면역의 복잡한 관계가 질병유발에 중요한 역할을 수행한다고 생각되어지며 특히 B세포 생존에 중요한 역할을 수행하는 BAFF가 환자 혈청내 증가됨으로써 쇼그렌 증후군 발병에 큰 역할을 할 것으로 생각되어지고 있다. 쇼그렌 증후군의 임상적인 증상은 구강건조증과 안구건조증이 있으며, 외분비샘뿐만 아니라 폐, 신장, 신경계, 소화계 등의 내부기관에도 영향을 미쳐 여러 전신적 질환을 나타낼 수 있다. 특히 쇼그렌 증후군 환자의 약 5%에서 악성림프종으로의 전이가 나타나는 것으로 조사되었다.

쇼그렌 증후군 환자들의 눈물샘과 침샘의 관상피 주변에 국소적인 면역세포들의 집중이 관찰되고 특히 B세포의 역할이 주목받기 시작했다. 쇼그렌 증후군 환자들에게서 관찰되는 B세포의 과활동성은 과감마글로불린혈증과 같은 증상을 나타내며, 항핵항체인 Ro항체와 La항체를 생성한다. 또한 BAFF를 과발현시킨 유전자조작 쥐들이 전신성 홍반성 루페스와 비슷한 질병이 발생하였으며 특히 쇼그렌 증후군처럼 타액관염이 관찰되었다. 이는 B세포와 BAFF가 쇼그렌 증후군 발병에 중요한 역할을 할 것이라는 가설을 뒷받침해주는 결과이다.

쇼그렌 증후군의 통상적인 치료법에는 물을 조금씩 마시거나, 인공침, 뮤스카린 수용체를 자극할 수 있는 필로카핀이나 세비메린 약물을 사용하는 것이 있다. 이런 치료법은 건조함을 일시적으로 감소시켜줄 수는 있지만 질병의 근본적 치료가 되지 못하기 때문에, 악성림프종과 같은 치명적인 질병으로의 전이를 막지 못한다. 따라서 심각한 다른 기관의 이환과 림프종의 위험성이 큰 환자들을 치료하기 위한 근본적인 치료법이 필요해졌다.

최근 많은 연구들에서 생물학적 치료법을 이용한 쇼그렌 증후군의 치료가 연구되고 있다. TNF- $\alpha$  억제제와 IFN- $\alpha$  약물은 이미 전신성 홍반성 루페스나 류마티스 관절염에 대한 임상실험 결과가 좋았기 때문에 쇼그렌 증후군 치료제로서의 가능성이 있었지만, 구강건조증이나 안구건조증이 개선되는 임상적 결과를 얻지 못하였다. 그 다음으로 B세포를 표적화한 치료법이 연구되었으며 CD20, CD22, BAFF와 같은 B세포 관련 물질들을 표적으로 많은 약물들이 개발되고 임상실험을 시행하고 있다. 이 중 CD20을 표적으로한 Rituximab은 임상실험결과 쇼그렌 증후군 환자의 증상을 많이 완화시켰으며, 좀 더 효과에 대한 확신을 얻기 위해 무작위 위약 연구와 같은 임상실험의 결과가 필요할 것이다. CD22를 표적으로한 Epratuzumab도 쇼그렌 증후군 치료에 효과가 있는 것으로 임상결과가 나왔기 때문에 좀 더 많은 임상실험 결과를 통해 치료제로서 개발이 되어야 할 것이다.

이런 생물학적 면역치료가 좀 더 효과적인 쇼그렌 증후군 치료제로서 발전하기 위해서는 현재 잘 밝혀지지 않은 쇼그렌 증후군의

병인론과 메카니즘에 대한 지속적인 연구가 필요할 것이다. 또한 생물학적 면역치료에 대한 효용성과 안전성에 대한 논란이 끊임없이 계속되고 있으므로 향후 큰 규모의 임상연구를 통한 Rituximab의 효용성과 안전성에 대한 임상결과가 필요할 것이다. 향후 CD20나 CD22이외에도 B세포에 관련된 다른 물질을 이용한 약물의 개발이 필요할 것이다. 마지막으로 쇼그렌 증후군 환자들 중에 Rituximab과 같은 생물학적 면역치료제에 대해 반응하는 환자군과 반응하지 환자군의 정확한 범위와 기준이 명확하지 않으므로 향후 이에 대한 정확학 기준이 확립되어 환자 치료에 사용되어져야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of Rheumatic Diseases* 2002;61(6):554 - 8.
2. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005;366:321-31
3. Bayetto K, Logan RM. Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Australian Dental Journal* 2010;55(Suppl. 1):39 - 47.
4. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164:1275-84
5. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjogren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 2005;113:101-13
6. Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:249 - 69.
7. Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:162-5
8. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjogren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:989-1010
9. Talal N, Grey HM, Zvaifler N, et al. Elevated salivary and synovial fluid beta2-microglobulin in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Science* 1975;187:1196 - 8.
10. Moutsopoulos HM, Steinberg AD, Fauci AS, et al. High incidence of free monoclonal lambda light chains in the sera of patients with Sjogren's syndrome. *J Immunol* 1983;130(6):2663 - 5.

11. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741 - 7.
12. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, et al. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European concerted action on Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1765-72
13. Gottenberg JE, Aucouturier F, Goetz J, et al. Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):23 - 7.
14. Gottenberg JE, Busson M, Cohen-Solal J, et al. Correlation of serum B lymphocyte stimulator and beta2 microglobulin with autoantibody secretion and systemic involvement in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(7):1050 - 5.
15. Fox RI. Sjogren's syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2007-16
16. Gabriel J Tobon, Alain Saraux, Jacques-Olivier Pers & Pierre Youinou. Emerging biotherapies for Sjogren's syndrome. *Expert opin. Emerging drugs* 2010;15:269-282
17. Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:162-5
18. Fox R. Sjogren's syndrome: progress and controversies. *Med Clin NA* 1997;17:441-534
19. Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJ, et al. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 2009;48:1077-82

20. Fox RI. Classification criteria for Sjogren's syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America: Current Controversies in Rheumatology* 1994;20:391-407
21. Smolen JS, Butcher B, Fritzler MJ, Gordon T, Hardin J, Kalden JR, Lahita R, Maini RN, Reeves W, Reichlin M, Rothfield N, Takasaki Y, van Venrooji WJ, Tan EM. Reference sera for antinuclear antibodies. II. Further definition of antibody specification in international antinuclear reference sera by immunofluorescence and western blotting. *Arthritis Rheum* 1997;40:413-418
22. Yogev Peri, Nancy Agmon-Levin, Emanuel Theodor, Yehuda Shoenfeld. Sjogren's syndrome, the old and the new. *Best practice & Research Clinical Rheumatology* 2012;26:105-117
23. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, et al. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. *Journal of Internal Medicine* 1996;239(6):475 - 82.
24. Al-Hashimi I. Xerostomia secondary to Sjögren's syndrome in the elderly: recognition and management. *Drugs and Aging* 2005;22(11):887 - 99.
25. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2007;21(6):989 - 1010.
26. Bernacchi E, Amato L, Parodi A, et al. Sjögren's syndrome: a retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2004;22(1):55.

27. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(2):96 - 106.
28. Fox RI, Liu AY. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clinics in Dermatology* 2006;24(5):393 - 413.
29. Yan SM, Zhao Y, Zeng XF, et al. Lung involvement of primary Sjögren's syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2008;31(7):513 - 6.
30. Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. *Clinical Journal of American Society for Nephrology* 2009;4(9):1423 - 31.
31. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, et al. Coeliac disease in Sjögren's syndrome - a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatology International* 2004;24(5):278 - 82.
32. Jara LJ, Navarro C, Brito-Zerón Mdel P, et al. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Clinical Rheumatology* 2007;26(10):1601 - 6.
33. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the Inter Lymph Consortium. *Blood* 2008;111(8):4029 - 38.
34. Tapino NI, M Polihronis, AG Tzioufas, and HM Moutsopoulos. Sjögren's syndrome. Autoimmune epithelitis. *Adv Exp Med Biol* 2001;455:127
35. Scofield RH, KM Kaufman, U Baber, JA James, JB Harley, and BT Kurien. Immunization of mice with human 60kd Ro peptides results in epitope spreading if the peptides are highly homologous between human and mouse. *Arthritis Rheum* 1999;42:1017



36. Humphreys-Beher MG, and AB Peck. New concepts for the development of autoimmune exocrinopathy derived from studies with the NOD mouse model. *Arch Oral Biol* 1999;44 Suppl 1:S21
37. Tsutsumi A, K Sasaki, N Wakamiya, K Ichikawa, T Atsumi, K Ohtani, Y Suzuki, T koike, and T Sumida. Mannose-binding lectin gene: polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. *Genes Immun* 2011;2:99
38. Bacman SR, A Berra, L Sterin-Borda, and ES Borda. Human primary Sjogren's syndrome autoantibodies as mediators of nitric oxide release coupled to lacrimal gland muscarinic acetylcholine receptors. *Curr Eye Res* 998;17:1135
39. Konttinen YT, Halinen S, R Hanemaaijer, T Sorsa, J Hietanen, A Ceponis, J W Xu, R Manthorpe, J Whittington, A Larsson, T Salo, L Kjeldsen, UH Stenman, and A Z Eisen. Matrix metalloproteinase (MMP)-9 type IV collagenase/gelatinase implicated in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Matrix Biol* 1998;17:335
40. Fox RI, J Tornwall, and P Michelson. Currunt issue in the diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:364
41. Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol* 2001;169:429
42. Sternberg ME, Beurman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. A unified theory of the role of the ocular surface in dry eye. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:643-651
43. Jonsson R, TP Gordon, and YT Konttinen. Recent advances in understanding molecular mechanisms in the pathogenesis and

- antibody profile of Sjogren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:311
44. Vakaloglou KM, Mavragani CP. Activation of the type I interferon pathway in primary Sjögren's syndrome: an update. *Current Opinion in Rheumatology* 2011;23(5):459 - 64.
  45. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjogren's syndrome. *Proceeding of the National Academy of Sciences of USA* 2006;103:2770 - 5.
  46. Vosters JL, Landek-Salgado MA, Yin H, et al. Interleukin-12 induces salivary gland dysfunction in transgenic mice, providing a new model of Sjögren's syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 2009;60(12):3633 - 41.
  47. Fox RI. Sjögren's syndrome: immunobiology of exocrine gland dysfunction. *Advances in Dental Research* 1996;10(1):35 - 40.
  48. Talal N, Grey HM, Zvaifler N, et al. Elevated salivary and synovial fluid beta2-microglobulin in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Science* 1975;187:1196 -8.
  49. Moutsopoulos HM, Steinberg AD, Fauci AS, et al. High incidence of free monoclonal lambda light chains in the sera of patients with Sjogren's syndrome. *J Immunol*1983;130(6):2663 - 5.
  50. Christodououlos MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjogren's syndrome. *J Autoimmun* 2010;34:400-7.
  51. Hansen A, Odendahl M, Reiter K, Jacobi AM, Feist E, Scholze J, 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.
52. Daridon C, Guerrier T, Devauchelle V, Saraux A, Pers JO, Youinou P. Polarization of B effector cells in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2007;6:427 - 31.
53. Le Pottier L, Devauchelle V, Pers JO, Jamin C, Youinou P. The mosaic of B-cell subsets (with special emphasis on primary Sjögren's syndrome). *Autoimmun Rev* 2007;6:149 - 54.
54. Pers JO, Le Pottier L, Devauchelle V, Saraux A, Youinou P. B lymphocytes in Sjögren's syndrome. *Rev Med Interne* 2008;29:1000 - 6.
55. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 2010;327:291-5
56. Vinuesa CG, Cook MC. The molecular basis of lymphoid architecture and B cell responses: implications for immunodeficiency and immunopathology. *Curr Mol Med* 2001;1:689-725
57. Einfeld DA, Brown JP, Valentine MA, Clark EA, Ledbetter JA. Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. *EMBO J* 1988;7:711 - 7.
58. Binard A, Le Pottier L, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Youinou P, Pers JO. Is the blood B-cell subset profile diagnostic for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1447 - 52
59. Le Pottier L, Devauchelle V, Fautrel A, Daridon C, Saraux A, Youinou P, et al. Ectopic germinal centers are rare in Sjögren's syndrome salivary glands and do not exclude autoreactive B cells. *J Immunol* 2009;15:3540 - 7.
60. d'Arbonne F, Pers JO, Devauchelle V, Pennec Y, Saraux A, Youinou P. BAFF-induced changes in B cell antigen

- receptor-containing lipid rafts in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2006;54:115 - 26.
61. Vital C, Bombardier S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
  62. Routsias JG, Vlachoyiannopoulos PG, Tzioufas AG. Autoantibodies to intracellular autoantigens and their B cell epitope: molecular probes to study the autoimmune response. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2006;43:203-48.
  63. Iwasaki K, Okawa-Takatsuji M, Aotsuka S, Ono T. Detection of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies of IgA and IgG isotypes in saliva and sera of patients with Sjogren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2003;26:346-54.
  64. Hammi AR, Al-Hashimi IH, Nunn ME, Zipp M. Assessment of SS-A and SS-B in parotid saliva of patients with Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol Med* 2005;34:198-203.
  65. Halse A, Harley JB, Kroneld U, Jonsson R. SS-A-reactive B lymphocytes in salivary glands and peripheral blood of patients with Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1999;115:203-7.
  66. Salomonsson S, Jonsson MV, Skarstein K, Brokstad KA, Hjelmstrom P, Wahren-Herlenius M et al. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target organ of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3187-201.
  67. Salomonsson S, Larsson P, Tengner P, Mellquist E, Hjelmstrom P, Wahren-Herlenius M. Expression of the B cell-attracting chemokine

- CXCL 13 in the target organ and autoantibody production in ectopic lymphoid tissue in the chronic inflammatory disease Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol* 2002;55:336-42.
68. Tzioufas AG, Hantoumi I, Polihronis M, Xanthou G, Moutsopoulos HM. Autoantibodies to La/SSB in patients with Sjogren's syndrome are associated with upregulation of La/SSB mRNA in minor salivary gland biopsies (MSGs). *J Autoimmun* 1999;13:429-34.
  69. Yannopoulos DI, Roncin S, Lamour A, Pennec YL, Moutsopoulos HM, Youinou P. Conjunctival epithelial cells from patients with Sjogren's syndrome inappropriately express major histocompatibility complex molecules, La(SSB) antigen, and heat-shock proteins. *J Clin Immunol* 1992;12:259-65
  70. Varin MM, Le Pottier L, Youinou P, et al. B-cell tolerance breakdown in Sjögren's syndrome: focus on BAFF. *Autoimmunity Reviews* 2010;9(9):604 - 8.
  71. Lavie F, Miceli-Richard C, Quillard J et al. Overexpression of BAFF in T cells infiltrating labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. *J Pathol* 2004;202:496-502.
  72. Daridon C, Devauchelle V, Hutin P et al. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56:1134-44.
  73. Ittah M, Micheli-Richard C, Gottenberg JE et al. B-cell activating factor of the TNF family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R51.
  74. Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA, Schneider P, et al. Association of BAFF/BLYS overexpression and

- altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 2002;109:59 - 68.
75. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med* 1999;190:1697 - 710.
76. Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, Jousse S, Saraux A, Jamin C, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci* 2005;1050:34 - 9.
77. Mariette X, Roux S, Zhang J et al. The level of BLyS(BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:168-71.
78. Jonsson M, Szodoray P, Jellestad S et al. Association between circulating levels of the novel TNF family members APRIL and BAFF and lymphoid organization in primary Sjogren;s syndrome. *J Clin Immunol* 2005;25(3):189-201.
79. Pers JO, d'Arbonneau F, Devauchelle-Pensec V et al. BAFF overexpression is associated with autoantibodies by salivary BAFF in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56:1134-44.
80. Fox RI. Sjogren;s syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000;9:200-16.
81. Koski H, Janin A, Humphreys-Becher MG et al. Tumor necrosis factor-alpha and receptors for it in labial salivary glands in Sjogren;s syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:131-7
82. Baturone R, Soto MJ, Marquez M et al. Health-related quality of life in patients with primary Sjogren's syndrome: relationship with serum levels of proinflammatory cytokine. *Scand J Rheumatol*

2009;38:386-9

83. Yoon KC, Jeong IY, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2007;26:431-7
84. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001;19:163-96
85. Uppal SS, Hayat SJ, Raghupathy R. Efficacy and safety of infliximab in active SLE: a pilot study. *Lupus* 2009;18:690-7
86. Zhu Z, Stevenson D, Schechter JE, et al. TNF inhibitor gene expression suppresses lacrimal gland immunopathology in a rabbit model of autoimmune dacryoadenitis. *Cornea* 2003;22:343-51
87. Sisto M, D'Amore M, Caprio S, et al. TNF inhibitors block apoptosis of human epithelial cells of the salivary glands. *Ann NY Acad Sci* 2009;1171:407-14
88. 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
89. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I et al. . Infliximab in primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2001;44:2371-5
90. Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjogren's syndrome: one-yaer followup. *Arthritis Rheum* 2002;46:3301-3
91. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Rhemcade in Primary Sjogren's syndrome(TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004;50:1270-6
92. Sankar V, Brennan MT, Kok MR et al. Etranercept in Sjogren's

- syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:2240-5
93. Zandbelt MM, de wilde P, van Damme P et al. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol* 2004;31:96-101
  94. Bave U, Nordmark G, Lovgren T et al. Activation of the type I interferon system in primary Sjogren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. *Arthritis Rheum* 2005;52:1185-95
  95. Zheug L, Zhang Z, Yu C, et al. Association between IFN-alpha and primary Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:e12-18
  96. Wildenberg ME, Helden-Meeuwsen CG, van de Merwe JP et al. Systemic increase in type I interferon activity in Sjogren's syndrome: a putative role for plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol* 2008;38:2024-33
  97. Ferraccioli GF, Salaffi F, De Vita S et al. Interferon alpha-2 increases lacrimal and salivary function in Sjogren's syndrome patients. Preliminary results of an open pilot trial versus OH-chloroquine. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14:367-71
  98. Shiozawa S, Morimoto I, Tanaka Y, Shiozawa K. A preliminary study on the interferon-alpha treatment for xerostomia of Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32:52-4
  99. Ship JA, Fox PC, Michalek JE et al. Treatment of primary Sjogren's syndrome with low-dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: a Phase II clinical trial. IFN protocol Study Group. *J Interferon Cytokine Res*. 1999;19:943-51
  100. Ferraccioli GF, Salaffi F, De Vita S, et al. IFN alpha2 increases



- lacrima and salivary function in Sjögren's syndrome patients. Preliminary results of an open pilot trial versus OH-chloroquine. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:367-71
101. Ship JA, Fox PC, Michalek JE, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose natural human IFN- $\alpha$  administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:943-51
  102. Khurshudian AV. A pilot study to test the efficacy of oral administration of IFN- $\alpha$  lozenges to patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:38-44
  103. Shiozawa S, Tanaka Y, Shiozawa K. Single-blinded controlled trial of low-dose oral IFN- $\alpha$  for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:255-62
  104. Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human IFN- $\alpha$  administered by the oromucosal route: combined phase III results. *Arthritis Rheum* 2003;49:585-93
  105. Einfeld DA, Brown JP, Valentine MA, Clark EA, Ledbetter JA. Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. *EMBO J* 1988;7:711 - 7.
  106. Valentine MA, Meier KE, Rossie S, Clark EA. Phosphorylation of the CD20 phosphoprotein in resting B lymphocytes. Regulation by protein kinase C. *J Biol Chem* 1989;264:11282 - 7.
  107. Tedder TF, Boyd AW, Freedman AS, Nadler LM, Schlossman SF.

- The B cell surface molecule B1 is functionally linked with B cell activation and differentiation. *J Immunol* 1985;135:973 - 9.
108. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572 - 81.
  109. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant* 2004;4:996 - 1001.
  110. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:913-20
  111. Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66:351-7
  112. Engel P, Nojima Y, Rothstein D, Zhou LJ, Wilson GL, Kehrl JH, et al. The same epitope on CD22 of B lymphocytes mediates the adhesion of erythrocytes, T and B lymphocytes, neutrophils and monocytes. *J Immunol* 1993;150:47:19 - 4732.
  113. Tedder TF, Poe JC, Haas KM. CD22: a multifunctional receptor that regulates B lymphocyte survival and signal transduction. *Adv Immunol* 2005;88:1 - 50.
  114. Sato S, Miller AS, Inaoki M, Bock CB, Jansen PJ, Tang MLK, et al. CD22 is both a positive and negative regulator of B lymphocyte antigen receptor signal transduction: altered signaling in CD22-deficient mice. *Immunity* 1996;5:551 - 62.

115. Schneider P, MacKay F, Steiner V, Hofmann K, Bodmer JL, Holler N, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med* 1999;189:1747 - 56.
116. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, Ambrose C, Baetscher M, Schneider P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med* 1999;190:1697 - 710.
117. Furie R, Stohl W, Ginzler EM, Becker M, Mishra N, Chatham W, et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator(BLyS) monoclonal antibody a phase I trial in patients with systemi lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R109.
118. Mavragani CP, Niewold TB, Moutsopoulos NM, et al. Augmented interferon-alpha pathway activation in patients with Sjogren's syndrome treated with etanercept. *Arthritis Rheum* 2007;56:2240-4004
119. Smith JK, Siddiqui AA, Modica LA, et al. Interferon-alpha upregulates gene expression of aquaporin-5 in human parotid glands. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:929-35

## Abstract

Sjogren's syndrome(SS) is a systemic autoimmune disease characterized by chronic inflammation of the exocrine glands, in particular the salivary and lacrimal glands. SS affects females during the fourth and fifth decades of life. SS may present as a primary disease (pSS) or in association with other autoimmune rheumatic disease such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus defining a secondary disease (sSS).

Although the pathogenesis of SS remains unclear, B cell hyperactivity is a hallmark of the disease process. B cells produce not only autoantibodies, but also several cytokines, and act as antigen presenting cells. B cell infiltrations in the salivary glands with the development of B-cell follicles, and circulating B cell activating factor(BAFF) levels are increased and correlate with autoantibody production.

The routine management of SS aimed at relieving the sicca syndrome. Dryness of the mouth may be helped by frequent sips of water, artificial saliva and the use of pilocarpine or cevimeline that stimulate the muscarinic receptors. These therapies may transiently improve the dryness, but fail to affect the course of SS. There is a pressing need for targeting autoantigens in SS.

Several B cell molecules can be targeted. The most widely studied target for achieving B cell depletion is CD20 antigen. Rituximab, a monoclonal antibody to CD20, improved both objective and subjective abnormalities in patients with active pSS. B cell modulation is clearly a very promising therapy for SS. Further randomized, controlled trials are needed for the assessment of these new drugs and large-scale studies on efficacy and safety of Rituximab and other novel agents directed at B cell markers.

The aim of this review is to discuss the therapeutic potential for B cell modulation in SS.