

Przemysław Kotyla

Katedra I Klinika Chorób Wewnętrznych Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

# Różnice w rozwoju autoimmunizacji u kobiet i mężczyzn

## Sex-related autoimmunity development

### STRESZCZENIE

Choroby autoimmunizacyjne stanowią grupę zróżnicowanych patogenetycznie i klinicznie jednostek chorobowych, u podłoża których leżą zaburzenia prawidłowej odpowiedzi odpornościowej. Znaczenie tych chorób ciągle rośnie, a autoimmunologiczne mechanizmy udaje się wykazać w większości chorób charakteryzowanych dotychczas jako idiopatyczne.

W przebiegu zjawisk autoimmunizacyjnych zauważa się wybitną różnicę częstości ich występowania w zależności od płci. Przyczynami tego zjawiska są różnice hormonalne, genetyczne (dwa chromosomy X), fakt przebycia ciąży oraz odmienny skład mikrobiomu pomiędzy kobietami i mężczyznami.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 3: 131–138

**Słowa kluczowe:** autoimmunizacja; płeć; mikrochimeryzm; chromosom X

### WSTĘP

Choroby autoimmunizacyjne to grupa heterogennych jednostek klinicznych, w patogenie których bierze się pod uwagę udział zjawisk spazowanej odporności, prowadzącej zwykle do rozwoju reakcji immunologicznej skierowanej przeciwko komórkom i tkankom organizmu gospodarza. W miarę postępu nauk podstawowych, takich jak genetyka czy immunologia, rozszerza się zakres chorób autoimmunologicznych, a znaczna grupa chorób o nieznanym lub idiopatycznym podłożu jest stopniowo włączana do grupy chorób autoimmunizacyjnych. Szacuje się obecnie, że choroby autoimmunizacyjne mogą stanowić nawet do 10% wszystkich chorób, a zjawiska immunologiczne są trzecią co do częstości przyczyną powodującą chorobę. Fenomenem zjawiska jest to, że z wyjątkiem nielicznych chorób, przytłaczająca większość jednostek chorobowych z autoagresji dotyczy kobiet (tab. 1). Wydaje się, że częstszy rozwój chorób autoimmunizacyjnych

jest spowodowany znacznie lepszą czynnością układu immunologicznego, który sprawniej zwalcza choroby infekcyjne i nowotworowe, co skutkuje istotnymi różnicami w średniej długości życia kobiet i mężczyzn. Wydaje się jednak prawdopodobne, że swoistą ceną za wyjątkowo sprawne działanie układu odpornościowego u kobiet jest zwiększona podatność na schorzenia z autoagresji.

### CHOROBY AUTOIMMUNIZACYJNE U KOBIECI

Układowe choroby tkanki łącznej, takie jak toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*), twardzina układowa (SSc, *systemic sclerosis/scleroderma*), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), autoimmunologiczne zapalenia tarczycy, miopatie zapalne, układowe zapalenia naczyń czy stwardnienie rozsiane to typowe przykłady chorób o autoimmunologicznym podłożu, w przebiegu których dostrzeżać się wyraźną przewagę występowania wśród kobiet (tab. 1). Różnorodność podłoża

#### Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med.  
Przemysław Jacek Kotyla  
Katedra i Klinika Chorób  
Wewnętrznych,  
Reumatologii i Immunologii  
Klinicznej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Złotowa 45/47  
40–635 Katowice  
e-mail: pjkotyla@onet.eu@gmail.com

**Tabela 1.** Częstość występowania chorób autoimmunizacyjnych w zależności od płci

Choroba	Wskaźnik kobiety: mężczyźni
<b>Przewaga kobiet</b>	
Choroba Addisona	12:1
Zespół antyfosfolipidowy	9:1
Autoimmunologiczna trombocytopenia	2:1
Celiakia	1,8–3,3:1
Choroba Leśniowskiego-Crohna	0,45–3:1
Zapalenie wątroby	7,5–8:1
Choroba Graves-Basedowa	3,5–7,2:1
Choroba Hashimoto	5,2–50:1
Mieszana choroba tkanki łącznej	8:1
Stwardnienie rozsiane	1,8–4,3:1
<i>Myasthenia gravis</i>	1,6–3:1
Niedokrwiłość megaloblastyczna	2:1
Zapalenie skórno-mięśniowe/ /wielomięśniowe	2:1
Pierwotna żółciowa marskość wątroby	7,8–10:1
Reumatoidalne zapalenie stawów	2,7–4:1
Twardzina układowa	3,8–11,8:1
Zespół Sjögrena	4–20:1
Toczeń rumieniowaty układowy	7,4–9:1
<b>Częściej mężczyźni</b>	
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	1:3
Immunologiczne zapalenie mięśnia sercowego	1:1,2
Zespół Guillain-Barre	0,45–0,9:1
Reaktywne zapalenie stawów	1:1,2

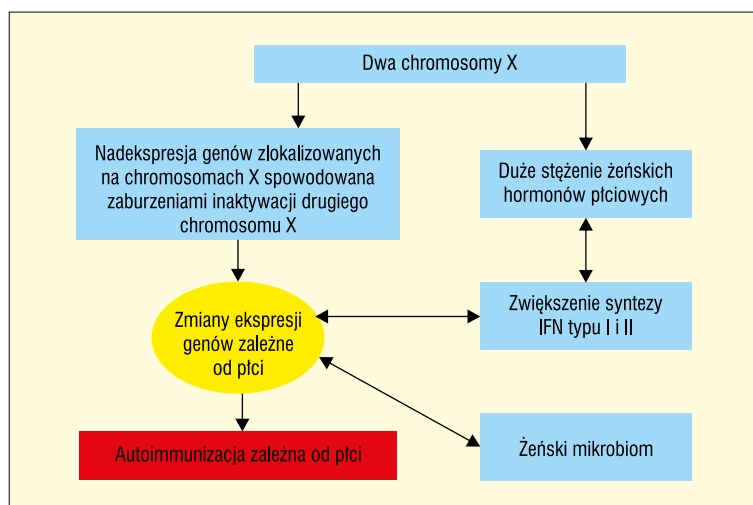
za patogenetycznego wymienionych chorób zwłaszcza z punktu widzenia immunologicznych mechanizmów doprowadzających do rozwoju choroby każe wykluczyć udział jednego uniwersalnego mechanizmu prowadzącego do rozwoju choroby z autoagresji w krańcowo różnych jednostkach klinicznych.

## CHROMOSOM X

Na poziomie genetycznym najbardziej oczywistą różnicą pomiędzy kobietami i mężczyznami jest obecność w genomie kobiety dwóch chromosomów X. Fakt ten ma znaczenie w defektach genetycznych genów zlokalizowanych na chromosomie, kiedy brak czy upośledzenie ekspresji jednego genu z chromosomu X może być z łatwością skompensowane przez prawidłowy zestaw genów z drugiego komplementarnego chromosomu X. W efekcie ciężkie choroby związane z defektami genów o ekspresji na chromosomie X przebiegają na poziomie fenotypowym u kobiet zupełnie bezobjawowo.

Fakt posiadania dwóch chromosomów niesie za sobą także inne ważne następstwa patofizjologiczne (ryc. 1).

Celem zachowania podobnej ekspresji genów u obu płci już we wczesnym okresie embrionalnym dochodzi do inaktywacji jednego z chromosomów. Proces ten ma charakter zupełnie przypadkowy, dlatego też nie można przewidzieć, który z chromosomów — matczyzny czy ojcowski — ulegnie dezaktywacji. Co więcej, zjawisko dezaktywacji chromosomu nie jest takie samo we wszystkich liniach komórkowych — stąd organizm kobiety stanowi mo-



**Rycina 1.** Znaczenie chromosomu X w rozwoju immunizacji u kobiet

zaikę komórek, w których jeden chromosom X pochodzi od ojca, a w innych komórkach dochodzi do zachowania ekspresji genów na chromosomie matczynym. U zdrowych kobiet wzajemne proporcje pomiędzy poszczególnymi liniami komórek wynoszą jak 50:50. Często jednak dochodzi do spazzonej dystrybucji, która osiąga wartość 20:80, a nawet większą [1]. Proces ten w większości zachodzi na zasadach przypadkowości chociaż w części przypadków udaje się wykazać mechanizmy preferujące selekcję jeden chromosomu na drugim.

Przemysłny mechanizm inaktywacji jednego chromosomu w praktyce jednak zawodzi. Badania z użyciem łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) wykazały, że aż 10–15% wszystkich genów zlokalizowanych na chromosomie X nie ulega dezaktywacji w ogóle, a dalsze 10% genów dezaktywowanych jest niepełnie. Oznacza to, że nawet jedna czwarta wszystkich genów chromosomu X nie podlega unieczynnieniu, w rezultacie w organizmie kobiety do 25% genów z chromosomu X zachowuje podwójną ekspresję.

## GENY CHROMOSOMU

Chromosom X jest nosicielem dla ponad 1000 genów (w odróżnieniu do ok. 100 genów zlokalizowanych na chromosomie Y). Znaczna część z tych genów to geny odpowiedzialne za prawidłowe działanie układu immunologicznego. Wśród produktów genów chromosomu X znajdujemy cząsteczki odpowiedzialne za stymulację, ligandy, czynniki transkrypcyjne biorące udział w zjawiskach tolerancji immunologicznej (FOXP3, *CD40L*, *CXCR*, *OGT*, *FOXP3*, *TLR7*, *TLR8*, *IL2RG*, *BTK*, and *IL9R*) [2].

Duplikacja tych genów powoduje z jednej strony lepszą odpowiedź immunologiczną, ale z drugiej, naraża kobiety na rozwój chorób autoimmunologicznych wynikających z nadmiernej odpowiedzi immunologicznej.

Niesymetryczną aktywację chromosomu X po raz pierwszy stwierdzono u chorych na twardzinę układową. Zjawisko to potwierdzono także u chorych na RZS, autoimmunologiczne choroby tarczycy (zarówno chorobę Gravesa-Basedowa, jak i Hashimoto). Co ciekawe wykluczono udział tego zjawiska w innych chorobach z autoagresji, takich jak pierwotny zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy, stwardnienie rozsiane, pierwotna żółciowa marskość wątroby [3].

Znaczenie zjawiska podwójnej ekspresji genów z chromosomu potwierdzono u chorych

z zaburzeniami liczebności chromosomu X — na przykład zespół Klinefeltera (47 XXY), czy u kobiet z potrójnym chromosomem X (47 XXX). Osoby 47 XXY charakteryzują się męskim fenotypem, jednakże z podobną częstością jak kobiety zapadają na choroby autoimmunologiczne takie jak zespół Sjögrena, choroba Addisona, cukrzyca, stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) i RZS [4]. Również zjawisko posiadania trzech chromosomów X (47XXX) wyodrębnienia wśród kobiet populację szczególnie narażoną na rozwój SLE i zespołu Sjögrena (4).

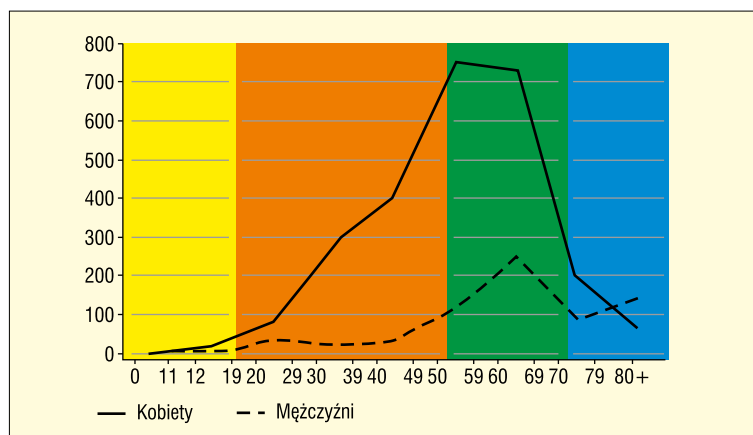
Wiele danych klinicznych potwierdza związek pomiędzy zmianami w chromosomach X a rozwojem chorób autoimmunizacyjnych. Najlepszym przykładem są dobrze zdefiniowane zespoły autoimmunizacyjne spowodowane defektami pojedynczych genów zlokalizowanych na chromosomie X, na przykład IPEX (immunodysregulacja, poliendokrynopatia, enteropatia, sprzężony z X), który jest wywołany przez mutację genu kodującego czynnik transkrypcyjny FOXP3. Znaczenie tych genów dla globalnej odporności potwierdzają dane z innych ciężkich zaburzeń odporności zwianych z chromosomem X, takich jak XSCID (ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X), spowodowany mutacją genu receptora dla IL-2, zespół hiper IgM wywołany defektem liganda dla CD40, czy zespół Wiskot-Aldrich, który wywołany jest mutacją genu *WAS* na chromosomie X [5].

## RÓŻNICE HORMONALNE

W przeszłości większość różnic w rozwoju autoimmunizacji starano się przypisywać różnicom hormonalnym pomiędzy kobietami i mężczyznami, co w praktyce sprowadza się do przeciwstawnego działania na układ odpornościowy estrogenów, progesteronów i prolaktyny z jednej strony, a ochronnego w działaniu dla rozwoju autoimmunizacji testosteronu.

Biorąc pod uwagę szczyt występowania chorób autoimmunizacyjnych u kobiet i mężczyzn obserwujemy wyraźną zależność występowania poszczególnych chorób autoimmunizacyjnych od wieku pacjentek, a w praktyce od okresu aktywności prokreacyjnej i przewagi działania estrogenów (ryc. 2). Próżno takiej zależności szukać u mężczyzn.

Różnice hormonalne pomiędzy organizmami mężczyzn i kobiet przekładają się na odmienne funkcjonowanie komórek im-



**Rycina 2.** Częstość występowania chorób autoimmunizacyjnych w zależności od płci i wieku. Wiek młodzieńczy — kolor żółty, Okres prokreacyjny — kolor brązowy, okres pomenopauzalny — kolor zielony, senium — kolor niebieski

munokompetentnych. W szczególności kobiety charakteryzują się silniejszą, bardziej zdecydowaną odpowiedzią immunologiczną, której podłożem są takie różnice, jak wyższy wskaźnik CD4:CD8, większa bezwzględna liczba limfocytów CD4 oraz większe stężenia krążących przeciwciał. Zmiany te są przyczyną takich zjawisk, jak zwiększona częstość odrzucania przeszczepów, ale też istotnie mniejsza częstość wznowy po leczeniu nowotworu. Znaczenie hormonów płciowych (estrogenów, progestagenów i androgenów) było i jest przedmiotem intensywnych badań u osób z chorobami autoimmunizacyjnymi. Zmiany hormonalne w sposób zdecydowany oddziałują na funkcjonowanie odpowiedzi immunologicznej zarówno wrodzonej, jak i nabytej. Z drugiej strony większa częstość występowania chorób tak zwanych Th2 zależnych może być przynajmniej częściowo tłumaczona większym wpływem estrogenów na dojrzewanie różnicowanie i polaryzację limfocytów T w kierunku odpowiedzi Th2 zależnej, skutkującej wtórnym pobudzeniem limfocytów B i syntezą przeciwciał, w tym patologicznych auto-przeciwciał. W przeciwieństwie do tego androgeny powodują zwiększenie odpowiedzi Th1 zależnej, co wiąże się bezpośrednio ze stymulującym wpływem męskich hormonów płciowych na dojrzewanie limfocytów Th1, czego wyrazem jest zwiększenie ekspresji molekuly CD8. Znaczenie trzeciego gracza, prolaktyny, na polu zależnej od płci autoimmunizacji jest wyjątkowe. Prolaktyna wykazuje zdolność aktywacji zarówno odpowiedzi Th1, jak i Th2, jak również pobudzania odpowiedzi typowo humoralnej. Dane te jednak należy interpretować z ostrożnością, jako że stan równowagi immunologicznej wyklucza jednoczasową i rów-

nie silną odpowiedź humoralną i komórkową, dane te należy raczej rozumieć jako stymulację obu ramion wykonawczych o aktywności uwarunkowanej wewnętrznym środowiskiem immunologicznym w danej chwili. Faktem jednak pozostaje to, że wszystkie komórki immunokompetentne (limfocyty T, limfocyty B komórki NK komórki NKT, makrofagi i monocyty) wykazują na swojej powierzchni wzmożoną ekspresję receptorów dla estrogenów, testosteronu i prolaktyny, co daje układowi hormonalnemu bezpośrednią możliwość regulacji podstawowych parametrów odpowiedzi immunologicznej podyktowanej wymogami danej chwili i danego środowiska [6–8].

Warto jednak wspomnieć, że w przebiegu niektórych chorób prolaktyna uważana jest za istotny czynnik patogenetyczny. A przykładem może być SLE, gdzie przeprowadza się próby blokowania działania prolaktyny za pomocą bromokryptyny. Naukową podstawą dla takiego postępowania jest fakt, że prolaktyna powoduje stymulację wydzielania interferonu gamma, ważnego czynnika w rozwoju nefropatii toczniowej [9–11]. Szacuje się, że nawet jedna trzecia kobiet chorych na toczeń ma hiperprolaktynemię o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej. Źródłem prolaktyny w organizmie kobiet chorych na SLE oprócz przysadki są także obwodowe komórki immunokompetentne, zwłaszcza monocyty [10, 12].

Znaczenie estrogenów w rozwoju tocznia postuluje się od bardzo dawna, obecnie zwiększenie zapadalności na toczeń przypisuje się co najmniej częściowo zwiększonej środowiskowej ekspozycji na estrogen, za przyczyną hormonalnej terapii zastępczej, antykoncepcji hormonalnej, czy też zwiększonej podaży fito- i mykostrogenów, zarówno w produktach spo-

żywych, jak i celowo w suplementach diety. W przebiegu SLE estrogeny wraz z prolaktyną wykazują efekt addycyjny, wzmagając wspólnie dojrzewanie autoreaktywnych limfocytów B i zwiększoną syntezę przeciwciał.

Rozwój SLE można tłumaczyć również dysproporcjami pomiędzy stężeniem androgenów i estrogenów, co wyjaśniałoby zwiększoną zapadalność na chorobę wśród kobiet. Co więcej, kobiety chore na SLE charakteryzują się generalnie mniejszym stężeniem androgenów niż ich zdrowe rówieśniczki [13]. Dowodem na poparcie protekcyjnego wpływu androgenów jest też obserwacja, że u mężczyzn chorych na choroby autoimmunizacyjne (w tym SLE) występuje zwiększone stężenie 16 hydroxy-estronu, a u znacznej części pacjentów stwierdza się objawy hypogonadyzmu [14]. Każda zmiana równowagi pomiędzy estrogenami i androgenami doprowadzająca do czynnościowej przewagi estrogenów wydaje się nasilać aktywność choroby. Osłabieniu ulega bowiem ochronne działanie androgenów hamujących między innymi syntezę przeciwciał wobec dsDNA. Koronnym przykładem takich zmian są przypadki rozwoju toczenia po zmianie płci z męskiej na żeńską [15].

Analiza hormonalna pacjentów z zespołem Sjögrena przynosi zaskakujące konkluzje. Chociaż zespół Sjögrena jest jedną z najczęściej występujących chorób autoimmunizacyjnych wśród kobiet, a proporcje w zachorowaniu między kobietami a mężczyznami wynoszą jak 9:1, ze szczytem zachorowań przypadających na 4. i 5. dekadę życia, znaczenie estrogenów wydaje się być wyraźnie mniejsze w SLE (pomimo wielu istotnych podobieństw patogenetycznych i zbieżnego niekiedy obrazu klinicznego) [16, 17]. Dane doświadczalne wskazują raczej nie na bezpośrednie niekorzystne działanie estrogenów, ale na ochronny wpływ androgenów, a zaburzenia syntezy tych ostatnich, doprowadzające do zachwiania proporcji estrogeny/androgeny, mogą być przyczyną wystąpienia choroby. Obserwacje te tłumaczą również bardzo niska częstość występowania zespołu Sjögrena u mężczyzn [18].

## REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

Znaczenie różnic hormonalnych daje się również zaobserwować u chorych na RZS.

Błona maziowa w stawach chorych na RZS produkuje znaczne ilości estrogenów, doprowadzając do zaburzenia równowagi androgeny/estrogeny w płynie stawowym. Nastę-

stwem tego jest stymulujący wpływ nadmiaru estrogenów na makrofagi i wzmoczenie aktywności proliferacyjnej fibroblastów [19, 20].

Przypuszcza się, że zwiększona aktywność zapalna w chorobie przypadająca na godziny poranne może być spowodowana cyklem uwalniania prolaktyny ze szczytem wydzielania odpowiadającym okresom największej dobowej aktywności choroby [21]. W kontekście wpływu estrogenów na zachorowanie na RZS zastawiające jest przesunięcie szczytu występowania RZS w stosunku do SLE wynoszące średnio 10–20 lat i przypadające na okres przed menopauzą, przy czym wcześniejsza menopauza wiąże się z łagodniejszym przebiegiem choroby [22]. Możliwym wytłumaczeniem tej pozornej rozbieżności jest hamujące działanie estrogenów na limfocyty T, makrofagi oraz zmniejszenie sekrecji czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) i IL-1. Równocześnie dochodzi do przyspieszenia dojrzewania limfocytów T regulatorowych, blokowanie osi RANK–RANKL poprzez zwiększenie syntezy osteoprotegeryny oraz zwiększenie tempa apoptozy osteoklastów [23]. Można jedynie spekulować, że w okresie poprzedzającym menopauzę dochodzi do stopniowego wyciszenia aktywności estrogenów i zaniku ich protekcyjnej czynności w tej konkretnej jednostce chorobowej. Obserwacje te nie tłumaczą jednak satysfakcjonująco i tak zwiększonej zapadalności na RZS pomiędzy kobietami i mężczyznami wynoszącej przynajmniej 4:1, związku androgenów z zapadalnością na RZS czy zwiększonej zapadalności na RZS wśród mężczyzn z obniżonym stężeniem androgenów [5].

## TWARDZINA UKŁADOWA

W patogenezie SSc od dawna podnosi się znaczenie zjawiska mikrochimeryzmu.

Nazwa ta obejmuje się zarówno proces przenikania podczas ciąży komórek płodu do krążenia matki (mikrochimeryzm płodowo-matczyny), jak i transfer komórek matki do krążenia płodu (mikrochimeryzm matczyno-płodowy). Przypuszcza się, że w rozwoju SSc znaczenie posiada zjawisko mikrochimeryzmu płodowo-matczynego [24–26]. Twardzina układowa dotyczy pacjentek w końcowym okresie wieku reprodukcyjnego i zaraz na początku menopauzy. Dlatego wydaje się prawdopodobne, że kliniczne następstwa mikrochimeryzmu pojawiają się wiele lat po ostatniej ciąży. W istocie w krwi matki można zidentyfikować komórki macierzyste płodu



wiele lat po przebytej ciąży. Podejrzanie wystąpienia mikrochimeryzmu należy zawsze brać pod uwagę w przypadkach wystąpienia powikłań ciąży.

Rola mikrochimeryzmu w rozwoju układowych chorób tkanki łącznej jest nadal przedmiotem dużych kontrowersji. Potencjalny mechanizm związany z wystąpieniem mikrochimeryzmu dotyczy głównie SSc i uzyskał zainteresowanie głównie z uwagi na podobieństwa pomiędzy Tu a reakcją przeszczepu przeciwko gospodarzowi (GvHD) [27, 28]. W założeniach patogenetycznych przyjmuje się, że komórki układu odpornościowego płodu (głównie komórki dendrytyczne oraz limfocyty) pod wpływem bliżej niezidentyfikowanego bodźca mogą zostać zaktywowane. Pod uwagę bierze się bodźce środowiskowe, zmiany proporcji cytokin, zaburzenia hormonalne czy zakażenia. Przypuszcza się, że pod wpływem wymienionych bodźców dochodzi do reaktywacji komórek płodu, które rozpoczynają reakcje GvHD.

## CIĄŻA

Od dawna pokutuje pogląd, że ciąża jest okresem swoistej immunosupresji, umożliwiającej płodowi prawidłowy rozwój i chroniący tkanki płodu (uznanego za tkanki allografta) przed uderzeniem układu immunologicznego matki. W rzeczywistości okres ciąży jest kluczowy z punktu widzenia przetrwania gatunku i ciąża stanowi okres szczególnego nadzoru w walce z patogenami. W porównaniu jednak z okresami poza ciążą w organizmie kobiety dochodzi do szeregu zmian i przesunięć w obrębie komórek immunokompetentnych i syntetyzowanych cytokin, które zmieniają, ale nie niszczą odpowiedzi immunologicznej, w taki sposób, aby zapewnić należyłą ochronę przeciwnieinfekcyjną matce i płodowi z jednej strony, a ochronę przed układem immunologicznym matki z drugiej.

Zjawiska immunologiczne towarzyszące ciąży nierozłącznie związane są z jej przebiegiem, w zależności od typu odpowiedzi komórkowej mogą powodować nasilenie objawów bądź wygaszanie, a nawet całkowitą remisję objawów w czasie ciąży. Istotną obserwacją jest też gwałtowne zaostrzenie aktywności choroby w okresie poporodowym. Najbardziej spektakularnym przykładem zróżnicowanego wpływu ciąży na aktywność układową choroby tkanki łącznej jest SLE i RZS. W przypadku RZS ciąża powoduje zmniejszenie aktywności choroby (czasami nawet remisję) z gwałtow-

nym zwiększeniem aktywności postpartum. W przeciwieństwie do tego, ciąża charakteryzuje się wyjątkowo niekorzystnym wpływem na przebieg SLE — powodując jego gwałtowne zaostrzenie, sprzyjając rozwojowi nefropatii toczniowej oraz rozwoju innych powikłań narządowych. Przyczyną tego zjawiska jest odmienny typ odpowiedzi immunologicznej. Z dużym uproszczeniem można rozważać RZS jako chorobę Th1 zależną z przewagą odpowiedzi komórkowej. W przeciwieństwie do tego SLE charakteryzuje się nadmiarem syntezy immunoglobulin i autoprzeciwciał, co pozwala scharakteryzować (w dużym uproszczeniu) chorobę jako Th2 zależną. W przebiegu ciąży dochodzi do szeregu zmian w odpowiedzi immunologicznej ze strony matki, której celem nadrzędnym jest ochrona płodu, ale z drugiej strony zwiększenie takiej odpowiedzi immunologicznej, która zapewniałaby ochronę zarówno matki, jak i płodu przed działaniem czynników infekcyjnych, zwłaszcza inwazją patogenów. Organizm ciężarnej wzmacnia więc odpowiedź humoralną, zwiększa produkcję przeciwciał. Równocześnie dochodzi do wzmożenia syntezy IL-4, IL-10, nasilenia ekspansji tolerogennych komórek dendrytycznych i zwiększenia udziału makrofagów o typie M2. Zmianom tym towarzyszy zahamowanie syntezy IL-12, IL-2, interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ , *interferon*  $\gamma$ ), TNF- $\alpha$ , zmniejszenie liczebności i aktywności makrofagów M1, komórek NK oraz limfocytów Th1 i Th17. Porównując zatem środowisko komórek immunokompetentnych oraz stężenie cytokin charakteryzujące poszczególne choroby, staje się oczywiste, że w chorobach Th1 zależnych (RZS) kierunek zmian doprowadza do korzystnego wyciszenia choroby, podczas gdy w chorobach Th2 zależnych prawidłowość ta jest przeciwna. Zjawiska te dotyczą także innych chorób autoimmunizacyjnych o wyraźnie zdefiniowanym profilu reakcji odpornościowej (tab. 2).

## PODSUMOWANIE

Różnice w aktywności układu immunologicznego preferujące silniejszą i bardziej sprawną reakcję układu odpornościowego wpisują się w powszechne rozumienie działania natury celem przedłużenia gatunku. W zgodzie z tym silniejsza odpowiedź immunologiczna powoduje, że kobiety sprawniej zwalczają zakażenia, a także nowotwory, co przyczynia się do wydłużenia życia w porównaniu z płcią męską. Swoistą ceną za to jest zwiększone ryzyko rozwoju chorób autoimmunizacyjnych (tab. 3).

**Tabela 2.** Porównanie wpływu ciąży i okresu menopauzy na przebieg chorób autoimmunizacyjnych

Choroby autoimmunizacyjne	Ciąża	Menopauza
Zapalenie tarczycy Hashimoto	Poprawia	Może wiązać się z przedwczesną menopauzą
Zespół Sjögrena	Zaostrzenia <i>post-partum</i>	Pogarsza
Toczeń rumieniowaty układowy	Pogarsza	Poprawia
Choroba Gravesa-Basedowa	Pogarsza	Może wiązać się z przedwczesną menopauzą
Twardzina układowa	Znikomy wpływ	Znikomy wpływ
Cukrzyca	Powikłania ciąży	Pogarsza
Reumatoidalne zapalenie stawów	Poprawia	Pogarsza
Stwardnienie rozsiane	Poprawia	Pogarsza
Miastenia	Zmiennie	Nie znany
Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC)	Więcej zaostrzeń	Znikomy efekt

**Tabela 3.** Różnice w rozwoju autoimmunizacji u kobiet i mężczyzn — fakty

Podsumowanie
<p>Kobiety są bardziej narażone na rozwój chorób autoimmunizacyjnych, co spowodowane jest współistnieniem kilku, zapewne nakładających się mechanizmów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wpływem żeńskich hormonów płciowych</li> <li>• Aktywnością genów zlokalizowanych na chromosomach X</li> <li>• Niesymetryczną inaktywacją chromosomów X</li> <li>• Mikrochimeryzmem maczyno-rodowym</li> <li>• Silniejszą odpowiedzią immunologiczną na patogeny za cenę większej predyspozycji do chorób autoimmunizacyjnych.</li> <li>• Odmiennym składem mikrobiomu</li> <li>• W czasie ciąży dochodzi do nasilenia aktywności chorób Th2-zależnych (np. TRU), podczas gdy choroby Th1-zależne (np. RZS) mogą wejść w fazę remisji</li> </ul>

## ABSTRACT

Autoimmune disorders represent the group of diseases of various clinical and pathophysiological background, caused by aberrant immune response. The role of these diseases still growing and autoimmune mechanism can be present in majority of diseases so far characterized as idiopathic. In the course

of autoimmune diseases sex-related incidence can be observed. The reasons for this are hormonal and genetical (two X chromosomes) differences, previous pregnancies, and various microbiome composition between males and females.

**Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 3: 131–138**

**Key words: autoimmunity; sex; microchimerism chromosome X**

1. Chagnon P, Provost S, Belisle C, et al. Age-associated skewing of X-inactivation ratios of blood cells in normal females: a candidate-gene analysis approach. *Exp Hematol.* 2005; 33(10): 1209–1214, doi: [10.1016/j.exphem.2005.06.023](https://doi.org/10.1016/j.exphem.2005.06.023), indexed in Pubmed: [16219543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16219543/).
2. Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10(8): 594–604, doi: [10.1038/nri2815](https://doi.org/10.1038/nri2815), indexed in Pubmed: [20651746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20651746/).
3. Selmi C, Gershwin ME. Sex and autoimmunity: proposed mechanisms of disease onset and severity. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15(6): 607–615, doi: [10.1080/1744666X.2019.1606714](https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1606714), indexed in Pubmed: [31033369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31033369/).
4. Invernizzi P, Miozzo M, Selmi C, et al. X chromosome monosomy: a common mechanism for autoimmune diseases. *J Immunol.* 2005; 175(1): 575–578, doi: [10.4049/jimmunol.175.1.575](https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.1.575), indexed in Pubmed: [15972694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15972694/).
5. 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(2-3): J109–J119, doi: [10.1016/j.jaut.2011.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.10.003), indexed in Pubmed: [22079680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22079680/).

**Piśmiennictwo**

6. Benagiano M, Bianchi P, D'Elios MM, et al. Autoimmune diseases: Role of steroid hormones. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 60: 24–34, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.03.001), indexed in Pubmed: [31047850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31047850/).
7. Bereshchenko O, Bruscoli S, Riccardi C. Glucocorticoids, Sex Hormones, and Immunity. *Front Immunol.* 2018; 9: 1332, doi: [10.3389/fimmu.2018.01332](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01332), indexed in Pubmed: [29946321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946321/).
8. Moulton VR. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 2018; 9: 2279, doi: [10.3389/fimmu.2018.02279](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02279), indexed in Pubmed: [30337927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337927/).
9. Kanda N, Watanabe S. Prolactin enhances interferon-gamma-induced production of CXC ligand 9 (CXCL9), CXCL10, and CXCL11 in human keratinocytes. *Endocrinology.* 2007; 148(5): 2317–2325, doi: [10.1210/en.2006-1639](https://doi.org/10.1210/en.2006-1639), indexed in Pubmed: [17255201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17255201/).
10. Jara LJ, Medina G, Saavedra MA, et al. Prolactin has a pathogenic role in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res.* 2017; 65(2): 512–523, doi: [10.1007/s12026-016-8891-x](https://doi.org/10.1007/s12026-016-8891-x), indexed in Pubmed: [28130617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28130617/).
11. Jara LJ, Vera-Lastra O, Miranda JM, et al. Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001; 10(10): 748–756, doi: [10.1191/096120301717164994](https://doi.org/10.1191/096120301717164994), indexed in Pubmed: [11721702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11721702/).
12. Joob B, Wiwanitkit V, Joob B, et al. Prolactin and systemic lupus erythematosus. *Immunol Res.* 2017; 65(4): 975, doi: [10.1007/s12026-017-8916-0](https://doi.org/10.1007/s12026-017-8916-0), indexed in Pubmed: [28324219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324219/).
13. Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, et al. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1987; 30(3): 241–248, doi: [10.1002/art.1780300301](https://doi.org/10.1002/art.1780300301), indexed in Pubmed: [3032210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3032210/).
14. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol.* 2016; 35(12): 2983–2987, doi: [10.1007/s10067-016-3330-x](https://doi.org/10.1007/s10067-016-3330-x), indexed in Pubmed: [27325124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325124/).
15. Chan KL, Mok CC. Development of systemic lupus erythematosus in a male-to-female transsexual: the role of sex hormones revisited. *Lupus.* 2013; 22(13): 1399–1402, doi: [10.1177/0961203313500550](https://doi.org/10.1177/0961203313500550), indexed in Pubmed: [23897544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23897544/).
16. Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol.* 2017; 182: 48–54, doi: [10.1016/j.clim.2017.04.005](https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.005), indexed in Pubmed: [28428095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28428095/).
17. Argyropoulou OD, Valentini E, Ferro F, et al. One year in review 2018: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36 Suppl 112(3): 14–26, indexed in Pubmed: [30156536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30156536/).
18. Bouma HR, Bootsma H, van Nimwegen JF, et al. Aging and Immunopathology in Primary Sjögren's Syndrome. *Curr Aging Sci.* 2015; 8(2): 202–213, doi: [10.2174/1874609808666150727112826](https://doi.org/10.2174/1874609808666150727112826), indexed in Pubmed: [26212053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26212053/).
19. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus.* 2004; 13(9): 635–638, doi: [10.1191/0961203304lu1094oa](https://doi.org/10.1191/0961203304lu1094oa), indexed in Pubmed: [15485092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15485092/).
20. Cutolo M, Villaggio B, Serio B, et al. Synovial fluid estrogens in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2004; 3(3): 193–198.
21. Tobon GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2010; 35(1): 10–14.
22. Mollard E, Pedro S, Chakravarty E, et al. The impact of menopause on functional status in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57(5): 798–802, doi: [10.1093/rheumatology/kex526](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex526), indexed in Pubmed: [29385538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29385538/).
23. Sammaritano LR. Menopause in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2012; 11(6-7): A430–A436, doi: [10.1016/j.autrev.2011.11.006](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.006), indexed in Pubmed: [22120060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22120060/).
24. Di Cristofaro J, Karlmark KR, Kanaan SB, et al. Soluble HLA-G Expression Inversely Correlates With Fetal Microchimerism Levels in Peripheral Blood From Women With Scleroderma. *Front Immunol.* 2018; 9: 1685, doi: [10.3389/fimmu.2018.01685](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01685), indexed in Pubmed: [30158921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158921/).
25. Lambert NC. Microchimerism in scleroderma: ten years later. *Rev Med Interne.* 2010; 31(7): 523–529, doi: [10.1016/j.revmed.2009.07.017](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2009.07.017), indexed in Pubmed: [20398976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20398976/).
26. Russo PAJ, Lester S, Roberts-Thomson PJ. Systemic sclerosis, birth order and parity. *Int J Rheum Dis.* 2014; 17(5): 557–561, doi: [10.1111/1756-185X.12225](https://doi.org/10.1111/1756-185X.12225), indexed in Pubmed: [24286627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286627/).
27. Orteu CH, Ong VH, Denton CP. Scleroderma mimics — Clinical features and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020; 34(1): 101489, doi: [10.1016/j.berh.2020.101489](https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101489), indexed in Pubmed: [32147386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147386/).
28. Barausse G, Caramaschi P, Scambi C, et al. Clinical, serologic and instrumental data of ten patients affected by sclerodermatous chronic graft versus host disease: similarities and differences in respect to systemic sclerosis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010; 23(1): 373–377, doi: [10.1177/039463201002300139](https://doi.org/10.1177/039463201002300139), indexed in Pubmed: [20378027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20378027/).