
Immunpatogenesen och genetiken vid lupus

JAANA PANELIUS OCH SARI KOSKENMIES

Diagnosen och klassificeringen av kutan lupus erythematosus (CLE) baserar sig på kliniska symtom i kombination med serologiska och immunohistologiska fynd. Patogenetiska mekanismer bakom den här autoimmuna sjukdomen behöver ytterligare klargöras även om det finns bevis för påverkan från omgivningsfaktorer samt cellulära processer så som apoptos, ineffektiv rening av immunkomplex och produktion av autoantikroppar. Identifieringen av generna bakom autoimmuna sjukdomar och SLE (systemisk lupus erythematosus) har utvecklats under de senaste åren tack vare kartläggningarna av hela genomet (GWA, genome-wide association). Medan kunskapen om den genetiska bakgrunden vid SLE har ökat, finns det bara några gener som man med säkerhet kan säga att de ökar risken för hudlupus. De senaste studierna har visat att de SLE-predisponerande generna IRF5, TYK2 och CTLA4 också är associerade till CLE. Nya resultat visar att ITGAM har ett starkare samband med diskoid lupus erythematosus än med SLE i finländska patienter. Exakt hur generna fungerar vid uppkomsten av hudlupus är fortfarande oklart.

Inledning

Gemensamt för autoimmuna sjukdomar är att kroppens immunförsvar vänder sig mot sina egna antigener. Prevalensen av autoimmuna sjukdomar i befolkningen är 4–5 procent (1). Trots att de autoimmuna sjukdomarna varierar kliniskt har de gemensamma predisponerande gener. En del predisponerande gener kan vara så kallade autoimmuna loci, som ökar individens benägenhet att insjukna i autoimmuna sjukdomar i allmänhet, medan andra predisponerande gener är mycket specifika för vissa sjukdomar. Som exempel på autoimmuna loci kan man nämna HLA-locus och t.ex. genen STAT4 (signal transducer and activator of transcription 4) i systemisk lupus erythematosus (SLE) och i reumatoid arthrit (2) och genen IBD5 (inflammatory bowel disease gene 5), där R620W-polymorfismen har rapporterats associera med SLE, typ 1-diabetes och reumatoid artrit (3). Ackumumeringen av SLE i vissa släkter uppvisar en polymorf genetisk bakgrund (4). Gener bakom autoimmuna sjukdomar och SLE har identifierats med hjälp av kopplingsanalyser (linkage studies) och kartläggningar (genetic mapping). De senaste åren har kartläggningarna av hela genomet (GWA, genome-wide association) lett in genforskningen i en ny era.

Gradering och dermatologiska symtom vid lupus

Lupus erythematosus (LE) är en polymorf kronisk autoimmun sjukdom med varierande klinisk bild: från lindrig diskoid lupus erythematosus (DLE) begränsad till huden till en allvarlig systemisk form (SLE) som angriper flera olika organ (Figur 1). UV-strålning aktiverar hudförändringar i lupus och aktiverar eventuellt också systemiska symtom av SLE. Ungefär 50 procent av patienter med olika former av lupus har polymorft ljusutslag (PLE) flera år innan lupusdebuten (5). Cirka 22 procent av

FÖRFATTARNA

Docent **Jaana Panelius** är specialistläkare på hudkliniken vid Hucs och ansvarar för behandlingen av patienter med bindvävsjukdomar. Hennes forskning har fokuserat på borrelios och lupus.

MD **Sari Koskenmies** är specialistläkare på hudkliniken vid Hucs och hon har främst forskat i genetiken vid lupus. Numera ingår hon också i teamet som opererar hudcancer på kliniken.



Figur 1. a) Polymorft ljusutslag på bröstkorgen. b) Plackformig, ärrbildande fläck av lupus erythematosus discoi-des (DLE) i ansiktet. c) Ringformigt utslag på överkroppen hos en patient med subakut kutan lupus erythemato-sus (SCLE) och d) Fjärilsutslag hos en patient med systemisk lupus erythematosus (SLE).

den nordiska befolkningen har PLE, men bara en liten del av dem insjuknar i lupus.

Den årliga incidensen för kutan lupus är 4,0/100 000 invånare (6). Den vanligaste formen är kronisk kutan lupus (CCLE) med kliniska symtom på DLE. Typiskt för denna form är begränsade rödskitande, fnasiga och ärrbildande plack på hudområden som utsatts för solljus, såsom ansikte, hårbotten, öron och armar. DLE kan utvecklas till SLE hos 5–10 procent av patienterna. Den andra formen av hudlupus är subakut kutan lupus (SCLE), som är en aning mer sällsynt. Vid SCLE spelar ljuskänslighet en stor roll och man ser icke-ärrbildande ring- eller plackformiga hudförändringar på överkroppen, förhöjda Ro/SSA- och La/SSB- antikroppar och lindriga systemiska symtom. Vid akut kutan lupus (ACLE) med kliniska symtom på SLE är det typiskt med fjärilsutslag i ansiktet och omfattande makulopapulära utslag; även diskoida plackformiga fläckar kan förekomma. Vid SLE kan det uppträda ledsymtom, nefrit, neurologiska symtom, vaskulit och förändringar i blodbilden samt fosfolipidantikroppar och låga komplementnivåer av C3, och i synnerhet av C4. DNA-antikroppar är karakteristiska för SLE. Immunhistologi av hudbiopsier uppvisar positiv fluorescens hos cirka 10–15 procent av DLE-patienter, cirka 50 procent av SCLE-patienter och cirka 90

procent av SLE-patienter. Den kvinnliga dominansen i hudlupus är 3:1, och dominansen är särskilt framträdande vid SLE, där ungefär 90 procent av patienterna är kvinnor.

Epidemiologiska resultat från finländska lupuspatienter visar att hematologiska och immunologiska fynd är viktigare än hudmanifestationer, när man delar in lupuspatienter i subtyper (7). Leukopeni, lymfopeni, artrit och kombination med Sjögrens syndrom ser man huvudsakligen i samband med SLE, medan ljuskänslighet är vanligast vid SCLE. Positiva ANA-fynd är förknippade med livedo reticularis, fjärilsutslag, disseminerade SLE-utslag och med annulär och psoriasiforma SCLE-utslag. Sm-dsDNA- och cardiolipinantikroppar har störst samband med fjärilsutslag, disseminerade SLE-utslag och munsår. Fjärilsutslag kan upptäckas hos 80 procent av SLE-patienterna. SLE bryter vanligen ut hos unga, fertila patienter under trettio år, medan DLE och SCLE oftare förekommer hos medelålders patienter i åldern 40–50 år.

Att undvika sol är en väsentlig förebyggande åtgärd vid lupus. Rökning ökar risken för DLE och patienterna bör motiveras att sluta röka. Vid alla former av lupus är hydroxyklorokin förstahandsvalet i behandlingen, ofta i det akuta stadiet kombinerat med peroral kortisonkur. Andra möjliga behandlingsformer är de immunsuppressiva substanserna metotrexat,

Tabell I.

Kriterier för SLE enligt a) American College of Rheumatology (ARC) 1997 och b) Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012.

a) ARC-kriterier

1. Fjärilsutslag
 2. Diskoid lupus
 3. Ljusutslag
 4. Munsår
 5. Ledinflammation
 6. Lungsäcks- eller hjärtsäcksinflammation
 7. Nefrit
 8. Neurologiska symtom (konvulsion eller psykos)
 9. Förändringar i blodbild (hemolytisk anemi, nedsatt antal leukocyter eller trombocyter)
 10. Immunologiska fynd (DNA- eller Sm-antikroppar, felaktigt positivt kardiopipin)
 11. Kärnantikroppar
- ≥ 4 villkor ska uppfyllas

b) SLICC-kriterier

Kliniska fynd och förändringar i blodbild

1. ACLE
2. CCLE
3. Munsår
4. Icke-ärrbildande alopecia
5. Ledinflammation
6. Lungsäcks- eller hjärtsäcksinflammation
7. Nefrit
8. Neurologiska symtom (konvulsion eller psykos m.fl.)
9. Hemolytisk anemi
10. Leukopeni eller lymfopeni
11. Trombocytopeni

Immunologiska fynd

1. Kärnantikroppar
 2. DNA-antikroppar
 3. Sm-antikroppar
 4. Fosfolipidantikroppar
 5. Nedsatt C3, C4 eller CH50
 6. Positivt resultat på Coombs direkta prov utan hemolytisk anemi
- ≥ 4 villkor ska uppfyllas, minst ett kliniskt och ett immunologiskt
Histologiskt verifierad lupus nefrit + positiva kärn- eller DNA-antikroppar

azatioprin och mykofenolat mofetil eller acitretin och även talidomid. I nödfall kan man också använda rituximab eller belimumab mot SLE. Lokalbehandling med kortisonsalvor eller takrolimus kan också sättas in för att effektivisera resultaten.

Diagnosen och klassificeringen av LE med hudsymtom baserar sig på kliniska symtom i kombination med serologiska fynd. Diagnos ställs utifrån minst 4/11 kriterier definierade av American College of Rheumatology (8). Nya kriterier lades fram 2012 (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC) (9), Tabell I.

Immunpatogenes vid lupus

Patogenesen vid SLE är komplex och komplicerad. Både det medfödda och det förvärvade immunförsvaret aktiveras. Det förekommer hyperaktivitet hos T- och B-cellerna, aktivering av interferon (INF)- α och okontrollerad uppkomst av autoantikroppar. Resultatet är en ansamling av immunkomplex i vävnader, inflammation och vävnadsskada (10). Ökad apoptos och minskad rening av immunkomplex förefaller vara betydelsefulla faktorer för uppkomsten av sjukdomen (2). Interferon regulatory factor 5 (IRF5) reglerar uttrycket av proinflammation

toriska cytokiner och typ 1-IFN, och det har antagits att det spelar en roll i patogenesen av SLE. Man har kunnat visa att monocytter hos SLE-patienter har förhöjd nivå av IRF5 (11). Dessutom producerar plasmacytoid dendritic-cellerna stora mängder typ 1-IFN (12). Den defekta B-celltoleransen leder till klonal expansion av B-celler och differentiering av autoreaktiva B-cellerna till patogena minnesceller och plasmaceller (13). Expansion av cirkulerande T-hjälparceller (TFH) har rapporterats med patienter med aktiv SLE (14). Hos individer med genetisk disponering för SLE kan exempelvis virusinfektioner, östrogen, vissa läkemedel och UV-ljus vara utlösande faktorer (15).

Förändringar i komplementsystemet spelar också en stor roll för patogenesen vid lupus. Fullständig avsaknad av komponenter i den klassiska komplementkaskaden (C1q, C1r, C1s, C4 eller C2) är en stark riskfaktor för SLE. Av de två isoformerna av C4 är särskilt brist på C4A ("null allele") förknippad med SLE. Individer med fullständig avsaknad av C1q har den högsta prevalensen för SLE och de drabbas också lätt av njurdysfunktion (16–17). Den klassiska komplementkaskaden har också betydelse för reningen av immunkomplex i vävnaderna. Därför har man antagit att brist på komplement kan leda till SLE på grund av minskad rening av komplexet antigen-antikropp och andra ansamlingar (även kromatin) och deras ackumulering i vävnaderna. Processen antas fungera som en "trigger" för inflammation, uppkomst av autoantigener och utveckling av autoimmunitet (18). Ökat antal apoptotiska celler leder till immuntolerans och patogena autoantikroppar.

Resultat av genundersökningar

Studier av predisponerande gener för SLE visar att sjukdomen har en mycket komplex ärftlig bakgrund (19–23). Komplicerade effekter av gen-gen eller gen-miljö kan också medverka till att man insjuknar i hud- eller systemlupus.

Tvillingstudier visar att konkordansen för SLE är 24–56 procent hos monozygotiska och 2–4 hos dizygotiska tvillingar. Det faktum att konkordansen hos monozygotiska tvillingar är under hundra procent stöder tanken att det för att insjukna i SLE också krävs något annat än bara genetisk predisposition (någon yttre utlösande faktor). Å andra sidan visar den stora skillnaden i konkordansen mellan mono- och dizygotiska tvillingar att det krävs flera olika gener för att SLE ska utvecklas (4, 24). Dessa gener fungerar sannolikt på ett bestämt hierarkiskt sätt och samverkar samtidigt med varan-

dra. Hur och på vilket sätt de "kommunicerar" med varandra definierar sjukdomens fenotyp i individen. Också genernas penetrans inverkar på fenotypen. Med genens penetrans avses den frekvens med vilken en gen ger upphov till en fenotyp. Om ett symptom orsakat av en gen manifesteras på samma sätt hos alla representanter av samma genotyp, talar man om fullständig penetrans. Om penetransen är ofullständig, som vid lupus, är det möjligt att personen har gener som predisponerar för lupus, men att han eller hon aldrig får sjukdomen på grund av den ned-satta penetransen hos generna eller på grund av återstående yttre, aktiverande faktorer.

Det finns bara några gener som man med säkerhet kan säga ökar risken för hudlupus, även om GWA-forskningen har ökat kunskapen om den genetiska bakgrunden till SLE. I dag känner man till över 30 gener, som har samband med sjukdomen (25). Flera andra genloci har upptäckts, liksom även integrin alpha M (ITGAM), IRF5 och STAT4 m.fl. (25). Vi vet att vissa gener som predisponerar för SLE också ökar risken för hudlupus inom det finländska patientmaterialet. En studie av 177 DLE-, 42 SCLE- och 91 SLE-patienter samt 356 friska kontroller visar att ITGAM-genen har starkare samband med DLE än med SLE. Sambandet finns också hos Ro/SSA-positiva patienter och patienter med Sjögrens syndrom (26). Också IRF5- och tyrosine kinase 2 (TYK2)-generna, som hör till IFN typ 1-regleringssystemet, ökar risken för hudlupus (27). Man har också sett en statistiskt signifikant interaktion mellan de här två generna och SLE (28). Färska studier visar att genen MAMDC1 (MAM domain containing glycosylphosphatidylinositol anchor 2) som är lokaliserad till 14q-locus och predisponerar för SLE produceras i olika vävnader och att produktionen ökar av proinflammatoriska cytokiner (29). Järvinen et al. (30) har nyligen visat att B-cellsreceptorernas bana och IFN-signaleringsen spelar en roll för patogenesen vid SLE.

Slutord

Resultaten från en rad studier har ökat vår kunskap om den genetiska bakgrunden till lupus. De visar också att olika former av lupus åtminstone delvis har en gemensam genetisk bas. Hur generna fungerar vid uppkomsten av hudlupus är än så länge oklart. För framtiden vore det viktigt att förstå hur de immunologiska responserna hänger ihop med genetiska faktorer. Det kommer ständigt till nya forskningsmetoder. Förhoppningsvis hjälper de oss

att förstå uppkomstmekanismerna bakom lupus och därigenom att förbättra diagnostiken och behandlingen av sjukdomen.

Jaana Panelius

Hud- och allergisjukhuset

Hucs

Kliniken för hud-, allergi- och könssjukdomar

Mejlansvägen 2

00250 Helsingfors

jaana.panelius@hus.fi

Jaana Panelius: Inga bindningar.

Sari Koskenmies: Inga bindningar.

Referenser

1. Vyse TJ, Todd JA. Genetic analysis of autoimmune disease. *Cell* 1996;85:311–318.
2. Rhodes B, Vyse TJ. The genetics of SLE: an update in the light of genome-wide association studies. *Rheumatology* 2008;47:1603–11.
3. Kryogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA, Lee A, Selby S, Carlton VE et al. Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. *Am J Hum Genet* 2004;75:504–507.
4. Grennan DM, Parfitt A, Manolios N, Huang Q, Hyland V, Dunkley H et al. Family and twin studies in systemic lupus erythematosus. *Dis Markers* 1997;13:93–98.
5. Nyberg F, Hasan T, Puska P, Stephansson E, Häkkinen M, Ranki A et al. Occurrence of polymorphous light eruption in lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1997;136:217–221.
6. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol* 2011;164:1335–41.
7. Koskenmies S, Järvinen TM, Onkamo P, Panelius J, Tuovinen U, Hasan T et al. Clinical and laboratory characteristics of Finnish lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations. *Lupus* 2008;17:337–347.
8. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
9. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677–88.
10. Hahn BH. An overview of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds.) *Duboi's lupus erythematosus*. Lea and Febinger, Philadelphia: 1993;67–70.
11. Stone RC, Feng D, Deng J, Sukhwinder S, Yang L, Fitzgerald-Bocarsly P et al. Interferon regulatory factor 5 activation in monocytes of systemic lupus erythematosus patients is triggered by circulating autoantigens independent of type I interferons. *Arthritis Rheum* 2012; 64:788–798.
12. Rönnholm L, Alm GV. The natural interferon- α producing cells in systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol* 2002; 63:1181–93.
13. Cappione A 3rd, Anolik JH, Pugh-Bernard A, Barnard J, Dutcher P, Silverman G et al. Germinal center exclusion of autoreactive B cells is defective in human systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2005; 115:3205–16.
14. Simpson N, Gatenby PA, Wilson A, Malik S, Fulcher DA, Tangye SG et al. Expansion of circulating T cells resembling follicular helper T cells is a fixed phenotype that identifies a subset of severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 234–244.
15. Wandstrat A, Wakeland E. The genetics of complex autoimmune diseases: non MHC susceptibility genes. *Nature Immunology* 2001;9:802–809.
16. Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petry F et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet* 1998;19:56–59.
17. Navratil JS, Korb LC, Ahearn JM. Systemic lupus erythematosus and complement deficiency: clues to a novel role for the classical complement pathway in the maintenance of immune tolerance. *Immunopharmacol* 1999;42:47–52.
18. Manderson AP, Botto M, Walport MJ. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol* 2004; 22:431–456.
19. Gaffney PM, Gernans GM, Shark KB, Ortman WA, Selby SA, Malmgren ML et al. A genome-wide search for susceptibility genes in human systemic lupus erythematosus sib-pair families. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14875–79.
20. Shai R, Quismorio FP Jr, Li L, Kwon OJ, Morrison J, Wallace DJ et al. Genome-wide screen for systemic lupus erythematosus susceptibility genes in multiplex families. *Hum Mol Genet* 1999;8:639–44.
21. Lindqvist AK, Steinsson K, Johanneson B, Kristjánsdóttir H, Arnasson A, Gröndal G et al. A susceptibility locus for human systemic lupus erythematosus (hSLE1) on chromosome 2q. *J Autoimmun* 2000;14:169–178.
22. Kelly JA, Moser KL, Harley JB. The genetics of systemic lupus erythematosus: putting the pieces together. *Genes Immun* 2002;3(Suppl 1):71–85.
23. Tiffin N, Adeyemo A, Okpechi I. A diverse array of genetic factors contribute to the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:2.
24. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:311–318.
25. Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009;10:373–379.
26. Järvinen TM, Hellquist A, Koskenmies S, Einarsdóttir E, Panelius J, Hasan T et al. Polymorphisms of the ITGAM gene confer higher risk for discoid than systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2010; 5:e14212.
27. Järvinen T, Hellquist A, Koskenmies S, Einarsdóttir E, Koskinen L, Jeskanen L et al. Tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 are associated with discoid and subacute cutaneous lupus erythematosus. *Exp Dermatol* 2010;19:125–131.
28. Hellquist A, Järvinen TM, Koskenmies S, Zucchelli M, Berglund L, Panelius J et al. Evidence for genetic interaction between the TYK2 and IRF5 genes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:1631–38.
29. Hellquist A, Zucchelli M, Lindgren CM, Saarialho-Kere U, Järvinen TM, Koskenmies S et al. Identification of MAMDC1 as a candidate susceptibility gene for systemic lupus erythematosus (SLE). Published online. *PLoSOne* 2009;4:e8037.
30. Järvinen TM, Hellquist A, Zucchelli M, Koskenmies S, Panelius J, Hasan T et al. Replication of GWAS-identified systemic lupus erythematosus susceptibility genes affirms B-cell receptor pathway signalling and strengthens the role of IRF5 in disease susceptibility in a Northern European population. *Rheumatology* 2012;51:87–92.

Summary

The immunopatogenetics and genetics of lupus

The pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus (CLE) is obscure, although environmental triggers are suggested and cellular processes such as inefficient clearing of apoptotic DNA fragments and generation of autoantibodies. Genes causing susceptibility to autoimmunity and SLE (systemic LE) have been identified by genome-wide association (GWA) studies. The genetic background of SLE has been studied, but studies on CLE genetics are missing. The verified SLE risk genes IRF5 and TYK2 associate with CLE. CTLA4, a SLE-susceptibility gene, increases risk for discoid lupus erythematosus (DLE). ITGAM is more strongly associated with DLE than with SLE in Finnish patients.