
Arvelighet og immunologi ved Sjögrens syndrom

BASALFAGENE

ROLAND JONSSON

BRITT NAKKEN

ANNE-KRISTINE HALSE

KATHRINE SKARSTEIN

KARL BROKSTAD

Broegelmanns Forskningslaboratorium
Armauer Hansens hus
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

HANS-JACOB HAGA

Revmatologisk Avdeling
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Den raske utviklingen innen genomisk forskning gjør at mange gener assosiert med de store folkesykdommer vil bli identifisert i løpet av de neste 3 – 5 årene. Et konkret eksempel på en vanlig revmatisk sykdom er Sjögrens syndrom, som er en autoimmun lidelse. En mer presis genetisk forklaring på mekanismer som leder til Sjögrens syndrom er fortsatt ikke kjent. En metode for å identifisere sykdomsrelaterte gener ved polygene sykdommer er å foreta koblingsanalyser i et familiemateriale hvor to eller flere individer er syke. Assosiasjonsstudier er en annen mulighet, hvor man for eksempel undersøker trioer (foreldre og deres syke barn), eller populasjonsbaserte studier, med 'n syk og 'n frisk gruppe. I assosiasjonsstudier tester man ut om forandringer i et kandidatgen

forekommer hyppigere hos syke enn hos friske, mens man i koblingsstudier finner kromosomale regioner som nedarves signifikant hyppigere hos syke enn hos de friske familiemedlemmene.

Den sterkeste assosiasjonen som er målt til nå ved Sjögrens syndrom er mellom alleler i HLA-regionen og autoantistoffene anti-Ro/SSA og anti-La/SSB. Genetiske studier der man vil sette søkelyset på andre områder er allerede igangsatt.

Økt kunnskap om den genetiske basis for utvikling av autoimmunitet sammen med forståelse av immunologiske mekanismer ved sykdommen vil kunne føre til bedret diagnostikk og utvikling av nye og mer effektive behandlingsmetoder for Sjögrens syndrom, som forårsaker lidelser hos en stor pasientgruppe.

Sjögrens syndrom er en inflammatorisk revmatisk sykdom som er vanlig i Skandinavia (1). Sykdommen er kronisk og kan gi store plager for dem som rammes. Årsaken er ikke klarlagt, men det foreligger sterke indikasjoner på at sykdommen er autoimmun, dvs. at kroppens eget immunforsvar angriper eksokrint kjertelvev (1).

Også andre autoimmune sykdommer, slik som revmatoid artritt, diabetes og kroniske nevrologiske sykdommer som myasthenia gravis og multippel sklerose, har sin bakgrunn i immunologiske og inflammatoriske mekanismer. Denne gruppen sykdommer har betydelige konsekvenser for så vel pasient som samfunn.

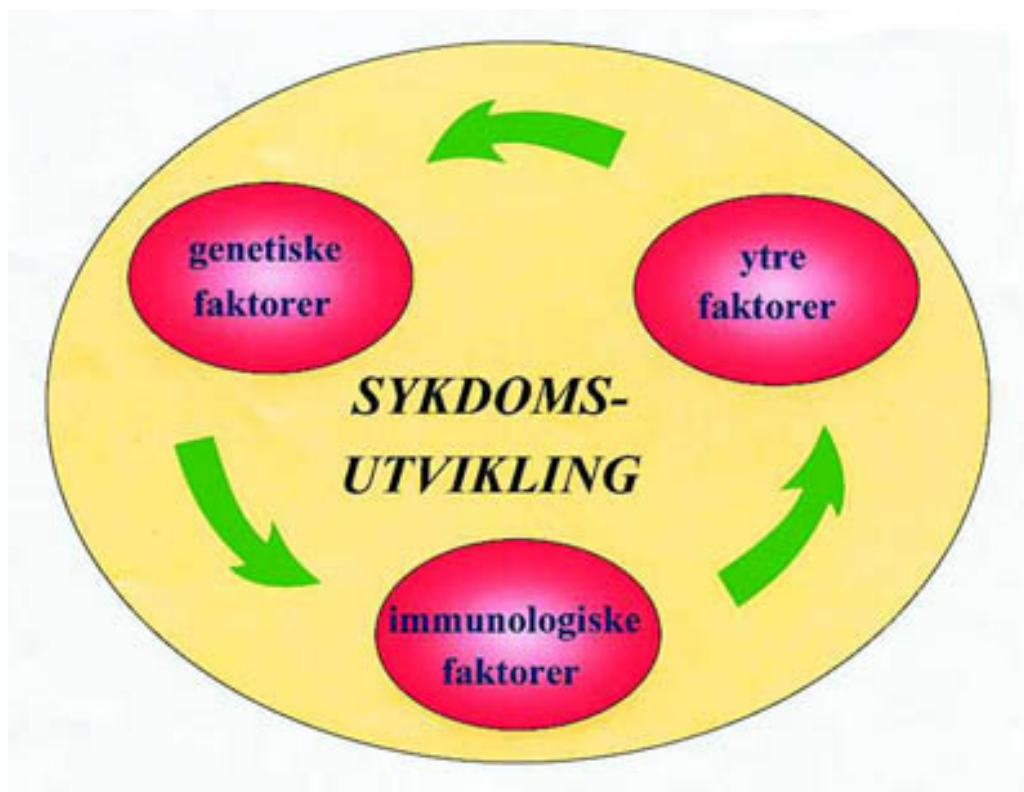
Det å lete etter årsaken til systemiske autoimmune sykdommer har de siste årene vist seg å være utfordrende og ofte frustrerende for klinikere og forskere. Få av disse sykdommene har vakt så stor interesse som systemisk lupus erythematosus, men den siste tiden er også den nær beslektede sykdommen Sjögrens syndrom blitt vist stor oppmerksomhet. Disse sykdommene har stor interesse, ikke bare på grunn av at de er vanlige, men også fordi de oftest forekommer hos kvinner i fertil alder og påvirker deres livskvalitet betraktelig (2).

Det er gjort flere befolkningsundersøkelser for å beregne prevalensen av Sjögrens syndrom (1). Ved å benytte seg av Københavns-kriteriene (3) for Sjögrens syndrom har man i Sverige funnet en prevalens på 2,7 % i aldersgruppen 52 – 72 år (3). I en befolkningsundersøkelse fra Hellas (4) benyttet man seg av de nye europeiske klassifikasjonskriteriene (5) og fant en prevalens på 0,60 % blant 837 kvinner over 18 år. Prevalensen økte til 3,59 % dersom man også inkluderte dem som hadde sannsynlig Sjögrens syndrom.

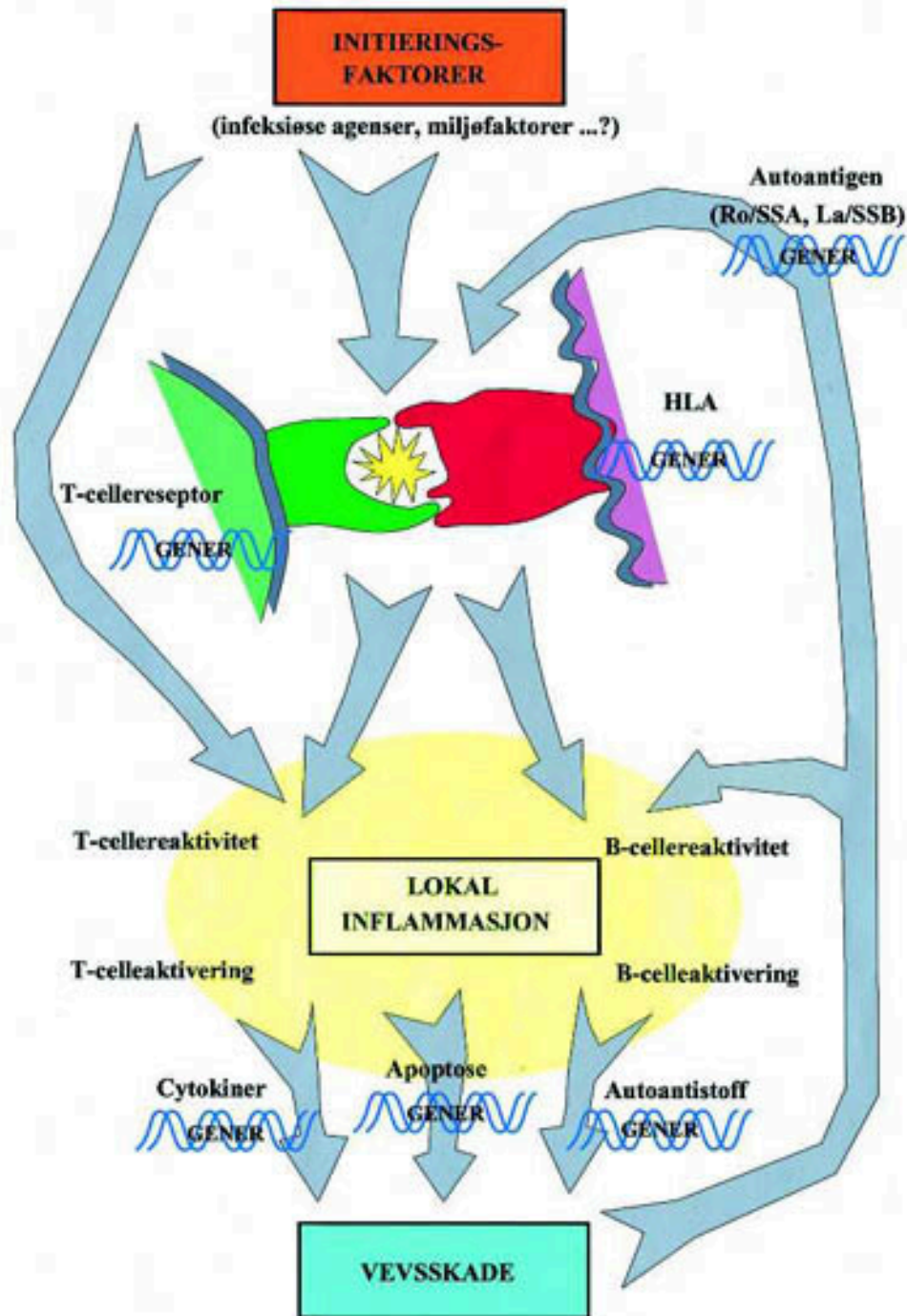
Det finnes belegg for at genetiske faktorer spiller en betydelig rolle ved Sjögrens syndrom (6). Imidlertid finnes det i engelskspråklig litteratur bare rapportert to tilfeller av tvillinger med Sjögrens syndrom (7, 8). Dette til tross for at autoimmune sykdommer i alminnelighet ansees for å være vanligere hos monozygote enn dizygote tvillinger.

Det trengs en mer presis genetisk og immunologisk kartlegging av mekanismer som leder til utvikling av Sjögrens syndrom enn det vi har i dag. I denne artikkelen vil vi gi en kort oversikt over eksisterende belegg på genetisk overføring av autoimmunitet i sin alminnelighet og Sjögrens syndrom i

særdeleshet. Vi vil også diskutere kandidatgener for Sjögrens syndrom og samtidig ta for oss prinsipper og vanskeligheter i forbindelse med studier av komplekse genetiske sykdommer som Sjögrens syndrom. I tillegg diskuterer vi den immunologiske kunnskap vi har om sykdommen (fig 1, fig 2).



Figur 1 Det er sterke indikasjoner på at Sjögrens syndrom er en multifaktoriell sykdom. Dette har også vanskeliggjort studiet av bakenforliggende årsaker til sykdommen



Figur 2 En skjematisk fremstilling av ulike gener og immunkomponenter som mest sannsynlig spiller inn i patogenesen av Sjögrens syndrom

Strategier for genetisk kartlegging av komplekse sykdommer

Genetisk predisposisjon og autoimmunitet

Familiestudier og ulike dyremodeller har indikert at multiple gener bidrar til autoimmunitet, og man antar at små og additive effekter fører til en sykdomsfenotype (10). Genetisk heterogenitet, det at forandring i forskjellige gener kan gi samme sykdomsfenotype, vanskeliggjør deteksjon av gener som

predisponerer for komplekse sykdommer. I tillegg er ofte miljøfaktorer involvert (11, 12). Alt dette medfører at identifisering av genene som forårsaker autoimmune sykdommer, representerer en teknisk mye større utfordring enn påvisning av gendefekter som gir monogene sykdommer.

Identifikasjon av sykdomsgener ved komplekse sykdommer

I dag benyttes i hovedsak to strategier for å bestemme gener som predisponerer for komplekse sykdommer: koblingsanalyser og assosiasjonsstudier.

Koblingsanalyser blir utført i familiemateriale, og målet er å finne hvor ofte to loci blir separert av meiotisk rekombinasjon. Hvis to loci ligger på hvert sitt kromosom, vil de alltid nedarves uavhengig av hverandre (ingen kobling). Loci som ligger nær hverandre på samme kromosom, skilles sjeldnere av meiotisk rekombinasjon, og disse vil som oftest nedarves sammen (kobling). Gener som er identifisert ved koblingsanalyser, må bekreftes i populasjonsbaserte assosiasjonsstudier. Slike assosiasjonsstudier tester om et spesifikt allel eller en spesifikk mutasjon forekommer hyppigere hos pasienter enn hos en kontrollgruppe. Alternativt kan assosiasjonsstudier benyttes direkte på gener hvor man har mistanke om defekter som fører til den aktuelle sykdommen (kandidatgener). Fordeler og ulemper ved disse metodene vil bli diskutert.

Koblingsanalyser. Det er i de senere år blitt utviklet genetiske markører for hele genomet, både for mus, rotte og menneske (13 – 15). Ved bruk av dette har man klart å identifisere kromosomlokaliseringen til en rekke gener som predisponerer for autoimmunitet både i dyremodeller og hos menneske (16, 17). Disse mikrosatellittmarkørene er ofte dinukleotidrepetisjoner som er jevnt fordelt i hele genomet. Mikrosatellittene inneholder høye nivåer av variasjon mellom individer. Videre er markørene flankert av unike sekvenser, noe som muliggjør bruk av PCR-teknikken for deteksjon. Siden mikrosatellittene er svært polymorfe, er det relativt stor sjanse for at parentale kromosomer bærer ulike alleler for en gitt markør, noe som muliggjør oppsporing av genetisk bidrag fra foreldre til sykt avkom. En region som er identifisert ved koblingsanalyser, vil inneholde altfor mange gener til at man kan teste ut alle disse i assosiasjonsstudier, så videre koblingsanalyser i den aktuelle regionen med flere markører er nødvendig for å innsnevre området.

Ett problem ved bruk av koblingsanalyser ved komplekse sykdommer er at man må spesifisere en modell for hvordan sykdommen nedarves, noe som kan føre til falskt positive resultater ved valg av uriktig modell. I den senere tid er det blitt utviklet metoder for å identifisere kobling uten å måtte spesifisere en genetisk modell, såkalt modellfri (ikke-parametrisk) koblingsanalyse. Ved hjelp av denne metoden søker man å identifisere områder i genomet som deles av syke slektninger. En mye benyttet variant av modellfri koblingsanalyse er «affected sibpair»-metoden – man tester om søskenpar arver identiske kopier av kromosomale regioner signifikant oftere enn det som forventes når man ikke har kobling. Denne metoden er ikke sensitiv for spesifisering av genetisk modell, og vil derfor ikke kunne gi falskt positive resultater ved uriktig genetisk modell. Problemer forbundet med denne metoden er imidlertid at søsken deler store områder av genomet, den egner seg derfor ikke til detaljerte

koblingsanalyser, men mer som en første pekepinn på hvor de interessante regionene befinner seg. I tillegg kreves et stort antall søskenpar for å kunne få signifikante resultater, noe som kan være vanskelig for sjeldne sykdommer.

Assosiasjonsstudier. En annen strategi for å identifisere gener ved komplekse sykdommer er assosiasjonsstudier. Denne typen studier baserer seg på sammenlikning av en gruppe pasienter med en kontrollgruppe fra samme populasjon. Disse må ikke være i slekt med hverandre. Et problem i forbindelse med assosiasjonsstudier er at det kan være flere forklaringer på en assosiasjon mellom en sykdom og et bestemt allel i et kandidatgen. Det kan være at dette allelet er årsaken til sykdommen ved at det gir funksjonelle endringer i proteinet eller at det gir endringer i ekspresjon. En annen mulighet er at dette allelet er i koblingsulikevekt med at annet allel i nærheten som er den virkelige årsaken til sykdommen. En siste mulighet er at assosiasjonen er falsk på grunn av uriktig valg av kontrollgruppe.

Det er svært viktig at både pasienter og kontrollpersoner kommer fra samme homogene populasjon. For å unngå problemer med dette er det utviklet andre typer assosiasjonsstudier, der man benytter seg av interne kontroller. Eksempler på dette er «haplotype relative risk» (HRR) og «transmission disequilibrium test» (TDT). Disse metodene benytter seg ikke av case control-design, man tester for hvilke alleler som overføres fra foreldre til sykt avkom. De alleler som ikke overføres, vil fungere som kontroller, og man unngår problemet med valg av kontrollgruppe.

Koblingsanalyser og kandidatgenstrategi ved Sjögrens syndrom

Hvilke gener er med sikkerhet involvert?

HLA-klasse II-gener assosiert med anti-Ro/SS-A- og anti-La/SS-B-antistoffer
Tilstedeværelsen av anti-Ro/SS-A- eller anti-La/SS-B-antistoffer er en av klassifikasjonskriteriene som er foreslått av European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögrens syndrom (5). Anti-Ro/SS-A-antistoffer er til stede hos ca. 70 % av pasientene, og anti-La/SS-B-antistoffer er til stede hos ca. 50 %. Det har vist seg at korrelasjonen mellom anti-Ro/SS-A- og anti-La/SS-B-antistoffer og visse HLA-klasse II-gener er sterkere enn korrelasjonen mellom Sjögrens syndrom og HLA-klasse II-gener (20). Den sterke korrelasjonen mellom autoantistoffresponser og enkelte HLA-alleler tyder på at autoimmune reaksjoner er medierte av genetisk bestemte antigenspesifikke T-hjelpelymfocytter i samarbeid med spesifikke HLA-molekyler.

Virus

Ekspansjon av B- og T-celler

Det dominerende bildet av T-celler som er blitt karakterisert in situ har ført til hypotesen om klonal ekspansjon. Bildet er ikke helt entydig for T-celler, men noen studier har vist en antydning til ekspansjon av noen T-cellereseptorpositive celler. På B-cellesiden er det blitt gjort funn som har vist

ekspansjon av en eller flere B-cellekloner i spyttkjertelbiopsimateriale, noe som mest sannsynlig ligger bak de oligoklonale proteiner som kan påvises i blod og urin (1).

Naturlig nok har det også vært observert forandrede nivåer av cytokinproduksjon mellom det betente organet og perifert blod, noe som understreker betydningen av å analysere målorganet. Man har f.eks. funnet høye nivåer av interleukin (IL)-1 β , IL-6 og tumornekrosefaktor- α (TNF- α) produsert av epitelceller, mens IL-10 og IFN- γ blir produsert mest av infiltrerende T-celler (1). Nylig har man funnet forhøyede nivåer av både IL-6 og IL-10 i perifert blod ved Sjögrens syndrom (25), noe som kan tenkes å stimulere autoantistoffproduksjonen.

Apoptose

Hormoner

Konklusjon

Etiologien ved Sjögrens syndrom viser seg å være i høyeste grad kompleks og meget heterogen. Mest sannsynlig spiller både genetiske faktorer og miljøfaktorer en stor rolle. En sterkt forenklet illustrasjon av potensielle mekanismer som inkluderer både genetikk og immunologi, finnes i figur 2. Man kommer nok ikke til å forstå patogenesen fullt ut for denne sykdommen før man har klarlagt det relative bidrag av hver delkomponent i utviklingen av Sjögrens syndrom. Mens de genetiske mekanismene involvert i patogenesen for Sjögrens syndrom fortsatt stort sett er uutforsket, har vi i dag tilgjengelig elegante laboratorieteknikker for analyse av genetiske loci. Disse teknikkene tillater simulering og analyse av overføring av komplekse genetiske karakterdrag blant multiplekse familier og demografiske grupper. Koblingen til de fenotypiske karakteristika for Sjögrens syndrom, som vi allerede har god kjennskap til, blir kanskje det mest spennende i den videre utredningen. Det som gjenstår, er den omstendelige oppgaven å samle et tilstrekkelig stort antall familier som er multiplekse for Sjögrens syndrom og analysere multiple oppsett av kliniske, serologiske og genetiske data innen og mellom disse. Slikt arbeid pågår for tiden og vil forhåpentligvis føre til økt forståelse for denne gåtefulle og komplekse autoimmune sykdommen.

Gruppens arbeid støttes av Norske Kvinners Sanitetsforening, Stiftelsen Helse og Rehabilitering, Meltzerfondet, Norges forskningsråd, NorFA og to EU-Biomed 2-kontrakter. Vi takker Kate Frøland for hjelp ved utarbeidning av manuskriptet.

LITTERATUR

1. Jonsson R, Haga H-J, Gordon TP. Sjögren's syndrome. I: Koopman WJ, red. Arthritis and allied conditions – a textbook of rheumatology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: akseptert for publisering.
2. Haga HJ, Rygh T, Jacobsen H, Johannessen AC, Mjanger Ø, Jonsson R: Sjögren's syndrom – nye synspunkter på diagnostikk. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 2197 – 200.
3. Jacobsson LTH, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson Å, Lieberkind K et al. Dry eyes or mouth – an epidemiological study in Swedish adults with special reference to primary Sjögren's syndrome. J Autoimmun 1989; 2: 521 – 7.
4. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. The prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. Ann Rheum Dis 1997; 56: 521 – 5.
5. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 1993; 36: 340 – 7.
6. Reveille JD, Wilson RW, Provost TT, Bias WB, Arnett FC. Primary Sjögren's syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. Ann Intern Med 1984; 101: 748 – 56.
7. Besana C, Salmaggi C, Pellegrino C, Pierro L, Vergani S, Faravelli A et al. Chronic bilateral dacryo-adenitis in identical twins: a possible incomplete form of Sjögren syndrome. Eur J Pediatr 1991; 150: 652 – 5.
8. Scofield RH, Kurien BT, Reichlin M. Immunologically restricted and inhibitory anti-Ro/SSA in monozygotic twins. Lupus 1997; 6: 395 – 8.
9. Garchon HJ. Non-MHC-linked genes in autoimmune diseases. Curr Opin Immunol 1993; 5: 894 – 9.
10. Theofilopoulos AN. The basis of autoimmunity: part II. Genetic predisposition. Immunol Today 1995; 16: 150 – 9.
11. Newkirk MM, Shiroky JB, Johnson N, Danoff D, Isenberg DA, Shustik C et al. Rheumatic disease patients, prone to Sjögren's syndrome and/or lymphoma, mount an antibody response to Bhrf1, The Epstein-Barr viral homologue of Bcl-2. Br J Rheum 1996; 35: 1075 – 81.
12. von Herrath MG, Oldstone MBA. Virus-induced autoimmune disease. Curr Opin Immunol 1996; 8: 878 – 85.
13. Gyapay G, Morissette J, Vignal A, Dib C, Fizames C, Millaseau P et al. The 1993 – 94 Genethon human genetic linkage map. Nat Genet 1994; 7: 246 –

14. Hardwick LJ, Walsh S, Butcher S, Nicod A, Shatford J, Bell J et al. Genetic mapping of susceptibility loci in the genes involved in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 197 – 8.
15. Hearne CM, McAleer MA, Love JM, Aitman TJ, Cornall RJ, Ghosh S et al. Additional microsatellite markers for mouse genome mapping. *Mamm Genome* 1991; 1: 273 – 82.
16. Becker KG, Simon RM, Bailey-Wilson JE, Freidlin B, Biddison WE, McFarland HF et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9979 – 84.
17. Holmdahl R. Genetics of susceptibility to chronic experimental encephalomyelitis and arthritis. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 710 – 7.
18. Watanabe-Fukunaga R, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA, Nagata S. Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature* 1992; 356: 314 – 7.
19. Takahashi T, Tanaka M, Brannan CI, Jenkins NA, Copeland NG, Suda T et al. Generalized lymphoproliferative disease in mice caused by a point mutation in the Fas ligand. *Cell* 1994; 76: 969 – 76.
20. Miyagawa S, Shinohara K, Nakajima M, Kidoguchi K-I, Fujita T, Fukumoto T et al. Polymorphisms of HLA II genes and autoimmune responses to Ro/SS-A-La/SS-B among Japanese subjects. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 927 – 34.
21. Rischmueller M, Lester S, Chen Z, Champion G, van den Berg R, Beer R et al. HLA class II phenotype controls diversification of autoantibody response in primary Sjögren's syndrome (pSS). *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 365 – 71.
22. Kang H-I, Fei H, Saito I, Sawada S, Chen S-I, Yi D et al. Comparison of HLA class II genes in Caucoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1993; 150: 3615 – 23.
23. Jonsson R, Klareskog L, Bäckman K, Tarkowski A. Expression of HLA-D locus (DP, DQ, DR) coded antigens, β 2-microglobulin, and the interleukin 2 receptor in Sjögren's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 45: 235 – 43.
24. Venables P, Rigby SP. Viruses in the etiopathogenesis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997; 24 (suppl): 3 – 5.
25. Halse A-K, Tengnér P, Wahren-Herlenius M, Haga H-J, Jonsson R. Increased frequency of IL-6 and IL-10 secreting cells in peripheral blood from patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 1999; 49: 533 – 8.

26. Bolstad AI, Jonsson R. The role of apoptosis in Sjögren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 1998; 149: 25 – 9.
 27. Skarstein K, Nerland A, Eidsheim M, Mountz JD, Jonsson R. Lymphoid cell accumulation in salivary glands of autoimmune MRL mice can be due to impaired apoptosis. *Scand J Immunol* 1997; 46: 373 – 8.
 28. Roubinian JR, Talal N, Greenspan JS, Goodman JR, Siiteri PK. Effect of castration and sex hormone treatment on survival, anti-nucleic acid antibodies and glomerulonephritis in NZB/NZW F1 mice. *J Exp Med* 1978; 147: 1568 – 83.
 29. Steinberg AD, Melez KA, Raveche ES. Approach to the study of the role of sex hormones in autoimmunity. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 1170 – 6.
 30. Carlsten H, Nilsson N, Jonsson R, Bäckman K, Holmdahl R, Tarkowski A. Estrogen accelerates immune complex glomerulonephritis but ameliorates T cell-mediated vasculitis and sialadenitis in autoimmune MRL lpr/lpr mice. *Cell Immunol* 1992; 144: 190 – 202.
-

Publisert: 20. mars 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 23. juni 2026.