



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Hur är östrogen kopplat till systemisk lupus erythematosus (SLE)?

Hanna Löfgren

---

Independent Project in Biology  
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2015  
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

## Sammandrag

Immunitet uttrycks olika hos män och kvinnor, och både förekomst och uttryck av de flesta autoimmuna sjukdomar är således olika mellan könen. Detta gör att kvinnor och män reagerar olika på vaccination och infektion samt att förekomsten av autoimmuna sjukdomar skiljer sig åt dem emellan. Systemisk lupus erythematosus (SLE) är en autoimmun sjukdom där nio av tio patienter är kvinnor. På grund av denna stora könsskillnad är det rimligt att anta att könshormonerna eller könskromosomerna är inblandade i dimorfismen. Det har visats att östrogen och andra könshormoner är viktiga komponenter i sjukdomens förekomst och utveckling, samtidigt som X-länkade gener också bidrar till risk för sjukdom. Östrogen påverkar interferon 1-responsen, ökar mängd autoantikroppar och anti-dsDNA-autoantikroppar samt stimulerar prolaktinsyntes. Dessutom verkar östrogen initierande på  $T_H2$ -cellrespons samtidigt som det verkar hämmande på  $T_H1$ -cellrespons. Prolaktin misstänks i sig ha en sjukdomsstimulerande roll via östrogenreceptorer. Progesteron och testosteron är antagonister och antas motverka östrogenets skadliga effekter. Testosteron verkar exempelvis hämma bildandet av IgG anti-dsDNA-autoantikroppar. Östrogenets egentliga roll i sjukdomsutveckling är omtvistad, även om dess mekanismer i immunförsvaret börjar bli mer kartlagda. Klart är att östrogen varierar med menstruation, graviditet och klimakteriet, och att dessa perioder således påverkar allvaret hos sjukdomen. Eftersom det finns vissa oklarheter kan det vara av vikt att ha viss aktsamhet vid användning av östrogeninnehållande p-piller för kvinnor med SLE.

## Inledning

Immunförsvarets respons skiljer sig åt mellan kvinnor och män. Denna skillnad gör det rimligt att anta att könshormoner eller könskromosomer medverkar i immunsystemets mekanismer. Faktum är att östrogen, progesteron och testosteron utöver reglering av reproduktion även fungerar i immunförsvaret, tillsammans med icke-hormonella faktorer som gener på X- och Y-kromosomer. Jämfört med män utövar kvinnors immunförsvaret mer cellulär och humoral (antikroppsmedierad) respons. Denna könsdimorfism medför skillnader i vaccination mot virus, infektionssjukdomars utveckling och utbredning av autoimmuna sjukdomar. Kvinnans ålder och reproduktionscykel påverkar också immunförsvarets respons eftersom hormonerna varierar med pubertet, graviditet, menstruation och klimakteriet, vilket kan reglera hur aggressivt sjukdomen uttrycks. Östrogen har påvisats öka bildandet av antikroppar (och autoantikroppar) medan testosteron verkar minska produktionen. På så sätt ökar risken för bildandet av autoantikroppar hos kvinnor, och risken för autoimmuna sjukdomar blir därmed högre (Bouman *et al.* 2005).

I västvärlden är ungefär 5 % drabbade av autoimmuna sjukdomar, varav mer än 80 % är kvinnor (Whitacre 2001). Autoimmuna sjukdomar kan vara systemiska, och därmed drabba hela kroppen, eller drabba specifika organ eller system såsom mag- och tarmsystemet, levern, endokrina systemet eller neurologiska eller reumatologiska system. De tydligaste könsskillnaderna visas i de autoimmuna sjukdomarna Sjögrens syndrom, systemisk skleros, autoimmun sköldkörtelsjukdom och SLE (systemisk lupus erythematosus), där över 80 % av de drabbade är kvinnor. Sjukdomar som diabetes typ 1, Crohns sjukdom och psoriasis är ungefär lika vanliga bland båda könen. Det är inte bara förekomsten av sjukdomar som skiljer sig åt mellan kvinnor och män, utan sjukdomarnas uttryck är också olika för könen (Whitacre 2001). Den kroniskt inflammatoriska sjukdomen SLE är en av alla autoimmuna sjukdomar där könsskillnaden är som störst, med ett förhållande på 9:1. Hos barn ligger förhållandet på 4:1 där fler flickor än pojkar drabbas. Sjukdomens utbredning är dessutom större bland icke-européer (Amur *et al.* 2011).

Centralt för SLE är att sjukdomen leder till ökad produktion av antikroppar som attackerar kroppsegen vävnad som egentligen är frisk, istället för främmande bakterier och virus. SLE är väldigt svårt att diagnostisera eftersom sjukdomen är systemisk och alla organ därmed kan drabbas. Symtomen varierar således från patient till patient. Ett karaktäristiskt symtom är ett särskilt hudutslag på kinder och näsa som kallas fjärilsutslag efter dess fjärilslika form (Figur 1). Andra typiska symtom är ledvärk, ledinflammation (artrit) och njurproblem (Ryan & McLemore 2006). Sjukdomen har fått sitt namn efter det klassiska fjärilsutslaget – lupus erythematosus betyder ”rött vargbett” – men alla patienter med SLE utvecklar inte utslaget. Enorm trötthet, huvudvärk, överkänslighet mot solljus, håravfall och anemi är andra symtom för sjukdomen. Högt blodtryck är också vanligt förekommande, vilket i sin tur bidrar till en ökad risk för hjärt- och kärlsjukdomar. Idag är kardiovaskulära sjukdomar den vanligaste dödsorsaken bland patienter med SLE (Gilbert *et al.* 2014).



Figur 1: Teckning av det för SLE-patienter klassiska fjärilsutslaget (NIH 2015).

SLE drabbar, liksom andra autoimmuna sjukdomar, främst kvinnor i fertil ålder eftersom sjukdomen delvis är reglerad av östrogenhalter. Det är även en ålder där kvinnor vanligtvis är relativt skyddade mot hjärt- och kärlsjukdomar. Förekomsten av kardiovaskulära sjukdomar i ung ålder är dock betydligt högre bland kvinnor med SLE, med en risk att drabbas som är över 50 gånger större än i normalfall (Manzi *et al.* 1997).

Det finns inget botemedel mot SLE, men det finns tillgång till immunsuppressiv terapi som drastiskt förminskar dödlighet hos patienter på kort sikt, där akut inflammation annars kan vara dödligt. På längre sikt är det just hjärt- och kärlsjukdomar som i huvudsak ligger bakom dödligheten (Ryan & McLemore 2006). Tack vare denna immunsuppressiva terapi har den väntade livslängden ökat och faran med kardiovaskulära sjukdomar ligger nu för tiden snarare i fokus (Manzi *et al.* 1997).

Det som starkast karaktäriserar SLE ur ett immunologiskt perspektiv är försvagningen av det medfödda och det förvärvade immunförsvaret. Detta leder till ökad mängd autoantikroppar, njursjukdomar, överaktiverade B- och T-celler samt ökad systemisk inflammation i diverse organ (Khan *et al.* 2015). Vid utveckling av sjukdomen sker en komplicerad immunologisk process där funktionen hos T- och B-lymfocyter försämras och autoantikroppar som attackerar cellulärt material, i huvudsak nukleoproteinpartiklar, bildas. Östrogenet i sig medför en ökning av anti-dsDNA-autoantikroppar som attackerar dubbelsträngat DNA. Hög nivå av dessa autoantikroppar används ofta som diagnosställare då det är karaktäristiskt för patienter med SLE (Khan *et al.* 2015). Dysreglering av cytokiner är också en karaktär för sjukdomen och östrogen är således även inblandat i cytokinproduktionen (Kassi & Moutsatsou 2010). Dessutom uppvisar både kvinnliga och manliga patienter med SLE högre nivåer östrogen tillsammans med lägre nivåer androgener, vilket särskilt visar på hormonernas roll i sjukdomsförekomst (Amur *et al.* 2011).

I den här översiktsartikeln vill jag undersöka hur östrogen och andra könshormoner påverkar SLE, och därmed närmare förstå varför det i huvudsak är kvinnor som drabbas av sjukdomen. Det är viktigt att studera sambandet mellan immunologi och reproduktion eftersom immunförsvarets respons kan påverka reproduktionsförmågan, samtidigt som immunförsvarets respons i sig är beroende av reproduktionssystemet. Ökad förståelse för könsdimorfism inom immunologin kan bidra med vidare insikt i hur autoimmuna sjukdomar fungerar. Enligt sed läggs det mindre resurser på forskning inom sjukdomar som främst drabbar kvinnor, vilket bidrar till min vilja att studera ämnet.

## Icke-hormonella faktorer bakom SLE

Generellt ses SLE som en delvis ärftlig sjukdom, eftersom det krävs mer än ärftliga komponenter för att sjukdomen ska utlösas. Det finns en signifikant skillnad mellan enäggs- och tvåäggstvillingar, där risken att den ena enäggstvillingen ska utveckla SLE ligger på 24 – 57 % om den andra tvillingen är sjuk. För tvåäggstvillingar ligger den risken på 2 – 5 %. Det framgår däremot inte i studien om det gäller för tvillingpar av båda könen (Amur *et al.* 2011). Ifall en nära släkting (syskon, förälder eller barn) insjuknar i SLE löper personen i fråga ungefär en åtta- till niofaldig risk att själv utveckla sjukdomen. Detta pekar på en ärftlig grund för SLE. Koppling mellan SLE och genetisk polymorfism har hittats för en rad gener, exempelvis mellan SLE och genetiska markörer för den konstanta regionen på alfakedjan av T-cellsreceptorer (Tebib *et al.* 1990). Det är fastställt sedan 70-talet att HLA-antigenen (human leucocyte antigen) spelar en viktig roll i utvecklingen av SLE (Tabell 1). HLA är den mänskliga varianten av MHC och ansvarar för att presentera antigener på cellytan hos alla celler. HLA-antigenen nedärvs på kromosom 6 och är en komponent i många immunologiska sjukdomar, däribland SLE.

Idag är det klart att proteiner i komplementsystemet har en skyddande roll mot utvecklingen av SLE. Det upptäcktes när lägre nivåer av dessa proteiner påträffades hos SLE-patienter jämfört med friska individer. En nedärvd homozygot brist på något av proteinerna inblandat i komplementsystemet visades starkt kopplat till förekomst av SLE. Bristen på de proteinerna leder i sin tur till förhöjda nivåer av immunogeniska autoantigener. Upptag och felaktigt presenterande av dessa autoantigener leder till förhöjda nivåer autoantikroppar, som tidigare nämnts är karaktäristiskt för SLE (Manderson *et al.* 2004).

Brist på två av proteinerna i komplementsystemet är associerat med en särskilt förhöjd risk för utvecklingen av SLE – nämligen C1q (complement component 1, subcomponent q) och C1r/C1s (complement component 1r och complement component 1s, kända för att samverka

med varandra) (Tabell 1). Individer med brist på C1r/C1s och C1q löper en 90 % risk att utveckla en SLE-liknande sjukdom. Brist på C4d (complement component 4d) innebär en något lägre risk, och risken vid brist på komponent C2d (complement component 2d) är mycket lägre. Individer med brist på C2d löper en 10 – 20 % risk för utvecklande av SLE. Vid brist på proteinerna C4, C1q och C1r/C1s skiljer sig inte förekomsten av SLE mellan könen, och i dessa fall utbryter ofta sjukdomen i ung ålder. Vid brist på C2d uppvisas däremot den klassiska könsdimorfismen hos SLE där majoriteten är kvinnor, och sjukdomen bryter i detta fall ut senare i livet (Sestak *et al.* 2011).

Tabell 1: Icke-hormonella faktorer bakom SLE (Sestak *et al.* 2011).

Faktor	Orsak	Könsdimorf
HLA-antigen	Genetisk polymorfism	Nej
C1q	Homozygot brist	Nej
C1r/C1s	Homozygot brist	Nej
C4d	Homozygot brist	Nej
C2d	Homozygot brist	Ja

## Könsdimorfism i immunförsvaret

Det är, som tidigare nämnts, välkänt att autoimmuna sjukdomar drabbar kvinnor i högre utsträckning än män. Att enbart förklara detta med de klassiska skillnaderna i könshormoner och könskromosomer har visats vara ett förlegat synsätt, då fler faktorer spelar in och samverkar med varandra. Dessa faktorer är (utöver könshormoner) ålder, gener länkade till X-kromosomen, epigenetik, fysiologi, vilken del av menstruationscykeln en kvinna befinner sig i, miljö, tystade gener (genomisk imprinting) och många fler (Khan *et al.* 2015).

Att sjukdomar både förekommer och ter sig olika hos män och kvinnor bottnar i den immunologiska könsdimorfismen. Idag är det klart att både det medfödda och det förvärvade immunförsvaret skiljer sig mellan könen, vilket påverkar responsen på vaccin och infektion. Kvinnor anses i vissa avseenden av immunförsvaret reagera kraftigare än män, men de ökade responsmekanismerna medför även en större risk för autoimmuna sjukdomar. Generellt sett har kvinnor högre humoralt och cellbaserat immunförsvaret, och bildar därför mer antikroppar och därmed autoantikroppar. Män har således lägre nivåer av immunoglobulin och antikroppar (Klein *et al.* 2014). Den starkare responsen på virus, inflammation och vaccin samt det ökade cellulära immunförsvaret hos kvinnor kan förklara den ökade sjukdomsgraden. Exempelvis utvecklar kvinnor fler antikroppar än män efter vaccinering (Klein *et al.* 2014).

Kvinnor reagerar dessutom med en ökad T<sub>H</sub>2-cellsrespons (T-hjälparcell typ 2) medan män reagerar med en ökad T<sub>H</sub>1-cellrespons (T-hjälparcell typ 1) (Fairweather *et al.* 2008). T<sub>H</sub>-celler ansvarar för att bilda cytokiner som är viktiga komponenter i hela immunförsvaret, i synnerhet det cellmedierade. De cytokiner som bildas av T<sub>H</sub>-cellerna är antingen proinflammatoriska eller antiinflammatoriska. Ökad T<sub>H</sub>1-cellrespons som är typisk för män leder till ökad proinflammatorisk respons. Denna ansvarar i sig för att eliminera intracellulära patogener, exempelvis genom produktion av interferon- $\gamma$ . Ökad T<sub>H</sub>2-cellsrespons som är typisk för kvinnor leder istället till aktivering av humoral cytokiner såsom interleukin 4 (IL-4) och interleukin 10 (IL-10). Dessa är istället antiinflammatoriska och leder till ökad antikroppsproduktion. För hög T<sub>H</sub>2-cellsrespons bidrar bland annat till autoreaktiva B-celler. För hög T<sub>H</sub>1-cellrespons kan leda till vävnadsskador, och T<sub>H</sub>2-cellsresponsen bidrar därför med mekanismer som motverkar detta. En balans mellan T<sub>H</sub>1- och T<sub>H</sub>2-cellrespons är således optimalt för immunförsvaret (Gilbert & Ryan 2014).

Just patienter med SLE uppvisar vanligtvis förhöjda nivåer av proinflammatoriska cytokiner, vilket tyder på att förstärkt respons från det medfödda immunförsvaret kan bidra till utvecklingen av sjukdomen (Jiang & Gilkeson 2014).

Autoimmuna sjukdomar som främst drabbar män uppkommer oftast före 50-årsåldern. De mansdominerande sjukdomarna innefattar akut inflammation och  $T_H1$ -cellrespons. De kvinnodominerande sjukdomar som uppkommer före 50-årsåldern som ger upphov till akut inflammation, såsom SLE, är istället antikroppsmedierade. De autoimmuna sjukdomar som uppkommer hos kvinnor över 50-årsåldern uppkommer oftast på grund av att kronisk  $T_H2$ -cellsmedierad fibros och mängd autoantikroppar ökat (Fairweather *et al.* 2008).

### **X-kromosomens roll i SLE**

Kvinnor bär på två X-kromosomer från vardera föräldern, vilket leder till att en X-kromosom inaktiveras under utvecklingen av embryot. Vissa X-länkade genfrekvenser är kända för att undkomma denna inaktivering, och som resultat uttrycks båda alleler på X-kromosomerna till skillnad från X-kromosomen hos män där endast en allel finns. Det är möjligt att felaktigheter vid inaktiveringen av ena X-kromosomen bidrar till immunologiska förändringar och är en bakomliggande faktor till den höga graden autoimmuna sjukdomar hos kvinnor (Jiang & Gilkeson 2014). Autosomala gener som är relaterade till immunförsvaret varierar också i uttryck i olika vävnader för män och kvinnor. Dessa regleras epigenetiskt tillsammans med X-länkade gener, och förmodligen påverkar båda två könsdimorfismen i immunitet hos kvinnor och män (Khan *et al.* 2015).

Eftersom X-länkade gener misstänks spela en roll i förekomsten av SLE är det även av intresse att undersöka om polyploiditet kan påverka risken att utveckla sjukdomen. En studie från 2008 visade en koppling mellan Klinefelters syndrom (47, XXY) och förekomst av SLE. Associeringen mellan Klinefelters syndrom och SLE bottnar i det faktum att båda sjukdomarna ofta förekommer hos samma patient samt att liknande nivåer könshormoner hittas hos män med Klinefelters syndrom och hos kvinnor. Denna studie är dessutom den första att visa en association mellan Klinefelters syndrom och en kvinnodominerande autoimmun sjukdom (Scofield *et al.* 2008).

Risken att utveckla SLE verkar vara ungefär lika stor för män med Klinefelters syndrom som för kvinnor (46, XX), och fjortonfaldigt högre än risken för sjukdomsutbrytning hos friska män. Män med SLE löper alltså en fjortonfaldig risk att även ha Klinefelters syndrom jämfört med män utan SLE. Studien visade att samtidig förekomst av både SLE och Klinefelters syndrom är för vanligt inträffande för att förklaras av slumpen. Vidare visades att den högre mängden androgener hos patienter med Klinefelters syndrom jämfört med kvinnor inte verkar skyddande mot förekomst SLE. Den lägre mängden östrogen hos dessa män jämfört med kvinnor verkar inte heller påverka risken för sjukdomsutbrytning. Närvaro av Y-kromosom är inte heller relevant för risken för SLE bland män (46, XY). Dessa fynd leder till vidare förståelse för X-länkade geners roll i SLE, där endast östrogen- och androgennivåer inte kan förklara könsdimorfismen i sjukdomen. Den ökade förekomsten av män med Klinefelters syndrom bland alla patienter med SLE talar ytterligare för att gener på X-kromosomen eventuellt kan dominera i skillnaden i SLE mellan kvinnor (46, XX) och män (46, XY) (Scofield *et al.* 2008).

### **Östrogenhalter under livscykeln**

SLE är mer komplicerat att kartlägga hos kvinnor eftersom hormonerna varierar mycket med reproduktionscykeln. Det har visats att flickor som får sin första menstruation vid tidig ålder

(under 10 år gamla) och kvinnor som tidigt går in i klimakteriet löper större risk för SLE. Kirurgisk menopaus, p-pillerkonsumtion och brukande av hormoner efter klimakteriet är också kopplade till uppkomst och utveckling av SLE. Oregelbunden menstruation är endast associerat med SLE hos kvinnor i yngre åldrar. Antal förlossningar och ålder vid första förlossning är inte kopplat till sjukdomen (Costenbader *et al.* 2007).

Som tidigare beskrivits är kvinnor generellt mindre känsliga mot virusinfektioner eftersom de uppvisar mer immunologisk respons än män. Däremot varierar mottagligheten för virusinfektioner eftersom hormonkoncentrationerna varierar med menstruationscykeln, graviditet och användande av preventivmedel. Givetvis kan även yttre faktorer påverka virusexponeringen, med det är de fysiologiska olikheterna som ligger bakom könsdimorfismen i detta anseende (Klein & Roberts 2010).

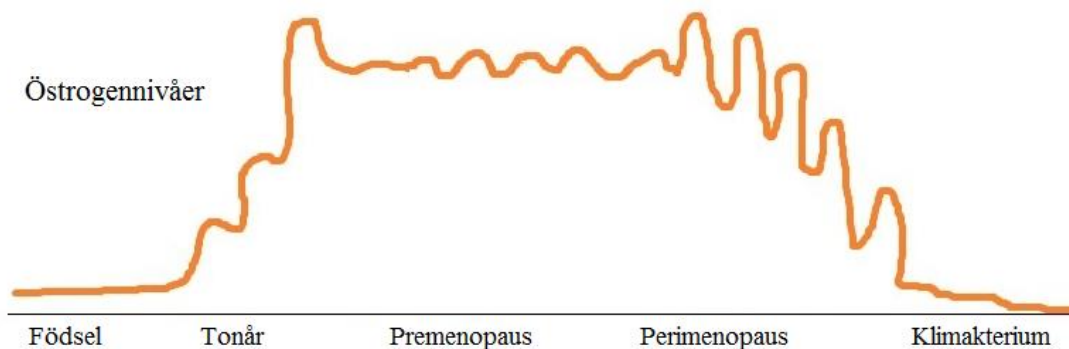
### *Östradiol och progesteron*

Östrogenhalterna varierar under livets gång och under menstruationscykeln för fertila kvinnor. Östradiol är en typ av östrogen som agerar i vävnader i de reproduktiva organen. 17- $\beta$ -östradiol är det huvudsakliga kvinnliga hormonet och biosyntetiseras från progesteron som i sig är ett derivat från kolesterol. Under menstruationscykeln agerar östradiol som en stimulerare av ägglossning, och efter ägglossning agerar det tillsammans med progesteron för att förbereda livmodern för befruktning. Östrogenhalterna är därför som högst precis innan ägglossning, men nivåerna höjs även efter ägglossning tillsammans med progesteronnivåerna. Progesteronhalten är således som högst efter ägglossning för att förbereda livmodern för ett embryo, och både progesteron- och östrogenhalten sjunker drastiskt om befruktning inte sker.

Om kvinnan blir gravid förhöjs östrogennivåerna, och de behålls höga under hela graviditeten. Östrogen initierar även syntes av prolaktin genom att det stimulerar både celledelning, lagring och frisättning av prolaktinproducerande celler. Dessa celler utgör ungefär 50 % av adenohipofysens produktion och är huvudmålet för 17- $\beta$ -östradiol tillsammans med celler som producerar follikelstimulerande och luteiniserande hormon (Ronchetti *et al.* 2013). När klimakteriet inträffar börjar kroppen producera lägre nivåer östrogen och progesteron, vilket ger upphov till symtomen som är typiska för klimakteriet.

Under en kvinnas liv är nivåerna av östradiol i blodet relativt stabila, åtminstone under premenopaus (perioden mellan puberteten och klimakteriet). Innan puberteten inträffat produceras väldigt låga nivåer av progesteron i binjurarna hos både pojkar och flickor. När puberteten påbörjas inleds produktionen av testosteron som omvandlas till östradiol i äggstockarna hos flickor. I tidiga klimakteriet (perimenopaus) är östradiolnivåerna svåra att förutspå eftersom östrogenkoncentrationen fluktuerar, men till slut avstannar produktionen (Figur 2).

## Östrogennivåer under livscykeln



Figur 2: Schematisk bild över östrogennivåernas förändring under en kvinnas livscykel. Egenritad figur.

Progesteronet slutar bildas när ägglossningen avstannar och sista menstruationen skett. Produktionen av androgener, främst testosteron, hos kvinnor avtar stabilt med åldern och sjunker inte lika drastiskt som östrogen och progesteron. Dessa relativt dramatiska hormonförändringar påverkar immuniteten hos kvinnor och därmed utvecklingen av SLE och andra autoimmuna sjukdomar. Utbredningen av SLE är därför högre bland kvinnor som kommit in i puberteten och lägre bland kvinnor som passerat klimakteriet, och sjukdomens allvar och påfrestning varierar således med menstruationscykeln och eventuell graviditet (Amur *et al.* 2011).

### Graviditet och SLE

Graviditet kan bli komplicerat för kvinnor med SLE, men det behöver inte betyda att patienterna bör undvika att skaffa barn. Om en kvinna med SLE blir gravid löper hon hög risk för havandeskapsförgiftning, otillräcklig fosterutveckling, för tidig födsel och missfall (Østensen *et al.* 2014). En lyckad graviditet kan däremot ske med rätt planering och ordentlig riskbedömning. Därför bör en noggrann utredning ske och rådgivning alltid erbjudas innan kvinnan eventuellt försöker bli gravid. Planerade graviditeter har visats ge färre utbrott av inflammation och bidrar till säkrare graviditet och förlossning, då kvinnan i fråga utreds och hon erbjuds behandling som är lämplig för hennes symtom (Houng *et al.* 1997). Generellt anses graviditet lämplig om kvinnan varit fri från sjukdomsutbrott i sex månader. Tack vare den ökade vetskapen om graviditet och reumatiska sjukdomar kan kvinnor med SLE idag ändå genomgå lyckade graviditeter.

## Könshormonernas roll i utvecklingen av SLE

Progesteron, androgener och östrogen påverkar immunförsvarets respons på olika sätt. När en cell upptäcker närvaro av en patogen frisätts vanligtvis interferoner för att varna kringliggande celler, och dessa celler ökar i sin tur sitt immunologiska försvar mot patogenen. Denna interferonrespons är könsdimorf, då kvinnor vanligtvis uppvisar starkare respons än män. Vid höga halter östrogen påverkas interferon 1-responsen så att toleransen mot patogener minskar (Hughes & Choubey 2014).

Prolaktin, ett immunstimulatoriskt hormon som utsöndras från hypofysen vilket initieras av östrogen, har tidigare visats stimulerande för sjukdomsaktivitet hos patienter med SLE (Jacobi *et al.* 2001, Cárdenas-Mondragón *et al.* 2007, Karimifar *et al.* 2013). Därför hittas tecken på



hyperprolaktinemi ofta hos SLE-patienter. I ett försök gjort på sju patienter med SLE kunde prolaktinets roll närmare bestämmas. Patienterna behandlades med bromokriptin som är en dopaminreceptor som verkar hämmande på utsöndringen av prolaktin. I sex av sju fall minskade sjukdomsaktiviteten hos patienterna, och sjukdomsaktiviteten förhöjdes återigen när behandlingen avslutades. På så sätt föreslås prolaktinmanipulering vara ett sätt att kunna förmildra symtomen vid SLE (Walker *et al.* 1998).

Det är även möjligt att bromokriptin är fördelaktigt vid autoimmuna sjukdomar via processer som är skilda från prolaktin, eftersom det även verkar inhiberande på mänskliga B-lymfocyter *in vitro*. Bromokriptin hämmar celldelningsrespons av både aktiva och vilande B-celler. Det verkar även hämmande på alstrandet av immunoglobulin av aktiva B-celler. Bromokriptin verkar dessutom immunsuppressivt på T-cellsfunktionen. Dessa mekanismer är skilda från hyperprolaktinemi, och möjliggör en alternativ förklaring till bromokriptinets immunsuppressiva funktion (Morikawa *et al.* 1994). Modernare studier har visat att bromokriptin förhindrar utvecklandet av prolaktinmedierad SLE genom att reglera mängden anti-dsDNA-antikroppar hos möss (Peeva *et al.* 2000, Peeva *et al.* 2004). Eftersom förhöjd nivå av anti-dsDNA-antikroppar är karaktäristiskt för sjukdomen är reglering av dessa en rimlig förklaring till bromokriptinets sjukdomsinhiberande funktion.

### Androgener och progesteron

Det är inte bara möjligt att östrogen bidrar med en ökad risk för SLE – det har också visats att androgener kan ha en skyddande effekt. Detta anses vara en rimlig teori just eftersom både kvinnliga och manliga patienter med SLE uppvisar både högre nivåer östrogen och lägre nivåer androgener (Amur *et al.* 2011). Testosteron föreslås ha en motverkande effekt genom att det hämmar bildandet av IgG anti-dsDNA-autoantikroppar i patienter med SLE (Kanda *et al.* 1997).

Utöver androgener har progesteronets skyddande roll vuxit fram. För kvinnor som genetiskt redan bär på en benägenhet att utveckla SLE ökar östrogenet risken genom att påverka immunförsvaret på olika sätt, samtidigt som progesteronet motverkar dessa effekter (Tabell 2). Progesteronet motverkar risken för SLE genom att motarbeta östrogenet via östrogenets egna processer, till exempel ökning av autoreaktiva B-celler och autoantikroppar, vilket innebär att balansen mellan östrogen och progesteron är avgörande för sjukdomsutbrytning (Hughes & Choubey 2014). Hög kvot östrogen/progesteron föreslås således vara negativt för kvinnor med SLE, medan låg kvot östrogen/progesteron snarare kan vara nyttigt ur ett immunologiskt perspektiv (Hughes & Choubey 2014).

Tabell 2: Översikt över könshormonernas roll i SLE (Kanda *et al.* 1997, Hughes & Choubey 2014 (Lia & McMurray 2007, Khan *et al.* 2015)).

Hormon	Funktion	Trolig konsekvens
Östrogen	Påverkar interferon 1-respons, ökar mängd autoantikroppar och anti-dsDNA-autoantikroppar, ökar överlevnad av autoreaktiva B-celler, stimulerar prolaktinsyntes	Negativ
Progesteron	Motverkar östrogenets mekanismer	Positiv
Prolaktin	Stimulerar SLE via ER- $\alpha$ , kan leda till hyperprolaktinemi	Negativ
Testosteron	Hämmar bildandet av IgG anti-dsDNA-autoantikroppar	Positiv

## Östrogenets verkningsmekanismer

Östrogenets exakta funktion i utveckling och utbredning av SLE är mycket omtvistad. Det är klart att hormonet agerar i immunförsvaret och därför även är delaktig i autoimmuna sjukdomar, men det finns många frågetecken när det kommer till östrogenets mekanismer och deras påverkan på utbredning och utveckling av SLE.

### Östrogenreceptorer

Östrogen anses ofta vara ett antiinflammatoriskt medel och en av reglerarna av immunitet, vilket gör hormonet till en naturlig kandidat för pådrivning av sjukdomsutveckling av SLE bland kvinnor. Östrogen binder till receptorer,  $\alpha$ - eller  $\beta$ -östrogenreceptorer (ER- $\alpha$  och ER- $\beta$ ), i målcellernas cytosol vilket påverkar gentranskription och genuttryck. När receptorn aktiveras som följd av att östrogenet binder, dimeriseras den och binder därefter till ett responselement (kort DNA-sekvens med en genpromoter som i sin tur kan binda till en transkriptionsfaktor). Detta leder till att gentranskriptionen förstärks. Alternativt binder den aktiverade receptorn till ett koaktiverarprotein, och tillsammans binder de till en transkriptionsfaktor och ökar på så sätt genuttrycket.

Dessa östrogenreceptorer finns på olika celler inblandade i immunsystemet, såsom perifera T- och B-lymfocyter och makrofager (PBMC – peripheral blood mononuclear cells, till exempel lymfocyter, makrofager och monocytter) (Gilbert & Ryan 2014). Perifera B-celler har  $\beta$ -östrogenreceptorer, medan dendritceller och CD4-T-celler har  $\alpha$ -östrogenreceptorer (Phiel *et al.* 2005).

En studie som gjorts på människor för att undersöka reaktivitet av antisera immunoglobulin G (IgG) mot ER- $\alpha$  och ER- $\beta$  visade skillnad mellan friska och sjuka individer. Hos patienter med SLE visades förekomst av anti-ER- $\alpha$ -antikroppar i 45 % av fallen, medan det inte fanns någon förekomst av dessa hos friska donatorer. IgG som är specifikt för ER- $\beta$  förekom inte i någon av grupperna. Anti-ER- $\alpha$ -antikroppar verkar på T-lymfocyter genom att stimulera cellaktivering och apoptos bland vilande T-lymfocyter. En koppling mellan förekomst av anti-ER- $\alpha$ -antikroppar och sjukdomsaktivitet hittades också, där hög halt antikroppar bidrog till ökad sjukdomsaktivitet (Colasanti *et al.* 2012). Att anti-ER-antikropparna ska ha en membraninitierad funktion på lymfocyter är troligt, men mekanismerna är inte helt fastställda. Vidare förståelse i ämnet kan bidra till en ökad förståelse för könsdimorfismen inom autoimmuna sjukdomar (Colasanti *et al.* 2012).

Ytterligare studier har gett inblick i östrogenreceptorernas roll i sjukdomsutvecklandet, där fler studier verkar peka på att östrogen faktiskt har en sjukdomsstimulerande funktion. Aktivering av ER- $\alpha$  verkar stimulerande på den östrogenmedierade utvecklingen av lupus, medan aktivering av ER- $\beta$  verkar hämmande på sjukdomen (Lia & McMurray 2007). Prolaktin, som anses sjukdomsstimulerande, verkar ha en koppling till östrogenreceptorerna. Studien gjordes på möss och visade att ER- $\alpha$ -aktivering också verkar vara kopplat till ökning av prolaktinkoncentrationerna. Det är därför möjligt att östrogen stimulerar utvecklingen av SLE genom utsöndring av prolaktin, men detsamma skulle behöva bevisas på människor eller åtminstone andra möss (Lia & McMurray 2007).

### Östrogen och T-hjälparceller

Som tidigare nämnts krävs det att odifferentierade T-hjälparceller aktiveras till T<sub>H</sub>-celler av typ 1 eller 2 för att immunförsvaret ska fungera. Aktivering av T<sub>H1</sub>-celler leder till bildandet av inflammatoriska cytokiner, såsom interferon- $\gamma$ , som agerar i det medfödda och förvärvade immunförsvaret. Aktivering av T<sub>H2</sub>-celler leder istället till bildandet av humoral cytokiner,

såsom IL-4, som agerar i antikroppsbildning och antiinflammatorisk respons (Gilbert & Ryan 2014).

Östrogenet bidrar i huvudsak till det humoral immunförsvaret genom att det initierar aktivering av T<sub>H</sub>2-celler samtidigt som det hämmar aktivering av T<sub>H</sub>1-celler (Salem 2004). Detta kan även påvisas vid graviditet, då östrogennivåerna höjs och, som följd av detta, aktiveras T<sub>H</sub>2-celler istället för T<sub>H</sub>1-celler (Doria *et al.* 2006). Den immunologiska könsdimorfismen kan således delvis hänvisas till könshormonernas inblandning i det medfödda och förvärvade immunförsvaret respektive det humoral med avseende på T<sub>H</sub>1-celler och T<sub>H</sub>2-celler.

Autoreaktiva B-celler bildas som ett resultat av att T<sub>H</sub>2-cytokinen IL-4 ”uppregerar”, det vill säga att den ökar mängden av någon cellulär komponent, på grund av närvaro av östrogen (Khan *et al.* 2015). Östrogen reglerar alltså cytokinproduktionen och felfungerande cytokiner är därför en huvudkaraktär hos patienter med SLE, som nämnts tidigare (Kassi & Moutsatsou 2010). Detta ökar både vanlig aktivering av B-celler och överlevnaden av autoreaktiva B-celler. Som tidigare beskrivits medför dessutom östrogenet en ökning av anti-dsDNA-autoantikroppar, vilket testosteronet anses ha en motverkande effekt emot (Kanda *et al.* 1997).

Eftersom östrogen bidrar med en ökad andel T<sub>H</sub>2-celler jämfört med T<sub>H</sub>1-celler, är det intressant att undersöka huruvida förekomsten av östrogenreceptorer i dessa celler bidrar till den ojämna fördelningen T<sub>H</sub>2- och T<sub>H</sub>1-celler hos patienter med SLE. I en studie togs blodprov togs från män och kvinnor i åldrarna 18 – 45 samt från kvinnor som gått in i klimakteriet med en ålder upp till 70 år. Vid odling av cellinjer av T<sub>H</sub>1- och T<sub>H</sub>2-celler visades inga olikheter i ER-RNA-uttrycket, vilket innebär att östrogenets olika effekt på T<sub>H</sub>1- och T<sub>H</sub>2-celler inte beror på ojämn förekomst av östrogenreceptorer bland de olika grupperna (Phiel *et al.* 2005). Däremot är det inte fastställt om närvaro av östrogen vid celldifferentiering av T<sub>H</sub>-celler påverkar fördelningen av östrogenreceptorer olika på T<sub>H</sub>2-respektive T<sub>H</sub>1-celler.

#### *Könsskillnad i PBMC*

Studien visade dessutom att vid jämförelse av östrogenreceptorförekomsten bland PBMC fanns en skillnad hos monocyterna från kvinnor ur de två grupperna (Phiel *et al.* 2005). Monocyterna från kvinnor som genomgått klimakteriet uppvisade större förekomst av ER- $\alpha$  än de som inte genomgått klimakteriet. Detta kan leda till skillnader i monocyternas östrogenrespons beroende på om kvinnan är i fertil ålder eller inte. Vid undersökning av de övriga PBMC, utöver monocyterna, visades samma förekomst av ER hos kvinnor ur båda grupperna. Det betyder troligen att det inte är ökat uttryck av östrogenreceptorer på B- och T-lymfocyter i övergångsåldern som ligger bakom förändringarna i respons hos immunförsvaret eller sjukdomsuttrycket som är klassiskt för kvinnor med SLE i övergångsåldern.

Mellan könen fanns det också en skillnad i denna aspekt, där männens monocyter hade liknande uttryck av östrogenreceptorer som kvinnorna som passerat klimakteriet. Monocyterna från männen uppvisade hög kvot ER- $\alpha$ /ER- $\beta$  jämfört med kvinnorna i fertil ålder. Med detta som grund kan det antas att monocyter från kvinnor som passerat klimakteriet och män reagerar på östrogen på liknande sätt. Inga skillnader i ER-uttrycket hos B- och T-lymfocyter hittades mellan män och kvinnor innan övergångsåldern. Könsdimorfismen i immunitet verkar alltså ligga i något annat än just lymfocyternas reaktion på östrogen (Phiel *et al.* 2005).

### **Kan östrogen ha en skyddande roll i utvecklandet av SLE?**

Tidigare studier gjorda i syftet att undersöka östrogenets roll i utvecklandet av SLE har oftast visat på en skadlig roll för hormonet. I en av dessa studier tillsattes fysiologiska doser av östrogen till möss, vilket gav en accelererande effekt av sjukdomen (Carlsten *et al.* 1990). Sjukdomsförvärringen visade sig i ökad dödlighet, ökad autoantikroppbildning ökad lymfocytbildning (ett typiskt symptom för autoimmuna sjukdomar) samt ökade njurproblem. Till och med vid tillsättning av östrogen under kort tid i ung ålder minskade den förväntade livslängden hos mössen, och njurproblemen ökade. Östrogenet stimulerade funktionen hos B-cellerna, vilket gav till följd att IgG och IgM-nivåerna ökade tillsammans med mängden autoantikroppar. I denna studie gav däremot inte den förhöjda östrogenkoncentrationen någon ökning av reaktiviteten hos B-cellerna. Möss som behandlats med östrogen efter kastrering under en period på tre veckor uppvisade också en förhöjd mortalitet (på 57 %) jämfört med kontrollgruppen. Detta var dock ändå inte statistiskt signifikant (Carlsten *et al.* 1990).

Ytterligare en studie gjord på möss visar på östrogenets skadliga effekter. Både möss av honligt och hanligt kön kastrerades och behandlades med en form av testosteron, 5- $\alpha$ -dihydrotestosteron och en form av östrogen, 17- $\beta$ -östradiol. De möss som behandlades med östrogen fick försämrad överlevnad, medan de som behandlades med androgener fick förbättrad överlevnad. Androgenbehandling bidrog också med förminskad mängd anti-dsDNA-antikroppar och färre bevis på njurrelaterade sjukdomar, medan behandling med östrogen bidrog med motsatsen (Roubinian *et al.* 1978).

Modernare forskning har däremot visat på en motsatt effekt hos östrogen. En studie från 2013 som gjordes på möss med SLE visade att östrogeneliminering inte leder till förbättring utan att det snarare ökar det höga blodtryck som är förknippat med sjukdomen (Gilbert *et al.* 2013). När ovariectomi utfördes, och således östrogeneliminering, på mössen förvärrades det höga blodtrycket. 17- $\beta$ -östradiol hade istället en skyddande roll i utvecklingen av högt blodtryck i vuxen ålder för mössen med SLE. Detta öppnar dörrarna för östrogenets egentliga roll i utvecklandet av SLE, vilken i dagsläget inte verkar vara helt glasklar. Denna studie visar att eliminering av östrogen förvärrar högt blodtryck och njurskador medan tillsättning av östrogen förhindrar dessa problem. Liknande hormonbehandling föreslås kunna vara ett sätt att förebygga hjärtproblem hos patienter med SLE. Här föreslås en mer komplex roll för östrogenet när det kommer till utvecklandet av SLE, vilket motsäger tidigare resultat där östrogen visats stimulera sjukdomsbildning (Gilbert *et al.* 2013).

### **Diskussion**

Trots att vissa pekar på att östrogen ska ha en skyddande roll mot SLE verkar det vara tydligt att så inte är fallet, även om mekanismerna bakom östrogenets skadliga effekter inte är helt förstådda. Att östrogenet spelar en viktig roll i utvecklandet och utbredningen av SLE är givet, men dess exakta roll är inte kartlagd. I nuläget görs mycket forskning på östrogenets immunologiska påverkan och detaljer avslöjas med tiden för att komma närmare en förklaring. En ökad förståelse för hur autoimmuna sjukdomar skiljer sig åt mellan män och kvinnor kan leda till att medicinering och behandling kan bli säkrare och mer specifik. Idag är det klart att både det medfödda och det förvärvade immunförsvaret skiljer sig mellan män och kvinnor, medan det däremot hos icke-köns mogna barn är oklart om det finns en sådan skillnad (Klein *et al.* 2014). Denna skillnad i immunförsvaret mellan vuxna och barn pekar också på att det möjligtvis är östrogen och andra könshormoner som främst bidrar till könsdimorfismen, eftersom de hormonerna inte är lika framträdande i prepubertal ålder. Eftersom östrogenets roll i utvecklingen av SLE är väldigt komplicerad och innefattar många cellulära processer är

könsdimorfismen svår att förklara i nuläget, och idag finns kunskapsluckor gällande den immunologiska könsdimorfismen.

Om östrogen medför en ökad risk för SLE är det tänkbart att preventivmedel kan bli ett problem för kvinnor som lever med sjukdomen. Användande av p-piller har visats ge en ökad risk för SLE (Costenbader *et al.* 2007), och bland kvinnor som nyligen börjat äta p-piller ökade risken särskilt (Bernier *et al.* 2009). Däremot är de långsiktiga effekterna av p-piller och HRT (hormone replacement therapy) oklara när det gäller utvecklingen av SLE (Hughes & Choubey 2014). Att även ökad östrogentillförsel under kort tid påverkar den långvariga utvecklingen av SLE kan innebära sjukdomsutbrytning som följd av exponering för östrogen i tidig ålder bland människor (Carlsten *et al.* 1990), möjligtvis som ett resultat av miljön. Idag får flickor sin första menstruation i yngre ålder än för ett par decennier sedan, och eftersom risken för SLE är större hos flickor som fått sin menstruation när de är under 10 år gamla (Costenbader *et al.* 2007) är det tänkbart att östrogenet kommer spela en ännu större roll i utvecklingen av SLE hos kvinnor i framtiden.

Eftersom p-piller verkar ge förvärrad sjukdom hos patienter med SLE kan p-piller som endast innehåller progesteron, så kallade minipiller, möjligen vara ett alternativ. Vissa menar dock att behandling med östrogeninnehållande p-piller av kvinnliga patienter med SLE innan övergångsåldern gett liten eller ingen effekt alls på sjukdomen, åtminstone för dem där sjukdomen är relativt stabil (Petri *et al.* 2005, Jiang & Gilkeson 2014). HRT har inte heller gett effekt hos kvinnor efter övergångsåldern. Användandet av östrogenpreparat ökar alltså inte risken för att utveckla lupus (Jiang & Gilkeson 2014). Eftersom åsikterna är kluvna kan dock en viss aktsamhet vara lämplig.

## **Tack**

Jag skulle vilja tacka Lage Cerenius för handledning och goda råd under skrivandets gång. Ett stort tack riktas också till Adam Falck och Kristina Bate Holmberg för att de tagit tiden att läsa mitt arbete och komma med återkoppling och vägledning under skrivprocessen. Det har hjälpt mig mycket i utformandet och utvecklandet av min text.

## Referenser

- Amur S, Parekh A, Mummaneni P. 2011. Sex differences and genomics in autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity* **38**: 254 – 265.
- Bernier M, Mikaeloff Y, Hudsan M, Suissa S. 2009. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research* **61**: 476 – 481.
- Bouman A, Heineman MJ, Faas M. 2005. Sex hormones and the immune response in humans. *Human Reproduction Update* **11**: 411 – 423.
- Cárdenas-Mondragon G, Ulloa-Aguirre A, Isordia-Salas I, Goffin V, Leños-Miranda A. 2007. Elevated serum bioactive prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with disease activity as disclosed by homologous receptor bioassays. *The Journal of Rheumatology* **34**: 1514 – 1521.
- Carlsten H, Tarkowski A, Holmdahl R, Nilsson LÅ. 1990. Oestrogen is a potent disease accelerator in SLE-prone MRL Ipr/Ipr mice H. *Clinical & Experimental Immunology* **80**: 467 – 473.
- Colasanti T, Maselli A, Conti F, Sanchez M, Alessandri C, Barbati C, Vacirca D, Tinari A, Chiarotti F, Giovannetti A, Franconi F, Valesini G, Malorni W, Pierdominici M, Ortona E. 2012. Autoantibodies to estrogen receptor  $\alpha$  interfere with T lymphocyte homeostasis and are associated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* **64**: 777 – 787.
- Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. 2007. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis & Rheumatism* **56**: 1251 – 1262.
- Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Cutolo M, Todesco S. 2006. Estrogens in pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1069**: 247 – 256.
- Gilbert EL, Mathis KW, Ryan MJ. 2014. 17 $\beta$ -Estradiol protects against the progression of hypertension during adulthood in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Hypertension* **63**: 616 – 623.
- Gilbert E, Ryan MJ. 2014. Estrogen in cardiovascular disease during systemic lupus erythematosus. *Clinical Therapeutics* **36**: 1901 – 1912.
- Hughes GC, Choubey D. 2014. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nature Reviews Rheumatology* **10**: 740 – 751.
- Huong LT, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Seebacher J. 1997. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies. *British journal of Rheumatology* **36**: 772 – 777.
- Jacobi A, Rohde W, Ventz M, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F. 2001. Enhanced serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. *Lupus* **10**: 554 – 561.
- Jiang W, Gilkeson G. 2014. Sex Differences in monocytes and TLR4 associated immune responses; implications for systemic lupus erythematosus (SLE). *Journal of Immunotherapy Applications*, doi 10.7243/2055-2394-1-1.
- Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. 1997. Testosterone suppresses anti-DNA antibody production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* **40**: 1703 – 1711.
- Karimifar M, Tahmasebi A, Bonakdar ZS, Purajam S. 2013. Correlation of serum prolactin levels and disease activity in systematic lupus erythematosus. *Rheumatology international* **33**: 511 – 516.
- Kassi E, Moutsatsou P. 2010. Estrogen receptor signaling and its relationship to cytokines in systemic lupus erythematosus. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, doi dx.doi.org/10.1155/2010/317452.

- Khan D, Dai R, Ahmed SA. 2015. Sex differences and estrogen regulation of miRNAs in lupus, a prototypical autoimmune disease. *Cellular Immunology* **294**: 70 – 79
- Klein SL, Marriott I, Fish EN. 2014. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **109**: 9 – 15.
- Klein SL, Roberts CW. 2010. Sex differences in susceptibility to viral infection. *Sex Hormones and Immunity to Infection*, doi 10.1007/978-3-642-02155-8\_4.
- Manderson P, Botto M, Walport MJ. 2004. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annual Review of Immunology* **22**: 431 – 456.
- Morikawa K, Oseko F, Morikawa S. 1994. Immunosuppressive activity of bromocriptine on human T lymphocyte function in vitro. *Clinical & Experimental Immunology* **95**: 514 – 518.
- NIH 2015. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS) Image Gallery. WWW-dokument: <http://images.niams.nih.gov/index.cfm>. Hämtad 2015-02-15.
- Peeva E, Grimaldi C, Spatz L, Diamond B. 2000. Bromocriptine restores tolerance in estrogen-treated mice. *The Journal of Clinical Investigation* **106**: 1373 – 1379.
- Peeva E, Venkatesh J, Michael D, Diamond B. 2004. Prolactin as a modulator of B cell function: implications for SLE. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **58**: 310 – 319.
- Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, Lockshin M, Merrill JT, Belmont M, Askanase AD, McCune J, Heath-Holmes M, Dooley MA, Feldth JV, Friedman A, Tan M, Davis J, Cronin M, Diamond B, Mackay M, Sigler L, Fillius M, Rupel A, Licciardi F, Byon JP. 2005. Combined contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine* **353**: 2550 – 2558.
- Phiel KL, Henderson RA, Adelman SJ, Elloso MM. 2005. Differential estrogen receptor gene expression in human peripheral blood mononuclear cell populations. *Immunology Letters* **97**: 107 – 113.
- Ronchetti SA, Miler EA, Duvilanski BH, Cabilla JP. 2013. Cadmium mimics estrogen-driven cell proliferation and prolactin secretion from anterior pituitary cells. *PLoS One*, doi 10.1371/journal.pone.0081101.
- Roubinian JR, Talal N, Greenspan JS, Goodman JR, Siiteri PK. 1978. Effect of castration and sex hormone treatment on survival, anti-nucleic acid antibodies, and glomerulonephritis in NZB/NZW F1 mice. *The Journal of Experimental Medicine* **147**: 1568 – 1583.
- Ryan MJ, McLemore Jr GR. 2006. Hypertension and impaired vascular function in a female mouse model of systemic lupus erythematosus. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **292**: 736 – 742.
- Salem ML. 2004. Estrogen, a double-edged sword: Modulation of TH1- and TH2-mediated inflammations by differential regulation of TH1/TH2 cytokine production. *Current Drug Targets - Inflammation & Allergy* **3**: 97 – 104.
- Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, Reveille JD, Alarcón GS, Vilá LM, Reid J, Harris B, Li S, Kelly JA, Harley JB. 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 & Rheumatism* **58**: 2511 – 2517.
- Sestak AL, Fürnrohr BG, Harley JB, Merrill JT, Namjou B. 2011. The genetics of systemic lupus erythematosus and implications for targeted therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases* **70**: 37 – 43.

- Tebib JG, Alcocer-Varela J, Alarcon-Segovia D, Schur PH. 1990. Association between a T cell receptor restriction fragment length polymorphism and systemic lupus erythematosus. *The Journal of Clinical Investigation* **86**: 1961 – 1967.
- Walker SE, McMurray RW, Hourii JM, Allen SH, Keisler D, Sharp GC, Schlechte JA. 1998. Effects of prolactin in stimulating disease activity in systemic lupus erythematosus. *Annals of the New York Academy of Sciences* **840**: 762 – 772.
- Whitacre CC. 2001. Sex differences in autoimmune disease. *Nature Immunology* **2**: 777 – 780.
- Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers B, EB Clowse M, Costedoat-Chalumeau N, Cutolo M, Dolhain R, Fenstad MH, Förger F, Wahren-Herlenius M, Ruiz-Irastorza G, Koksvik H, Nelson-Piercy C, Shoenfeld Y, Tincani A, Villiger PM, Wallenius M, von Wolff M. 2014. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* **14**: 376 – 386