

Niewyjaśnione przyczyny dominacji kobiet wśród chorych na toczeń rumieniowaty układowy: sugestie z badań genetycznych nad cytokinami

Corinna E. Weckerle,¹ Timothy B. Niewold²

STRESZCZENIE

Mimo najnowszych postępów na drodze do lepszego zrozumienia toczenia rumieniowatego układowego (SLE), uderzający stosunek częstości zachorowań wśród kobiet i mężczyzn wynoszący 9:1 pozostaje zasadniczo niewyjaśniony. Ponadto, szczytowa zapadalność na SLE wśród kobiet przypada na początek wieku reprodukcyjnego. Badania rzucające światło na potencjalne przyczyny różnic w zakresie płci i charakterystycznego początku choroby w wieku reprodukcyjnym mogą zasadniczo wzbogacić naszą wiedzę na temat patogenezy SLE. Postępy na tym polu wzbogacą prawdopodobnie również immunologię rozrodu człowieka. Znaczenie badań nad funkcją hormonów płciowych w układzie immunologicznym jest oczywiste. Wydaje się jednak prawdopodobne, że do rozwoju SLE przyczynia się wiele innych genetycznych i immunologicznych różnic związanych z płcią. W tym przeglądzie skupiamy się na najnowszych badaniach dotyczących skojarzonych z płcią różnic w zakresie szlaków cytokinowych oraz ich podłoża genetycznego, mających związek z patogenezą SLE. Wydaje się zupełnie prawdopodobne, że wiele z tych związanych z płcią różnic wpływa na możliwości rozrodcze, co może tłumaczyć utrwalenie się tych cech układu immunologicznego i obserwowaną dominację zachorowań na SLE wśród kobiet.

SŁOWA KLUCZOWE

toczeń rumieniowaty układowy, płeć, cytokiny, genetyka, chromosom X, interferon α

Wprowadzenie

Toczeń rumieniowaty układowy (systemic lupus erythematosus, SLE) jest przewlekłą zapalną chorobą autoimmunologiczną, występującą u około półtora miliona Amerykanów i pięciu milionów osób na całym świecie.¹ Choroba może obejmować niemal wszystkie układy objawiając się zmianami skórными, utratą włosów, bólami stawów, zapaleniem stawów, kłębuszkowym zapaleniem nerek, zapaleniem osierdza, zapaleniem opłucnej, psychozą i drgawkami. SLE jest prototypową chorobą autoimmunologiczną obejmującą niemal wszystkie części układu immunologicznego, jednak cechy charakterystyczne tej choroby stanowią autoimmunizacja humoralna z wytwarzaniem charakterystycznych autoprzeciwciał i zaburzeniami regulacji cytokin surowiczych. Choroba charakteryzuje się częstością występowania u kobiet i mężczyzn w stosunku 9:1, a dominacja kobiet jest nawet większa w szczytowym okresie rozrodczym.²⁻⁴ Szczyt zachorowań wśród kobiet przypada na okres rozrodczy (20-30 r.ż.), natomiast u mężczyzn występuje w późnym wieku średnim (45-60 r.ż.).^{3,5} Duże różnice między płciami w zakresie zapadalności i wieku, na jaki przypada szczyt zachorowań na SLE, wiążą się z nadzieją na lepsze zrozumienie patogenezy tej choroby.

¹Section of Rheumatology, University of Chicago, 5841 S. Maryland Ave. MC 0930, Chicago, IL 60637, USA
e-mail: tniewold@medicine.bsd.uchicago.edu

²Gwen Knapp Center for Lupus and Immunology Research, University of Chicago, Chicago, IL, USA

Clinic Rev Allerg Immunol 10.1007/s12016-009-8192-4

Dermatologia po Dyplomie 2010;1(3):31-39

W tym przeglądzie omawiamy niektóre współczesne teorie na temat obserwowanego wzorca zapadalności na SLE ze szczególnym naciskiem na wyniki badań genetycznych i nad ludzkimi cytokinami, w tym rolą interferonu α (INF- α) w łożysku,⁶ wpływem żeńskich hormonów płciowych na ekspresję IFN- α i receptorów Toll-podobnych (TLR),⁷ płodowo-matczyny mikrochimeryzm,⁸ zaburzoną inaktywację chromosomu X lub efekt dawki chromosomu X⁹ oraz rolę genów podatności na SLE, w tym locus MECP2/IRAK1 na chromosomie X oraz genetyczno-płciowy wpływ locus dla osteopontyny.¹⁰⁻¹⁴

INF- α jako czynnik przyczynowy w SLE

Wiele linii dowodowych wskazuje na rolę INF- α w patogenezie SLE. INF- α jest pleotropowym interferonem typu I o potencjale przełamania auto-tolerancji immunologicznej przez aktywację komórek prezentujących antygen po wychwycie własnego materiału.¹⁵ U wielu chorych na SLE stężenie INF- α w surowicy jest zwiększone i często koreluje z aktywnością choroby.^{16,17} Uważa się, że rekombinowany ludzki INF- α stosowany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby i nowotworów złośliwych wywołuje u niektórych chorych SLE *de novo*.¹⁸ SLE indukowany INF- α ustępuje na ogół po odstawieniu INF- α ,^{19,20} co potwierdza koncepcję, że jest on czynnikiem wywołującym. Uprzednio wykazano, że stężenie INF- α w surowicy 20% zdrowych krewnych pierwszego stopnia chorych na SLE jest zwiększone w porównaniu z <5% zdrowych osób niespokrewnionych.²¹ Stężenie INF- α nie było zwiększone u współmałżonków chorych na SLE. Łącznie te dane sugerują, że duże stężenie INF- α jest wrodzonym czynnikiem ryzyka SLE.²¹ Ponadto aktywność INF- α w surowicy jest najwyższa w wieku odpowiadającym szczytowi zachorowań na SLE zarówno u chorych, jak i ich zdrowych krewnych pierwszego stopnia.²² Duże stężenie INF- α w rodzinach chorych na SLE jest cechą dziedziczną w sposób złożony, co sugeruje dziedziczenie wielogenowe, które nie zostało w pełni opisane. Rozpoczęto mapowanie genetyczne dużego stężenia INF- α jako cechy SLE i stwierdzono, że wiele wariantów genetycznych skojarzonych z podatnością na SLE ma również związek ze zwiększonym stężeniem INF- α w surowicy,²³ w tym warianty IRF5,²⁴ IRF7,²⁵ PTPN22²⁶ i OPN.²⁷ Wykazaliśmy również, że skojarzony z chorobami autoimmunologicznymi wariant STAT4 moduluje wrażliwość komórek na sygnalizację za pośrednictwem INF- α .²⁸ Wyniki tych badań stanowią kolejne potwierdzenie hipotezy, że zaburzenie regu-

lacji szlaku INF- α jest głównym czynnikiem wywołującym SLE u człowieka.

INF- α a łożysko

U ssaków łożyskowych klastery genów INF- α podlega stałej dywersyfikacji i ekspansji.²⁹ U ryb jest on kodowany przez jeden tylko gen, natomiast u ssaków łożyskowych doszło do rozległej duplikacji i dywersyfikacji genów interferonu typu I, co doprowadziło do powstania wielu podtypów interferonu I.²⁹ Na klastery genów INF- α u człowieka składa się przynajmniej 14 genów.²⁹

Interferon działa przeciwwirusowo, antyproliferacyjnie i immunosupresyjnie, a wiele podtypów interferonu typu I podlega ekspresji w ludzkim łożysku, doczesnej i błonach płodowych.^{6,29} Trofektoderma naczelnych w okresie okołimplantacyjnym wytwarza interferon typu I.⁶ Wydaje się, że wpływa to na receptywność macicy oraz powstawanie i rozwój łożyska przez ekspresję genów stymulowanych interferonem.⁶ Myszy pozbawione zdolności sygnalizacji za pośrednictwem interferonu typu I zazwyczaj giną we wczesnych stadiach zarodkowych.²⁹ Interferony wytwarzane przez łożysko hamują proliferację limfocytów T i B, co sugeruje, że w zjawisku tolerancji matki wobec płodu częściowo może pośredniczyć interferon typu I.⁶ Prawdopodobnie interferony typu I odgrywają również rolę w ochronie płodu przed zakażeniami wirusowymi i hamują ekspresję protoonkogenów.⁶ Łącznie wyniki tych badań sugerują, że ekspresja interferonu I przez łożysko człowieka ma działanie ochronne wobec zarodka i prawdopodobnie bezpośredni wpływ na zdolność rozmnażania.^{6,30,31} Uwzględniając te ważne zadania INF- α w cyklu rozrodczym kobiety, prawdopodobne wydają się związane z płcią różnice w regulacji INF- α .

Wpływ hormonów płciowych na INF- α

W niektórych mysich modelach SLE estrogen nasila autoimmunizację.³² W badaniach *in vitro* wykazano zwiększone wytwarzanie cytokin prozapalnych w ludzkich komórkach dendrytycznych eksponowanych na estrogen,³³ choć – o ile nam wiadomo – nie wykazano istotnych różnic w zakresie wytwarzania INF- α po stymulacji estrogenem.³⁴ W układach mysich progesteron blokuje zachodzącą za pośrednictwem TLR7 wytwarzanie INF- α przez komórki dendrytyczne.³⁵ U kobiet chorych na SLE stwierdza się nieprawidłowo duże stężenie aktywnych metabolitów estrogeny, przy równocześnie zbyt małym stężeniu progesteronu.^{36,37} Dlatego u kobiet predysponowanych do SLE przez inne czynniki, małe stężenie progesteronu lub duże estrogeny może ułatwiać rozwój choroby lub zwiększać jej aktywność przez modulację szlaku INF- α . Opisano liczne funkcje hormonów płciowych

w innych aspektach układu immunologicznego, które nie będą szerzej omawiane w tym artykule, ale zagadnienie to było ostatnio przedmiotem szerokiej dyskusji.^{38,39}

Związane z płcią różnice w zakresie wytwarzania INF- α na szlaku receptora Toll-podobnego

Endosomalne TLR, w tym TLR7, TLR8 i TLR9, są receptorami rozpoznającymi wzorce, które działając w prawidłowych warunkach immunologicznych, wykrywają kwasy nukleinowe wirusów i w następstwie stymulują wytwarzanie INF- α .⁴⁰ Wiele dowodów przemawia za tym, że w toczeniu TLR mogą być aktywowane przez kwasy nukleinowe kompleksów immunologicznych,⁴¹ przyczyniając się do zwiększenia stężenia INF- α w surowicy, obserwowanego w tej chorobie. Co ciekawe, u ludzi i mszy geny *TLR7* i *TLR8* są umiejscowione na chromosomie X. W mysim modelu BXSb tocznia stwierdzono, że element chromosomu Y nazwany *yaa* istotnie pogarsza przebieg choroby.⁴² Jest to dziwne, uwzględniając obserwowaną u ludzi dominację kobiet wśród chorych na SLE. Charakterystyka elementu *yaa* wskazuje, że w rzeczywistości jest to translokacja pseudoautosomalnego regionu chromosomu X, zawierającego gen *TLR7*, do chromosomu Y.⁴³ Limfocyty B zawierające *yaa* wykazują nadmierną ekspresję duplikowanych genów chromosomu X, w tym *TLR7*.⁴³ Stwierdzono, że ta nieskompensowana duplikacja genu *TLR7* przyspiesza rozwój choroby autoimmunologicznej przez zwiększenie wytwarzania INF- α , aktywację makrofagów i wytwarzanie przeciwciał.⁴⁴

U ludzi badania *in vitro* wykazały, że komórki jednojądrowe krwi obwodowej zdrowych kobiet wytwarzają o wiele więcej INF- α po stymulacji TLR7 niż komórki jednojądrowe zdrowych mężczyzn.⁴⁵ Dalsze badania nie wykazały zaburzenia inaktywacji chromosomu X w regionie genu *TLR7*, które mogłoby tłumaczyć to zjawisko⁴⁵ i jego przyczyna pozostaje nieznana. Znaczenie sygnalizacji za pośrednictwem TLR w SLE u człowieka potwierdzają liczne obserwacje, w tym opis przypadku chorej na SLE, u której doszło w późniejszym okresie do rozwoju pospolitego zmiennego niedoboru odporności (CVID). W tym przypadku po wystąpieniu niedoborów immunologicznych doszło do remisji SLE.⁴⁶ Kiedy u chorej wystąpił CVID, przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA stały się niewykrywalne, a proliferacja i różnicowanie limfocytów B w odpowiedzi na agonistów TLR7 i TLR8 były słabo wyrażone.⁴⁶ Ten przypadek dostarcza interesującego przykładu znaczenia szlaku TLR w chorobie u ludzi, ponieważ nabyte upośledzenie szlaku TLR wywołane CVID wiązało się z kliniczną poprawą w zakresie SLE. Jak dotąd nie wykazano, aby genetyczna zmienność regionu TLR na chromosomie X odgrywała

rolę w SLE u człowieka,⁴⁷ ale nie wyklucza się takiej możliwości.

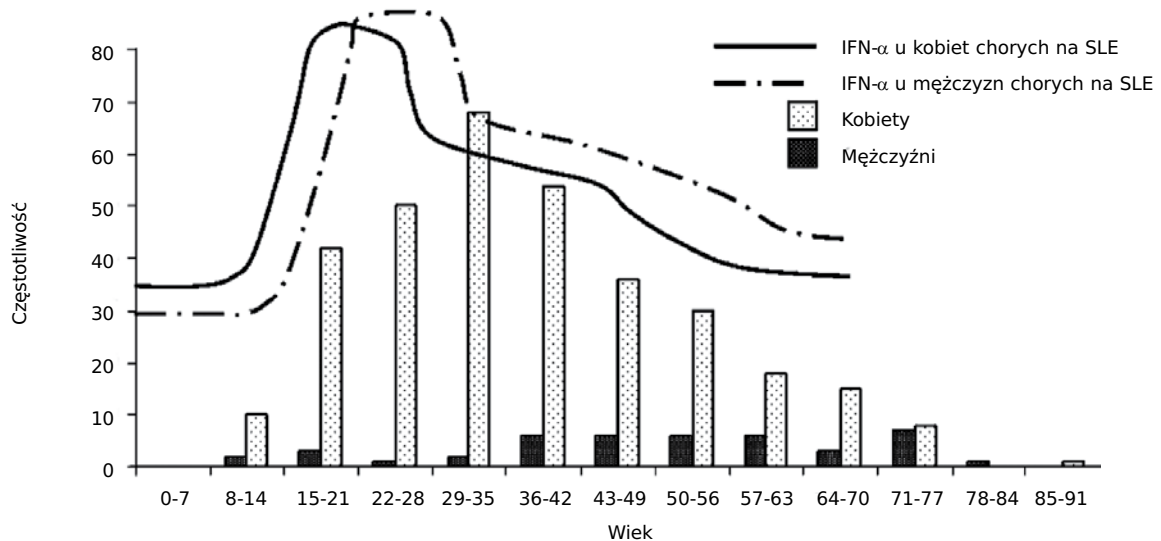
Stężenie INF- α w surowicy chorych na SLE i u zdrowych członków ich rodzin jest największe w wieku reprodukcyjnym

Uwzględniając dane potwierdzające przyczynową rolę INF- α w rozwoju SLE u człowieka, badaliśmy stężenie INF- α w dużej kohorcie rodzin w kontekście wieku i płci zarówno zdrowych, jak i chorych członków rodzin.²² Co ciekawe, w grupach męskiej i żeńskiej, jak również u zdrowych krewnych obu płci, występowała tendencja do odwrotnej zależności między wiekiem a aktywnością INF- α w surowicy.²² Ogólny wzorzec większego stężenia INF- α w surowicy młodszych osób był we wszystkich grupach zbliżony, wydaje się jednak, że związek między wiekiem a surowicznym stężeniem INF- α jest złożony i nieuchwytny w prostej analizie korelacji.

Aby zbadać tę kwestię zastosowaliśmy analizę przesuwającego się okna (sliding window) w celu określenia, w jakim zakresie wieku dochodzi do istotnego wzrostu stężenia INF- α w surowicy.²² Ten algorytm do poszukiwania wzorca ujawnił istotnie zwiększoną aktywność INF- α w wieku 12-22 lat wśród kobiet chorych na SLE i w wieku 16-29 lat wśród chorych mężczyzn.²² U zdrowych krewnych pierwszego stopnia zarówno płci męskiej, jak i żeńskiej, aktywność INF- α była znacznie zmniejszona po 50 r.ż.²² Interesujące, że w kohorcie nie stwierdzono większych różnic związanych z płcią, a duże różnice występowały między poszczególnymi grupami wiekowymi. Zakres wieku, na który przypadało największe stężenie INF- α w surowicy chorych na SLE, odpowiadał zakresowi wieku, na który przypada szczyt zachorowań na SLE dla obu płci (rycina). Te dane wskazują, że we wstępnej fazie SLE u człowieka stężenie INF- α w surowicy jest duże i przemawiają za interesującą koncepcją, że wpływ INF- α na rozmnażanie przyczynia się do obserwowanego wzorca zapadalności na SLE.

Mikrochimeryzm w czasie ciąży

Mikrochimeryzm w czasie ciąży może obejmować zarówno przeniesienie komórek z krążenia matki do płodu, jak i z krążenia płodu do organizmu matki. Uważa się, że płodowo-matczyny ruch komórek ma udział w rozwoju twardziny,⁴⁸ innej dominującej wśród kobiet choroby autoimmunologicznej. Twardzina układowa występuje u kobiet w okresie rozrodczym i późniejszym, a długie utrzymywanie się komórek płodowych w krążeniu uważane jest za jeden z czynników patogenetycznych,⁴⁹ choć jego bezpośredniej roli w patogenezie twardziny układo-



Rycina. Stężenie INF-α i wiek w chwili zachorowania na SLE.

Średnie, odpowiadające wiekowi stężenia INF-α w surowicy dużej kohorty chorych na SLE podzielonej według płci.²² Powyżej zaprezentowano dane dotyczące swoistego dla płci i wieku występowania SLE z innego dużego badania populacyjnego.⁵ Stężenia INF-α w surowicy wydają się korelować z wiekiem w chwili zachorowania, ponieważ zakresy wieku odpowiadające wyższym stężeniom INF-α korespondują z zakresami wieku odpowiadającymi częstszemu występowaniu SLE. Ponadto, w surowicach u mężczyzn w porównaniu z kobietami występuje przesunięcie w czasie zarówno w odniesieniu do początku choroby, jak i szczytowego stężenia INF-α. Krzywe reprezentujące średnie stężenie INF-α w surowicy chorych na SLE przedstawiono w celu przybliżenia wzorca obserwowanego w badaniu,²² a słupki na wykresie reprezentują liczbę przypadków SLE odpowiadającą grupie wiekowej na osi Y w badaniu Lopeza i wsp.⁵

w jej nie ustalono. Opisano przypadek chorej na toczeń, która urodziła dwoje dzieci płci męskiej i zmarła z powodu powikłań SLE. W narządach i tkankach objętych procesem chorobowym wykryto komórki męskie.⁵⁰ Męskich komórek nie znaleziono w zdrowych narządach. To nasuwa przypuszczenie, że komórki płodu odgrywają rolę w patogenezie SLE. Choroba autoimmunologiczna może jednak wystąpić również u dzieci, mężczyzn i kobiet, które nigdy nie rodziły, a w większych badaniach kohortowych nie stwierdzono jednoznacznie, czy płodowo-matczynie komórki chimeryczne odgrywają rolę patogenetyczną w SLE.⁵¹

Chimeryzm matczyny występuje w młodzieńczych idiopatycznych miopatiach zapalnych, młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym i toczeniu noworodków.⁵²⁻⁵⁴ Te choroby łączy z SLE wiele podobieństw, w tym swoiste autoprzeciwciała oraz częste zwiększenie stężenia INF-α w surowicy.⁵⁵⁻⁵⁷ Badanie z udziałem mężczyzn chorych na SLE wykazało przetrwały mikrochimeryzm matczyny, udokumentowany wizualizacją komórek zawierających dwa chromosomy X.⁴⁹ W badaniu z udziałem mężczyzn chorych na SLE oraz ich matek dwustronna zgodność HLA klasy II była istotnie zwiększona w porównaniu ze zdrowymi mężczyznami i ich matkami⁸ co sugeruje, że mikrochimeryzm matczyny może być

w tych warunkach ułatwiony, a zwiększona częstość występowania w rodzinach osób chorych na SLE implikuje, że ta kompatybilność HLA prowadzi do zwiększenia ryzyka SLE. Podobnie, jak w przypadku chimeryzmu płodowo-matczynie, rzeczywista rola patogenetyczna matczynie komórek chimerycznych w SLE nie została określona.⁵⁸

Efekt dawki chromosomu X

Całkowita monosomia X lub zespół Turnera (45, X0) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niektórych chorób autoimmunologicznych, w tym autoimmunologicznych chorób tarczycy, nieswoistego zapalenia jelit i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.⁵⁹ Częstsze występowanie zarówno częściowej delecji chromosomu X, jak i całkowitej monosomii X opisywano w innych chorobach autoimmunologicznych, takich jak twardzina układowa, autoimmunologiczne choroby tarczycy i pierwotna żółciowa marskość wątroby, co częściowo może tłumaczyć dominację kobiet wśród chorych na te choroby.⁶⁰ Nie wykazano jednak częstszego występowania monosomii X u kobiet chorych na SLE,⁶¹ a doniesienia na temat współwystępowania zespołu Turnera i SLE są niezwykle rzadkie.⁶²

Opisane są natomiast przypadki SLE u chorych na zespół Klinefeltera (47, XXY).⁶³ Ci chorzy mężczyźni mają nieskompensowany drugi chromosom X. Zespół Klinefeltera występuje 14 razy częściej u mężczyzn chorych na SLE niż u zdrowych z grupy kontrolnej.⁶³ I choć u mężczyzn o genotypie 46, XY ryzyko rozwoju SLE jest około 10 razy mniejsze niż u kobiet o genotypie 46, XX, to mężczyzn z zespołem Klinefeltera cechuje ryzyko rozwoju SLE zbliżone do kobiet o genotypie 46, XX.⁶³ Łącznie dane te sugerują wpływ efektu dawki chromosomu X na podatność na SLE: dwa chromosomy X zwiększają ryzyko SLE, natomiast jeden chromosom X niesie niższe ryzyko SLE. Chagnon i wsp. opisali przypadek chorego chłopca o genotypie XX z ciężkimi objawami SLE przed okresem pokwitania, u którego stwierdzono częściową translokację chromosomu Y na jeden chromosom X.⁹ Co ciekawe, poza translokacją chromosomu Y, u tego chorego występowała duplikacja regionu pseudoautosomalnego chromosomu X na tym samym chromosomie, powodująca trisomię 12 genów w tym regionie. Dwa z tych 12 genów, *IL3RA* i *CD99*, pełnią funkcje w układzie immunologicznym, a stężenie *CD99* w krążeniu chorego było wyższe niż w zdrowej grupie kontrolnej,⁹ co sugeruje potencjalną rolę *CD99* i tego pseudoautosomalnego regionu chromosomu X w patogenezie SLE.

Przesunięta inaktywacja chromosomu X

U kobiet kompensacja dawki chromosomu X osiągana jest przez jego inaktywację, obejmującą rozległą metylację DNA, i kondensację powodującą, że większość genów na inaktywowanym chromosomie nie podlega ekspresji. Chromosom, który ma być inaktywowany, wybierany jest losowo podczas prawidłowego rozwoju i stąd w danej komórce inaktywowany może być zarówno chromosom X pochodzący od ojca, jak i od matki. Na ogół proporcja inaktywowanych chromosomów X matczyńskich do ojcowskich jest w danej komórce lub typie tkanki zbliżona. Przesunięta inaktywacja chromosomu X powoduje, że w danej tkance występuje preferencja do inaktywacji jednego z chromosomów X, co prowadzi do odchylenia w ekspresji genów w stronę alleli chromosomów matczyńskich albo ojcowskich. Dlatego jeśli jeden chromosom zawiera geny podatności na SLE i ten chromosom ulegnie preferencyjnej ekspresji, to przesunięta inaktywacja chromosomu X mogłaby potencjalnie predysponować do rozwoju choroby autoimmunologicznej. Choć przesuniętą inaktywację chromosomu X obserwowano w twardzinie układowej i autoimmunologicznych chorobach tarczycy,^{64,65} to badania zarówno nad modelami mysimi, jak i ludzkimi jednojądroowymi komórkami krwi obwodowej nie wykazały przesunięcia inaktywacji chromosomu X w SLE.^{66,67}

Związki genetyczne MECP2/IRAK1

Gen białka 2 wiążącego metylo-CpG (MECP2) jest zlokalizowany na chromosomie X (Xq28), a jego produkt hamuje transkrypcję poszczególnych genów, kiedy ulegają metylacji. Co ciekawe, w SLE geny podatne na metylację podlegają na ogół nadmiernej ekspresji.⁶⁸ Genetyczną zmienność locus MECP2 powiązano ostatnio z podatnością na SLE w wielu liniach rodowodowych¹⁰ i choć nie zidentyfikowano jeszcze wariantu przyczynowego, możliwe, że wariant MECP2, będący mutacją utraty funkcji, odpowiada za to skojarzenie. Warianty MECP2, związane z podatnością na SLE, pozostają w znacznym nierównoważeniu sprzężeń z sąsiadującym genem o znaczeniu dla układu immunologicznego, kinazy 1 skojarzonej z receptorem dla interleukiny 1 (IRAK1). Związek między wariantami IRAK1 a SLE wykazano ostatnio również w SLE o wczesnym i późnym początku i w różnych liniach rodowodowych.¹¹ W mysim modelu SLE niedobór IRAK1 prowadzi do braku autoanticiał, ograniczenia aktywacji limfocytów, bez zmian w nerkach.¹¹ Nie jest jasne czy jedno, czy oba te loci na chromosomie X zawierają warianty zwiększające ryzyko SLE u ludzi, ale wyniki badań nad tymi związkami stanowią precedens bezpośredniego udziału zmienności genetycznej chromosomu X w podatności na SLE.

Genetyczno-płciowe interakcje osteopontyny

Wiadomo, że osteopontyna (SPP1) odgrywa ważną rolę w biologii tkanki kostnej i wykazano również, że reguluje zapalenie i immunizację. Osteopontyna 1 nasila odpowiedź prozapalną limfocytów Th1 i hamuje odpowiedź limfocytów Th2. W modelach mysich odgrywa również istotną rolę w wytwarzaniu INF- α przez obwodowe komórki dendrytyczne na skutek wiązania TLR9.⁶⁹ Stwierdzono nadmierną ekspresję osteopontyny w materiale pobranym metodą biopsji ze zmienionych zapalnie tkanek od chorych na SLE i inne choroby autoimmunologiczne,^{70,71} co sugeruje jej znaczenie patogenetyczne. Liczne badania nad potencjalnymi genami wykazały związek między różnymi wariantami genu *SPP1* a SLE.¹²⁻¹⁴ Co ciekawe, największe przeprowadzone dotychczas badania genetyczne wykazało, że związek między wariantami genu osteopontyny a SLE występuje głównie u mężczyzn, którzy stanowili około 10% badanych.¹⁴ Te wyniki są zaskakujące, ponieważ we wcześniejszych badaniach genetycznych, które dostarczyły dowodów na istnienie takiego związku, nie dokonywano podziału na mężczyzn i kobiety dla potrzeb analizy, a proporcja obu płci była zbliżona.¹³

W nielicznych badaniach oceniano stężenie osteopontyny w surowicy chorych na SLE lub potencjalny wpływ wariantów genetycznych osteopontyny na jej stężenie

w surowicy. W jednym z wcześniejszych badań stwierdzono, że związany z SLE allel rs9138 C w regionie 3' nietranslacyjnym ma związek ze zwiększonym stężeniem osteopontyny w surowicy w zdrowej grupie kontrolnej. Takiej zależności nie zaobserwowano jednak u chorych na SLE.¹³ Badaliśmy chorych na SLE pochodzących z różnych linii rodowodowych w celu określenia, czy genetyczne warianty osteopontyny mają związek ze zmianą profilu cytokinowego.²⁷ Uwzględniając wcześniejsze wyniki sugerujące swoiste dla płci związki,¹⁴ dla potrzeb analiz rozdzieliliśmy badanych według płci. Najkonsekwentniej replikowany, skojarzony z SLE, SNP [polimorfizm pojedynczego nukleotydu] (rs9138 C) w regionie 3' nietranslacyjnym genu był związany ze wzrostem stężenia osteopontyny w surowicy mężczyzn w zależności od dawki.²⁷ Zaskakujące, że takiego związku nie stwierdzono u kobiet.²⁷ Funkcją osteopontyny jest przebudowa kości długich,⁷² a jej ekspresja może być indukowana estrogenem na szlaku α związanym z nieklasycznym receptorem estrogenowym.⁷³ Wyszliśmy hipotezę, że u kobiet regulacja osteopontyny może zależeć od wieku. Kiedy pacjentki podzielono na grupy wiekowe, u młodszych (<23 r.ż.) stwierdzono związany z dawką wzrost stężenia osteopontyny w surowicy zależny od allelu rs9138 C.²⁷ Tego związku nie stwierdzono w grupie starszych kobiet (>23 r.ż.), a u nosicielek allelu ryzyka występowały znaczne różnice w zakresie stężenia osteopontyny w surowicy w zależności od wieku.²⁷ Takie same zależności od wieku i płci występowały we wszystkich badanych liniach rodowodowych.²⁷

W surowicy stężenia INF- α korelowały ze stężeniami osteopontyny w pobranych równocześnie próbkach, a genotypowy związek między INF- α a rs9138 odzwierciedlał opisane powyżej związki dla osteopontyny w surowicy.²⁷ W kontekście danych pochodzących z badań na myszach, które sugerują zasadniczą rolę osteopontyny w wytwarzaniu INF- α , wyszliśmy hipotezę, że osteopontyna może regulować INF- α u chorych na SLE. Skłaniamy się ku hipotezie, że zarówno wewnątrzkomórkowe, jak i zewnątrzkomórkowe stężenia osteopontyny są w różny sposób regulowane przez skojarzony z SLE SNP w regionie 3' nietranslacyjnym genu. SNP może oddziaływać przez zmianę poliadenylacji lub stabilności mRNA, prowadząc do wzmożonej translacji białek. Inne wpływy, takie jak promocja ekspresji genu wywołana wzmożoną sygnalizacją na szlaku α , związanym z receptorem estrogenowym, może następnie współdziałać ze zwiększoną stabilnością mRNA, czego wynikiem są wyższe stężenia osteopontyny, które wykryliśmy. Zwiększone stężenia osteopontyny w skojarzeniu z wariantem ryzyka mogłoby w konsekwencji wzmacniać sygnalizację przez endosomalny TLR i prowadzić do zwiększonego wytwarzania INF- α i korelacji między stężeniem INF- α i osteopontyny w surowicy, co również zaobserwowano. Gen

osteopontyny w SLE dostarcza przykładu genetycznego locus niosącego ryzyko, które wpływa na surowicze stężenie dwóch odrębnych, ale powiązanych ze sobą, cytokin zapalnych. Ponadto genetyczna zmienność tego locus powinna przyczyniać się do obserwowanego przez nas, związanego z wiekiem, wzorca w zakresie stężeń INF- α w surowicy u opisanej powyżej kohorty kobiet chorych na SLE (rycina).

Podsumowanie

Podsumowując, jest wiele teorii na temat przyczyn dominacji SLE wśród kobiet i prawdopodobnie wiele różnic między mężczyznami a kobietami ma odniesienie do dysproporcji płci obserwowanej w tej chorobie. Jedną z głównych różnic między mężczyznami i kobietami jest zdolność do reprodukcji łożyskowej. Uważa się, że w SLE patogenną rolę odgrywa podwyższone stężenie INF- α .²¹ Ta cytokina podlega ekspresji w łożysku, a kłaster genowy ją kodujący przeszedł drastyczną ewolucję u ssaków łożyskowych.²⁹ Uważamy, że INF- α przyczynia się do sukcesu reprodukcji łożyskowej oraz, że potencjalne pobudzenie układu tej cytokiny u kobiet może zarówno zwiększać zdolność rozrodczą, jak i podatność na SLE. SLE jest chorobą wystarczająco rzadką w populacji ogólnej, aby korzyść wynikająca ze zwiększenia zdolności rozrodczych przeważała nad kosztami zwiększonej podatności na SLE. Kolejną zasadniczą różnicą między mężczyznami i kobietami jest liczba chromosomów X i zarówno ich liczba, jak i genetyczne warianty są związane z ryzykiem rozwoju SLE. Dwa funkcjonalne chromosomy X przez determinację płci i translokację lub duplikację wydają się nieść większe ryzyko SLE niż jeden chromosom X.⁶³ Choć dokładne mechanizmy molekularne leżące u podstaw tych hipotez oraz względne czynniki współdziałające nie są znane, to w tej pasjonującej dziedzinie dokonuje się postęp i dzięki pracom tego typu wiele będzie się można dowiedzieć o SLE i związanych z płcią różnicach immunologicznych leżących u podstaw tej choroby.

Copyright Springer Science+Business Media, LLC 2009. Przedrukowano za zgodą Springer Science+Business Media z Clinical Reviews in Allergy and Immunology 10.1007/s12016-009-8192-4. The Unexplained Female Predominance of Systemic Lupus Erythematosus: Clues from Genetic and Cytokine Studies. Corinna E. Weckerle, Timothy B. Niewold

Piśmiennictwo

1. Lupus Foundation of America (www.lupus.org). In:2009
2. Petri M (2002) Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol 16(5):847–858
3. Rus V, Maury EE, Hochberg MC (eds) (2002) The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Williams and Wilkins, Philadelphia
4. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, Clarke AE, Ward MM (2007) Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. Arthritis Rheum 56(6):2092–2094

5. Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, Suarez A (2003) Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus* 12(11):860–865
6. Bazer FW STE, Johnson GA, Burghardt RC, Wu G (2009) Comparative aspects of implantation. *Reproduction* 138(2):195–209
7. Szyper-Kravitz M, Zandman-Goddard G, Lahita RG, Shoenfeld Y (2005) The neuroendocrine-immune interactions in systemic lupus erythematosus: a basis for understanding disease pathogenesis and complexity. *Rheum Dis Clin North Am* 31(1):161–175, x
8. Stevens AM, Tsao BP, Hahn BH, Guthrie K, Lambert NC, Porter AJ et al (2005) Maternal HLA class II compatibility in men with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 52(9):2768–2773
9. Chagnon P, Schneider R, Hebert J, Fortin PR, Provost S, Belisle C et al (2006) Identification and characterization of an Xp22.33; Yp11.2 translocation causing a triplication of several genes of the pseudoautosomal region 1 in an XX male patient with severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 54(4):1270–1278
10. Sawalha AH, Webb R, Han S, Kelly JA, Kaufman KM, Kimberly RP et al (2008) Common variants within MECP2 confer risk of systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE* 3(3): e1727
11. Jacob CO, Zhu J, Armstrong DL, Yan M, Han J et al (2009) Identification of IRAK1 as a risk gene with critical role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *PNAS* 106(15):6256–6261
12. Forton AC, Petri MA, Goldman D, Sullivan KE (2002) An osteopontin (SPP1) polymorphism is associated with systemic lupus erythematosus. *Hum Mutat* 19(4): 459
13. D'Alfonso S, Barizzone N, Giordano M, Chiochetti A, Magnani C, Castelli L et al (2005) Two single-nucleotide polymorphisms in the 5' and 3' ends of the osteopontin gene contribute to susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 52(2):539–547
14. Han S, Guthridge JM, Harley IT, Sestak AL, Kim-Howard X, Kaufman KM et al (2008) Osteopontin and systemic lupus erythematosus association: a probable gene-gender interaction. *PLoS ONE* 3(3):e0001757
15. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J (2001) Induction of dendritic cell differentiation by IFN- α in systemic lupus erythematosus. *Science* 294(5546):1540–1543
16. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, Stahl NI, Decker JL, Notkins AL (1979) Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med* 301(1):5–8
17. Kirou KA, Lee C, George S, Louca K, Peterson MG, Crow MK (2005) Activation of the interferon- α pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. *Arthritis Rheum* 52(5):1491–1503
18. Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE (1990) Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon- α treatment in a patient with a malignant carcinoid tumour. *J Intern Med* 227(3):207–210
19. Niewold TB, Swedler WI (2005) Systemic lupus erythematosus arising during interferon- α therapy for cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C. *Clin Rheumatol* 24(2):178–181
20. Niewold TB (2008) Interferon alpha-induced lupus: proof of principle. *J Clin Rheumatol* 14(3):131–132
21. Niewold TB, Hua J, Lehman TJ, Harley JB, Crow MK (2007) High serum IFN- α activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 8:492–502
22. Niewold TB, Adler JE, Glenn SB, Lehman TJ, Harley JB, Crow MK (2008) Age- and sex-related patterns of serum interferon- α activity in lupus families. *Arthritis Rheum* 58(7):2113–2119
23. Kariuki SN, Niewold TB. Genetic regulation of serum cytokines in systemic lupus erythematosus. *Transl Res* 2009, In press
24. Niewold TB, Kelly JA, Flesch MH, Espinoza LR, Harley JB, Crow MK (2008) Association of the IRF5 risk haplotype with high serum interferon- α activity in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 58(8): 2481–2487
25. Salloum R, Franek BS, Kariuki SN, Rhee L, Mikolaitis RA, Jolly M et al Genetic variation at the IRF7/PHRF1 locus is associated with autoantibody profile and serum interferon alpha activity in lupus patients. *Arthritis Rheum* 2009, In press
26. Kariuki SN, Crow MK, Niewold TB (2008) The PTPN22 C1858T polymorphism is associated with skewing of cytokine profiles toward high interferon- α activity and low tumor necrosis factor alpha levels in patients with lupus. *Arthritis Rheum* 58(9):2818–2823
27. Kariuki SN, Moore JG, Kirou KA, Crow MK, Utset TO, Niewold TB (2009) Age- and gender-specific modulation of serum osteopontin and interferon- α by osteopontin genotype in systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 10(5):487–494
28. Kariuki SN, Kirou KA, MacDermott EJ, Barillas-Arias L, Crow MK, Niewold TB (2009) Cutting edge: autoimmune disease risk variant of STAT4 confers increased sensitivity to IFN- α in lupus patients *in vivo*. *J Immunol* 182(1):34–38
29. Pestka S, Krause CD, Walter MR (2004) Interferons, interferonlike cytokines, and their receptors. *Immunol Rev* 202:8–32
30. Bazer FW WG, Spencer TE, Johnson GA, Burghardt RC, Bayless K. Novel Pathways for Implantation and Establishment and Maintenance of Pregnancy in Mammals. *Mol Hum Reprod* 2009
31. Johnson GA, Bazer FW, Burghardt RC, Spencer TE, Wu G, Bayless KJ (2009) Conceptus-uterus interactions in pigs: endometrial gene expression in response to estrogens and interferons from conceptuses. *Soc Reprod Fertil* 66(Suppl):321–332
32. Peeva E, Grimaldi C, Spatz L, Diamond B (2000) Bromocriptine restores tolerance in estrogen-treated mice. *J Clin Invest* 106(11):1373–1379
33. Hughes GC, Clark EA (2007) Regulation of dendritic cells by female sex steroids: relevance to immunity and autoimmunity. *Autoimmunity* 40(6): 470–481
34. Siracusa MC, Overstreet MG, Housseau F, Scott AL, Klein SL (2008) 17 β -estradiol alters the activity of conventional and IFN-producing killer dendritic cells. *J Immunol* 180(3):1423–1431
35. Hughes GC, Thomas S, Li C, Kaja MK, Clark EA (2008) Cutting edge: progesterone regulates IFN- α production by plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 180(4):2029–2033
36. Lahita RG (1999) The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 11(5):352–356
37. Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, Zampieri S, Vescovi F, Sulli A et al (2002) Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 47(2):202–209
38. Nalbandian G, Kovats S (2005) Understanding sex biases in immunity: effects of estrogen on the differentiation and function of antigen-presenting cells. *Immunol Res* 31(2):91–106
39. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y (2007) Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 6(6):366–372
40. Drexler SK, Foxwell BM (2009) The role of Toll-like receptors in chronic inflammation. *Int J Biochem Cell Biol*
41. Ronnblom L, Alm GV, Eloranta ML (2009) Type I interferon and lupus. *Curr Opin Rheumatol* 21(5):471–477
42. Izui S (1990) Autoimmune accelerating genes, *Ipr* and *Yaa*, in murine systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 6(1–2):113–129
43. Subramanian S, Tus K, Li QZ, Wang A, Tian XH, Zhou J et al (2006) A Tlr7 translocation accelerates systemic autoimmunity in murine lupus. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(26):9970–9975
44. Pisitkun P, Deane J, Difilippantonio M, Tarasenko T, Satterthwaite A, Boland S (2006) Autoreactive B cell responses to RNA-related antigens due to TLR7 gene duplication. *Science* 312:1669–1672
45. Berghofer B, Frommer T, Haley G, Fink L, Bein G, Hackstein H (2006) TLR7 ligands induce higher IFN- α production in females. *J Immunol* 177(4): 2088–2096
46. Visentini M, Conti V, Cagliuso M, Tinti F, Siciliano G, Trombetta AC et al (2009) Regression of systemic lupus erythematosus after development of an acquired Toll-like receptor signaling defect and antibody deficiency. *Arthritis Rheum* 60(9):2767–2771
47. Kelley J, Johnson MR, Alarcon GS, Kimberly RP, Edberg JC (2007) Variation in the relative copy number of the TLR7 gene in patients with systemic lupus erythematosus and healthy control subjects. *Arthritis Rheum* 56(10): 3375–3378
48. Jimenez SA, Artlett CM (2005) Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 17(1):86–90
49. Lambert NC, Stevens AM, Tylee TS, Erickson TD, Furst DE, Nelson JL (2001) From the simple detection of microchimerism in patients with autoimmune diseases to its implication in pathogenesis. *Ann NY Acad Sci* 945: 164–171
50. Johnson KL, McAlindon TE, Mulcahy E, Bianchi DW (2001) Microchimerism in a female patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 44(9):2107–2111
51. Kremer Hovinga IC, Koopmans M, Grootcholten C, van der Wal AM, Bijl M, Derksen RH et al (2008) Pregnancy, chimerism and lupus nephritis: a multi-centre study. *Lupus* 17(6):541–547

52. Reed A, Picnorell YJ, Harwood A, Kredich D (2000) Chimerism in children with juvenile dermatomyositis. *Lancet* 356:2156–2157
53. Artlett CM, Ramos R, Jimenez SA, Patterson K, Miller FW, Rider LG, the Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Group (2000) Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Lancet* 356:2155–2156
54. Stevens AM, Hermes HM, Rutledge JC, Buyon JP, Nelson JL (2000) Myocardial-tissue-specific phenotype of maternal microchimerism in neonatal lupus congenital heart block. *Lancet* 362:1617–1623
55. Walsh RJ, Kong SW, Yao Y, Jallal B, Kiener PA, Pinkus JL et al (2007) Type I interferon-inducible gene expression in blood is present and reflects disease activity in dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum* 56(11):3784–3792
56. Niewold TB, Kariuki SN, Morgan GA, Shrestha S, Pachman LM (2009) Elevated serum interferon-alpha activity in juvenile dermatomyositis: associations with disease activity at diagnosis and after thirty-six months of therapy. *Arthritis Rheum* 60(6):1815–1824
57. Niewold TB, Rivera TL, Buyon JP, Crow MK (2008) Serum type I interferon activity is dependent on maternal diagnosis in anti-SSA/Ro-positive mothers of children with neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 58(2):541–546
58. Stevens AM (2006) Microchimeric cells in systemic lupus erythematosus: targets or innocent bystanders? *Lupus* 15(11):820–826
59. Larizza D, Calcaterra V, Martinetti M (2009) Autoimmune stigmata in Turner syndrome: when lacks an X chromosome. *J Autoimmun* 33(1):25–30
60. Invernizzi P, Miozzo M, Selmi C, Persani L, Battezzati P, Zuin M et al (2005) X chromosome monosomy: a common mechanism for autoimmune disease. *J Immunol* 175:575–578
61. Invernizzi P, Miozzo M, Oertelt-Prigione S, Meroni PL, Persani L, Selmi C et al (2007) X monosomy in female systemic lupus erythematosus. *Ann NY Acad Sci* 1110:84–91
62. Cooney CM, Bruner GR, Aberle T, Namjou-Khales B, Myers LK, Feo L et al (2009) 46, X, del(X)(q13) Turner's syndrome women with systemic lupus erythematosus in a pedigree multiplex for SLE. *Genes Immun* 10(5):478–481
63. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M et al (2008) Klinefelter's syndrome (47, XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum* 58(8):2511–2517
64. Ozbalkan Z, Bagislar S, Kiraz S, Akyerli CB, Ozer HT, Yavuz S et al (2005) Skewed X chromosome inactivation in blood cells of women with scleroderma. *Arthritis Rheum* 52(5):1564–1570
65. Ozcelik T, Uz E, Akyerli CB, Bagislar S, Mustafa CA, Gursoy A et al (2006) Evidence from autoimmune thyroiditis of skewed X chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. *Eur J Hum Genet* 14(6):791–797
66. Invernizzi P, Pasini S, Selmi C, Miozzo M, Podda M (2008) Skewing of X chromosome inactivation in autoimmunity. *Autoimmunity* 41(4):272–277
67. Chitnis S, Monteiro J, Glass D, Apatoff B, Salmon J, Concannon P et al (2000) The role of X-chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. *Arthritis Res* 2:399–406
68. Pan Y, Sawalha AH (2009) Epigenetic regulation and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Transl Res* 153(1):4–10
69. Shinohara ML, Lu L, Bu J, Werneck MB, Kobayashi KS, Glimcher LH et al (2006) Osteopontin expression is essential for interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells. *Nat Immunol* 7(5):498–506
70. Masutani K, Akahoshi M, Tsuruya K, Tokumoto M, Ninomiya T, Kohsaka T et al (2001) Predominance of Th1 immune response in diffuse proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 44(9):2097–2106
71. Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, Bernard CC, Rittling SR, Denhardt DT et al (2001) The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science* 294(5547):1731–1735
72. Denhardt DT, Noda M (1998) Osteopontin expression and function: role in bone remodeling. *J Cell Biochem Suppl* 30–31:92–102
73. Vanacker JM, Delmarre C, Guo X, Laudet V (1998) Activation of the osteopontin promoter by the orphan nuclear receptor estrogen receptor related alpha. *Cell Growth Differ* 9(12):1007–1014

K O M E N T A R Z



Prof. dr hab. n. med.

Anna Woźniacka

Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii UM, Łódź

W badaniach prowadzonych w ostatnich latach coraz częściej podkreślane są odmienności w patogenezie i przebiegu wielu procesów chorobowych występujących u kobiet i mężczyzn. Te różnice najczęściej dostrzegane są u osób z niedokrwinną chorobą serca, nadciśnieniem tętniczym, chorobą Parkinsona, depresją oraz zaburzeniami o podłożu autoimmunologicznym, których modelowym przykładem jest toczeń rumieniowaty układowy (SLE).

Toczeń rumieniowaty układowy jest wielonarządową chorobą tkanki łącznej, w patogenezie której rozpatrywany jest kompleksowy udział wielu elementów zarówno endogennych, jak i egzogennych. Obecnie powszechnie uznawany jest pogląd, że na rozwój cho-

roby wpływ mają czynniki genetyczne, hormonalne, infekcyjne, toksyczne, leki, promieniowanie ultrafioletowe a nawet dieta i stan psychiczny.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że choroba występuje 8-15 razy częściej u kobiet w wieku rozrodczym niż u mężczyzn. Przed okresem pokwitania proporcje te nie są aż tak wyraźne, ponieważ SLE u dziewczynek rozpoznawane jest jedynie 2-6 razy częściej, natomiast po menopauzie jedynie 3-8 razy częściej. Około 70 roku życia proporcje te są zbliżone.

W publikowanym artykule Corinna Weckerle i Timothy Niewold, naukowcy z ośrodka w Chicago, zajmujący się w sposób szczególny procesami immunologicznymi występującymi w przebiegu toczenia rumieniowatego, podjęli się kompleksowej analizy czynników leżących u podstaw kobiecej dominacji choroby. Autorzy opierają się głównie na wynikach badań genetycznych i analizie stężenia cytokin, wskazując na wiodącą rolę interferonu α (INF- α).

INF- α jest cytokiną, która działa prozapalnie i pobudza komórki autoreaktywne przyczyniając się do utrzymywania i progresji zaburzeń immunologicznych. Ta plejotropowa cytokina wydzielana jest przez

komórki układu immunologicznego, głównie limfocyty, ale także przez komórki dendrytyczne w odpowiedzi na czynnik infekcyjny (wirusy, bakterie i pasożyty). Nazwa interferon nawiązuje do interferowania, czyli wpływania na replikację wirusów w komórkach gospodarza. Stąd też znalazła ona zastosowanie w terapii wielu chorób wirusowych.

W ostatnich latach jednak, w wielu pracach, podkreślane jest istotne znaczenie tej cytokiny w przebiegu toczenia układowego. Dowodem patogennej roli IFN- α w rozwoju SLE jest nie tylko jego podwyższone stężenie u chorych i korelacja stężenia z aktywnością procesu chorobowego, ale również obserwacje kliniczne wskazujące, że terapeutyczne zastosowanie rekombinowanego ludzkiego IFN- α może się przyczynić do wystąpienia objawów podobnych do toczenia, tzw. lupus like, które ustępują samoistnie po zaprzestaniu leczenia.

Jak się wydaje, podwyższone stężenie IFN- α u chorych na toczeń uwarunkowane jest czynnikami endogennymi, mającymi podłoże genetyczne. Potwierdzeniem tej tezy są istotnie statystycznie wyższe stężenia cytokiny obserwowane u 20% zdrowych członków rodzin chorych na toczeń. Co więcej, stężenie IFN- α zarówno u chorych, jak i zdrowych krewnych pierwszego stopnia jest najwyższe w wieku 20-35 lat i obniża się z wiekiem, podobnie jak częstość zachorowań na toczeń. Udział czynników środowiskowych wykluczają wyniki badań wskazujące na brak takich zależności u współmałżonków chorych na SLE.

Badania eksperymentalne wykazują, że estrogeny stymulują wytwarzanie cytokin przez komórki dendrytyczne, podczas gdy progesteron blokuje syntezę IFN- α . Te obserwacje korelują z wynikami badań wskazującymi na wysokie stężenia estrogenów i niskie progesteronu u chorych na toczeń. Badania prowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że estrogeny indukują wytwarzanie przeciwciał, a stosowanie u kobiet doustnych preparatów antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej nieznacznie zwiększa ryzyko wystąpienia choroby. Podobnie niskie stężenia testosteronu stwierdzane są częściej w grupie chorych na SLE i to zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Dane z piśmiennictwa wskazują jednak, że dominacja płci żeńskiej nie jest zależna jedynie od stężenia hormonów, ale w głównej mierze związana jest z czynnikami genetycznymi.

W artykule niezwykle ciekawie przedstawiony jest mechanizm wpływu receptora TLR7, którego gen kodujący zlokalizowany jest na chromosomie X, na tak charakterystyczne dla SLE zwiększone stężenie IFN- α .

Ponadto omówiony został patogenny aspekt zjawiska mikrochimeryzmu, którego znaczenie dotychczas podkreślano raczej w rozwoju twardziny układowej i miopatii zapalnych.

Autorzy szczegółowo omówili również aspekt genetyczny, będący istotą patogenezы choroby. W piśmiennictwie przeważa pogląd, że rozwój SLE związany jest z występowaniem pewnych układów genów. Obecność większej liczby genów sprzyjających warunkuje wyższe ryzyko rozwoju choroby. Aczkolwiek predyspozycja do rozwoju choroby związana jest z genami zlokalizowanymi w obrębie chromosomu X, to jednak monosomia występująca w zespole Turnera nie wpływa na zwiększenie ryzyka, natomiast w przypadku występowania nieskompensowanego drugiego chromosomu X (zespół Klinefeltera) częstość rośnie, mimo iż fenotypowo są to osoby płci męskiej. Stąd też wynika ważne przesłanie, że dwa chromosomy X zwiększają ryzyko wystąpienia toczenia układowego.

Różnice wynikające z odmienności płci mogą dotyczyć nie tylko czynników patogennych, ale również przebiegu choroby. Jak podkreśla wielu autorów, zajęcie procesem chorobowym nerek występuje istotnie częściej u mężczyzn i to niezależnie od analizowanej grupy wiekowej. Podobnie zaburzenia hematologiczne, do których należą: niedokrwistość hemolityczna, limfopenia czy trombocytopenia obserwowane są proporcjonalnie częściej u mężczyzn, natomiast objaw Raynauda, fotowrażliwość, zmiany w obrębie błon śluzowych, jak również limfadenopatia występują częściej u kobiet. Analizowano również statystyczne różnice częstości występowania wybranych parametrów laboratoryjnych. Przeciwciała dsDNA i Sm, będące markerem immunologicznym toczenia układowego, obecne były istotnie częściej w grupie mężczyzn. Podobnie przeciwciała antykardiolipinowe, kojarzące się z występowaniem zmian zakrzepowych w naczyniach, stwierdzane były częściej u mężczyzn.

Wielu autorów podkreśla, że chociaż mężczyźni chorują rzadziej, to jednak przebieg choroby jest poważniejszy a rokowanie gorsze. Potwierdzeniem tej tezy jest większa liczba hospitalizacji, dłuższy średni czas pobytu na oddziale, jak również krótszy okres przeżycia.

Chociaż intensywność badań naukowych prowadzonych w ostatnich latach jest wysoka i poznano już wiele czynników przyczynowych, to jednak do dziś nie mamy odpowiedzi na najważniejsze pytanie – jak zapobiegać rozwojowi tej modelowej choroby tkanki łącznej?