



Hvorfor er autoimmune sykdommer hyppigere hos kvinner?

KRONIKK

KAREN HELENE ØRSTAVIK

E-post: k.h.orstavik@medisin.uio.no

Karen Helene Ørstavik (f. 1937) er spesialist i medisinsk genetikk og tidligere overlege ved Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus. Hun er professor emerita ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kvinner er mindre utsatt for infeksjonssykdommer enn menn, men blir oftere rammet av autoimmune sykdommer. Noe av denne overhyppigheten er knyttet til X-kromosomet, som har mange immunrelaterte gener. Det er en fordel for kvinner å ha to X-kromosomer, men prisen er en økt tendens til utvikling av autoimmunitet.



Illustrasjon: Ørjan Jensen/Superpop

Kvinner er friskere og lever lenger enn menn. De blir sjeldnere rammet av infeksjonssykdommer (1), men til gjengjeld er 80% av individene med autoimmune sykdommer kvinner. Disse sykdommene rammer 5-10% av befolkningen, er ofte kroniske og

utgjør en betydelig belastning på helsebudsjettene (2, 3).

De autoimmune sykdommene er en heterogen gruppe med multifaktorielle årsaker. Fellesnevneren er en immunologisk reaksjon som fører til nedbrytning av toleranse overfor eget vev, enten systemisk eller organspesifikt. De fleste autoimmune sykdommer er langt hyppigere hos kvinner enn hos menn. Ved primært Sjögrens syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE), primær biliær cirrhose, autoimmun thyreoideasykdom og systemisk sklerose er 80-95% av pasientene kvinner, og ved leddgikt og multippel sklerose er ca. 60% kvinner. Enkelte autoimmune sykdommer, som ankyloserende spondylitt, er vanligere hos menn (4) (tab 1).

Tabell 1

Andel kvinner og unormale forhold ved X-kromosomet ved autoimmune sykdommer. + Økt forekomst påvist. - Økt forekomst ikke påvist.

Autoimmun sykdom	Andel kvinner (%) ¹	Skjev X-kromosom-inaktivering	Monosomi X i perifert blod	Økt forekomst av trippel X syndrom	Referanse
Primært Sjögrens syndrom	95	-	ikke undersøkt	+	4, 3, 16
Systemisk lupus erythematosus	90	-	ikke undersøkt	+	4, 13, 16
Primær biliær cirrhose	90	-	+	-	4, 3, 18
Autoimmun thyreoideasykdom	85	+	+	ikke undersøkt	4, 11
Systemisk sklerose	80	+	+	ikke undersøkt	4, 10
Revmatoid artritt	65	+	ikke undersøkt	-	4, 12
Multippel sklerose	60	-	ikke undersøkt	ikke undersøkt	4, 13, 14

¹ Andelen vil variere med hvilken aldersgruppe som er undersøkt (4)

Det er en fordel for kvinner å ha to X-kromosomer. Kvinner er beskyttet mot X-bundne arvelige sykdommer. En kvinne med feil i et gen på det ene X-kromosomet vil som oftest være uaffisert så lenge hun har en normal kopi av genet på det andre X-kromosomet. Det å ha to X-kromosomer kan være én av årsakene til at kvinner i alle aldersgrupper lever lenger enn menn (5, 6). Prisen for å ha to X-kromosomer er imidlertid en økt risiko for autoimmun sykdom.

Kjønns hormoner har betydning for forskjellen i forekomsten av autoimmun sykdom mellom kvinner og menn (7). Østrogen stimulerer og androgener beskytter mot autoimmunitet. Effekten av kjønns hormoner viser seg blant annet ved at mange av de autoimmune sykdommene hos kvinner starter kort tid etter puberteten og ofte forandrer seg under graviditet. Graviditet kan imidlertid ha motsatt effekt på symptomene. Ved revmatoid artritt og multippel sklerose bedres ofte symptomene, mens de ved systemisk lupus erythematosus forverres.

I løpet av de senere årene er det blitt klart at X-kromosomet spiller en viktig rolle i utviklingen av autoimmunitet (5). Hensikten med denne kronikken er å diskutere betydningen av forhold knyttet til X-kromosomet for kjønnsforskjellen i forekomsten av autoimmune sykdommer. Kronikken bygger på egen forskning, forskningsrapporter og oversiktsartikler.

X-kromosomet

X-kromosomet inneholder over 1 000 gener, mens Y-kromosomet bare har ca. 100. Mange av de X-bundne genene er immunrelaterte, slik som *CD40L*, *CXCR*, *OGT*, *FOXP3*, *TLR7*, *TLR8*, *IL2RG*, *BTK*, og *IL9R*, og kvinner produserer mer immunglobuliner enn menn (5).

X-kromosomet er det eneste kromosomet som ikke opptrer i par hos begge kjønn. For at kvinner ikke skal ha dobbelt opp av uttrykk av gener på X-kromosomet i forhold til menn, blir det ene av de to X-kromosomene inaktivert (8). Denne inaktivering skjer tidlig i utviklingen av embryoet, den er permanent for den enkelte celle, og det er tilfeldig hvilket X-kromosom – mors eller fars – som blir inaktivert hos mennesket. Alle kvinner er derfor cellulære mosaikker. De har to cellelinjer: en hvor X-kromosomet fra far er det aktive, og en hvor X-kromosomet fra mor er det aktive. De fleste kvinner har en ~50:50-fordeling av de to cellypene. Et skjevt inaktiveringsmønster er et betydelig avvik fra en 50:50-fordeling og defineres ofte som en fordeling på 80:20 eller skjevere. Siden X-kromosominaktivering er en stokastisk prosess kan skjev inaktivering oppstå som en tilfeldighet, men også som et resultat av en seleksjon mot det ene av de to X-kromosomene. X-kromosominaktiveringsmønsteret kan enkelt bestemmes ved en PCR-basert metode og blir av praktiske grunner oftest gjort i perifere blodceller.

X-kromosominaktivering er en komplisert og bare delvis forstått prosess (9). Inaktivering av det ene X-kromosomet har vist seg å være ufullstendig, idet hele 10-15% av genene ikke blir inaktivert. Kvinner har derfor dobbel dose, det vil si dobbelt uttrykk, av visse X-bundne gener, noe som er av betydning for utviklingen av autoimmunitet. Videre er inaktivering ufullstendig for ytterligere 10% av genene. Graden av inaktivering varierer mellom kvinner og mellom forskjellige vev hos samme kvinne. Dette åpner for et stort genetisk mangfold som blant annet kan være en fordel for kvinners immunforsvar (5).

Skjev X-kromosominaktivering og autoimmunitet

Kvinner som er bærere av X-bundet arvelig sykdom er vanligvis friske, men kan av og til vise tegn på sykdom. Forklaringen vil ofte være at de har en skjev X-kromosominaktivering (8). Nyere forskning har vist økt forekomst av skjev X-kromosominaktivering ved enkelte autoimmune sykdommer og ble først påvist ved systemisk sklerose (10). Senere er det funnet skjev X-kromosominaktivering ved autoimmun thyreoideasykdom, både ved Hashimotos tyreoiditt og Graves sykdom (11) og ved revmatoid artritt (12), men ikke ved primært Sjögrens syndrom, systemisk lupus erythematosus, primær biliær cirrhose eller multippel sklerose (2, 13, 14) (tab 1).

Det er antatt at det er den skjeve X-kromosominaktivering som disponerer for autoimmunitet og ikke omvendt (3). Skjev X-kromosominaktivering kan føre til at kvinner hovedsakelig har celler som bare uttrykker X-bundne gener fra ett X-kromosom. Én forklaring på sammenhengen mellom skjev X-kromosominaktivering og autoimmun sykdom kan være at X-bundne autoantigener på det ene X-kromosomet ikke i tilstrekkelig grad blir presentert i tymus eller andre vev involvert i induksjon av toleranse - mens uttrykket i perifert vev er høyt nok til å utløse utvikling av autoantistoffer (3, 5).

Avvikende antall X-kromosomer og autoimmunitet

Feil i antall kromosomer er vanligvis alvorlig. Unntaket er feil i antall kjønnskromosomer. Menn som har et ekstra X-kromosom (Klinefelters syndrom, 47, XXY), og kvinner som har et ekstra X-kromosom (trippel X syndrom, 47, XXX), kan ha beskjedne symptomer eller tegn, og være uvitende om at de har et ekstra X-kromosom. Mangel på et kromosom er vanligvis ikke forenlig med liv, men her er også kjønnskromosomene et unntak. Kvinner som helt eller delvis mangler et X-kromosom (Turners syndrom) er kortvokste, har gonadedysgenesi og en rekke andre karakteristiske trekk. Felles for disse tre X-kromosomanomaliene er en økt forekomst av autoimmun sykdom.

Systemisk lupus erythematosus er en sjelden og alvorlig autoimmun sykdom som oftest rammer kvinner (tab 1). Menn med Klinefelters syndrom har den samme høye forekomsten av systemisk lupus erythematosus som kvinner (15), og har også økt forekomst av autoimmun thyreoidesykdom, primært Sjögrens syndrom, Addisons sykdom, diabetes, multippel sklerose og revmatoid artritt sammenlignet med menn uten kjent kromosomanomali (3). Kvinner som har systemisk lupus erythematosus og primært Sjögrens syndrom har en høyere forekomst av trippel X syndrom enn kvinner som ikke har disse syndromene (16) (tab 1).

Kvinner med Turners syndrom hadde dobbelt så stor risiko for autoimmun sykdom som kvinner i en kontrollgruppe (17). De har høy forekomst av Hashimotos tyreoiditt, men for øvrig er de autoimmune sykdommene som dominerer ved Turners syndrom forskjellige fra de som dominerer ved Klinefelters syndrom. Ved Turners syndrom ser man særlig autoimmune sykdommer der det ikke er noen uttalt kjønnsforskjell, som diabetes, og systemisk lupus erythematosus er meget sjelden (17).

Mens Turners syndrom er sjelden, er tap av et X-kromosom i perifere blodceller (monosomi X) hyppig hos kvinner, særlig hos eldre. Økt forekomst av monosomi X, mest uttalt i T- og B-lymfocytter, er påvist ved autoimmun thyreoidesykdom, systemisk sklerose og primær biliær cirrhose (18) (tab 1).

Økt forekomst av autoimmun sykdom, både ved for mange og for få X-kromosomer, taler for at det er dosen av visse X-bundne gener som er kritisk. Dobbel uttrykk av gener på X-kromosomet kan også oppstå hos kvinner med normalt antall X-kromosomer, siden 10-15% av genene på X-kromosomet ikke blir inaktivert. Et eksempel på dette er funnet hos en musemodell med systemisk lupus erythematosus. Hunnmusene hadde en overekspresjon av det immunrelaterte X-bundne genet tollignende reseptor 8 (*Tlr8*) på grunn av mangelfull inaktivering (19). Dobbel uttrykk av gener kan også oppstå ved reaktivering av gener på det inaktive X-kromosomet. Det er holdepunkter for at det inaktive X-kromosomet i lymfocytter er disponert for partiell reaktivering, noe som kan gi overekspresjon av immunrelaterte gener (20). Ikke bare overekspresjon, men også mangel på ekspresjon av gener på X-kromosomet gir økt risiko for autoimmunitet, slik man ser ved Turners syndrom og ervervet monosomi X i perifere blodceller.

Mikro-RNA (miRNA) kan regulere genekspresjon. X-bundet miRNA mediert suppresjon av immunosuppressive gener er et nytt forskningsfelt som kan bidra til bedre forståelse av hvorfor så mange kvinner rammes av autoimmune sykdommer (21).

De fleste studier av kjønnsforskjeller og autoimmunitet har vært gjort på kvinner, særlig på kvinner med autoimmun sykdom der kjønnsforskjellen er mest uttalt. Det har vært hevdet at man også bør rette søkelyset mot hvorfor menn så sjelden blir rammet, med tanke på mulige beskyttende faktorer hos menn (22).

Konklusjon

Det er sannsynligvis mange årsaker til at de fleste autoimmune sykdommer er langt hyppigere hos kvinner enn hos menn. Noen av disse årsaker er knyttet til X-kromosomet, der dosen av visse X-bundne gener ser ut til å være kritisk. Foreløpig er det få gener som er kjent. Fremtidige studier av X-kromosomet vil kunne identifisere nye gener og gi bedre kunnskap om de kompliserte mekanismene som ligger bak utviklingen av autoimmunitet.

LITTERATUR:

1. vom Steeg LG, Klein SL. Sex matters in infectious disease pathogenesis. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005374.
2. Invernizzi P, Pasini S, Selmi C et al. Female predominance and X chromosome defects in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2009; 33: 12 - 6.

3. Ozcelik T. X chromosome inactivation and female predisposition to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 348 - 51.
4. Beeson PB. Age and sex associations of 40 autoimmune diseases. *Am J Med* 1994; 96: 457 - 62.
5. Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 594 - 604.
6. Christensen K, Ørstavik KH, Vaupel JW. The X chromosome and the female survival advantage: an example of the intersection between genetics, epidemiology and demography. *Ann NY Acad Sci* 2001; 954: 175 - 83.
7. Rubtsova K, Marrack P, Rubtsov AV. Sexual dimorphism in autoimmunity. *J Clin Invest* 2015; 125: 2187 - 93.
8. Ørstavik KH. Mary Lyon og hypotesen om X-kromosominaktivering. *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 1150 - 1.
9. Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 2005; 434: 400 - 4.
10. Ozbalkan Z, Bağışlar S, Kiraz S et al. Skewed X chromosome inactivation in blood cells of women with scleroderma. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1564 - 70.
11. Brix TH, Knudsen GPS, Kristiansen M et al. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5949 - 53.
12. Kanaan SB, Onat OE, Balandraud N et al. Evaluation of X chromosome inactivation with respect to HLA genetic susceptibility in rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *PLoS One* 2016; 11: e0158550.
13. Chitnis S, Monteiro J, Glass D et al. The role of X-chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. *Arthritis Res* 2000; 2: 399 - 406.
14. Knudsen GPS, Harbo HF, Smestad C et al. X chromosome inactivation in females with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1392 - 6.
15. Seminog OO, Seminog AB, Yeates D et al. Associations between Klinefelter's syndrome and autoimmune diseases: English national record linkage studies. *Autoimmunity* 2015; 48: 125 - 8.
16. Liu K, Kurien BT, Zimmermann SL et al. X chromosome dose and sex bias in autoimmune diseases: increased prevalence of 47,XXX in Systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1290 - 300.
17. Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I et al. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 658 - 66.
18. Invernizzi P, Miozzo M, Selmi C et al. X chromosome monosomy: a common mechanism for autoimmune diseases. *J Immunol* 2005; 175: 575 - 8.
19. McDonald G, Cabal N, Vannier A et al. Female bias in systemic lupus erythematosus is associated with the differential expression of X-linked toll-like receptor 8. *Front Immunol* 2015; 6: 457.
20. Wang J, Syrett CM, Kramer MC et al. Unusual maintenance of X chromosome inactivation predisposes female lymphocytes for increased expression from the inactive X. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: E2029 - 38.
21. Hewagama A. Role of X-Chromosome encoded miRNAs in Autoimmunity: Suppressing the suppressor and female predisposition. *Rheumatol Curr Res* 2013; 3: 118.
22. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G et al. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 38: 109 - 19.

Publisert: 26. juni 2017. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.16.0935
Mottatt 3.11.2016, første revisjon innsendt 1.3.2017, godkjent 18.4.2017.
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no