

Kasper Jørgensen

Beskytter det kvindelige kromosom mod følger af Alzheimer?

Kvinder har større risiko end mænd for at få Alzheimers sygdom, men har til gengæld en bedre overlevelse med sygdommen og muligvis også et lidt lempeligere sygdomsforløb. Det virker som et paradoks, men en del af forklaringen skal formentlig findes i vores kønskromosomer.



Kvinder har generelt en højere middellevetid end mænd, og derved bedre mulighed for at rykke op i en aldersklasse, hvor risikoen for demens er størst. Ifølge Sundhedsdatastyrelsen tegner kvinder sig for ca. 57% af nydiagnosticerede tilfælde af demens (incidens), mens mænd kun udgør ca. 43%. Hvis man ser på kønsfordelingen for patienter, der lever med en demensdiagnose (prævalens), er kønsforskellen endnu mere udtalt: ca. 61% af patienterne er kvinder, og kun ca. 39% er mænd. Kvinder lever med andre ord flere år end mænd med en demenssygdom. Forskellen i kvinders og mænds middellevetid forklarer langt henad vejen, hvorfor flere kvinder end mænd diagnosticeres med demens. Men det er straks vanskeligere at forstå, hvorfor mænd med demens har højere dødelighed end kvinder med demens.

Dårligere overlevelse blandt mænd

Forskere fra *University of California* i San Francisco har undersøgt sammenhængen mellem køn og dødelighed ved Alzheimers sygdom ved hjælp af en meta-analyse af 16 prospektive studier. Analysen bekræfter, at mænd har en signifikant kortere overlevelsestid med Alzheimer end kvinder udtrykt ved en *hazard ratio* på 1,63 (95%



konfidensinterval 1,45 til 1,84). I det lange løb er dødeligheden med Alzheimer i sagens natur 100%, uanset køn, men mænd dør omkring 63% hurtigere med sygdommen end kvinder.

Beskyttende protein

En del af forklaringen på forskellen i dødelighed ved Alzheimers sygdom skal formentlig findes i kønskromosomerne. Kvinder er fra naturens hånd er udstyret med to X-kromosomer, hvorimod mænd har kombinationen XY. X-kromosomet er bl.a. hjemsted for et gen ved navn KDM6A, der ikke findes på Y-kromosomet. Pågældende gen koder for et protein (nærmere bestemt et enzym af typen histon demethylase), der ifølge dyreforsøg har en beskyttende virkning mod de skadelige virkninger af beta-amyloid. Proteinet beskytter ikke mod at få Alzheimer, men det begrænser skadevirkningen på hjernen, når man har sygdommen.

Umiddelbart skulle man ikke forvente, at to X-kromosomer ville udgøre nogen fordel i forhold til KDM6A, da det ene X-kromosom inaktiveres allerede under den tidlige fosterudvikling. X-kromosomet bliver så at sige pakket ind i et lag af ikke-kodende RNA, der lukker og slukker for aktiviteten. Men nogle få gener på det nedlukkede X-kromosom formår at forblive aktive – herunder KDM6A. Kvinder har derved en dobbelt produktion af de beskyttende enzymer sammenlignet med mænd.

Manipulerede mus

Forskerne udførte en forsøgsrække med mus, der var genetisk manipuleret til at udvikle noget, der svarer til Alzheimers sygdom hos mennesker. De fandt, at Alzheimermus af hankøn levede kortere tid med sygdommen end Alzheimermus af hunkøn. Forskerne fremavlede endvidere hankøns Alzheimermus med et ekstra X-kromosom (XXY-mus), hvilket viste sig at øge overlevelsestiden med sygdommen. Endvidere klarede XXY-Alzheimermusene sig relativt bedre på en hukommelsestest i form af en muselabyrinth. Det ekstra X-kromosom så med andre ord ud til at forsinke sygdomsudviklingen og mildne følgerne af Alzheimer. Yderligere forsøg med at bortoperere henholdsvis testikler og æggestokke (gonader) hos musene i en ung alder viste, at den beskyttende virkning var uafhængig af produktionen af kønshormoner.

Styrket genekspression

For at blive klogere på, hvilken rolle KDM6A spiller for den menneskelige hjerne, dykkede de tilsyneladende utrættelige forskerne ned i en databank med oplysninger om genekspression og genomsekventering baseret på prøver fra hjernevæv fra knap 1.000 afdøde personer – det såkaldte *Genotype-Tissue Expression* projekt. Det lykkedes dem at identificere en særlig aktiv variant (allel) af KDM6A, der styrker ekspressionen af genet i hjernen. Næste skridt var at undersøge forekomsten af denne allel blandt knap 800 deltagere i et igangværende prospektivt studie vedrørende udviklingen af Alzheimers sygdom, *the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*. Forekomsten af den særligt aktive udgave af KDM6A var den samme blandt deltagere med og uden Alzheimer og *mild cognitive impairment*. Det indikerer, at genvarianten ikke beskytter mod at få Alzheimers sygdom. Men deltagere, der var bærere af en eller to udgaver af allelen, var bedre i stand til at bevare deres kognitive funktionsniveau gennem årene, end deltagere uden den særligt aktive genvariant. Den bedste beskyttelse mod kognitiv svækkelse sås hos en håndfuld kvinder med to udgaver af allelen.

En af forskerne bag studiet, neurolog Dena Dubal, peger på muligheden for måske at *booste* ekspressionen af KDM6A hos både kvinder og mænd med henblik på at øge modstandsdygtigheden mod Alzheimers sygdom.

BAGGRUND

Davis EJ, Broestl L, Abdulai-Saiku S, Worden K, Bonham LW, Minones-Moyano E, et al. A second X chromosome contributes to resilience in a mouse model of Alzheimer's disease. *Sci Transl Med.* 2020;12(558).



[Female Chromosomes Offer Resilience to Alzheimer's Study Reveals the Second X Chromosome Confers Protection. University of California San Francisco news, 26. august 2020](#)

[Female Chromosomes provide extra protection from Alzheimer's. Video fra University of California San Francisco](#)

[Does Second X Chromosome Boost Women's Resilience Against Alzheimer's? Alzforum, 28. august 2020](#)

Oprettet: 17. december 2020