

Arh. farm. 2016;66: 135 – 146

Pregledni rad/ Review article

Polne razlike u kliničkoj slici i terapiji multiple skleroze

Mirjana Nacka-Aleksić*

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za fiziologiju, Vojvode Stepe
450, 11221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju, e-mail: mnacka@pharmacy.bg.ac.rs (Tel: +381 11 3951209)

Kratak sadržaj

Multipla skleroza (MS) se češće javlja kod žena nego kod muškaraca i disproporcija između obolevanja žena i muškaraca od ove bolesti pokazuje tendenciju stalnog rasta. Pol ima kritičnu ulogu u razvoju, progresiji, kliničkim manifestacijama MS i odgovoru na terapiju. Ove razlike su, najverovatnije, posledica delovanja genetskih, epigenetskih i hormonskih faktora, razlika u izloženosti pojedinim sredinskim faktorima, kao i bioloških razlika između imunskog i nervnog sistema žena i muškaraca. Polne razlike u svim ovim aspektima se moraju uzeti u obzir prilikom dizajniranja i tumačenja rezultata istraživanja vezanih za patogenezu MS, a posebno prilikom razvoja novih terapijskih strategija i kliničkih istraživanja lekova namenjenih lečenju ove bolesti. Razumevanje mehanizama koji stoje u osnovi polnih razlika u patogenezi i/ili odgovoru na terapiju u MS bi moglo biti relevantno i za širi spektar autoimunskih bolesti u kojima je izražen polni dimorfizam u incidenci i prevalenci i/ili kliničkim manifestacijama bolesti.

Ključne reči: polne razlike, multipla skleroza, DMT

Polne razlike u autoimunskim bolestima

Epidemiološki podaci ukazuju da su incidenca i prevalenca autoimunskih bolesti u svetu u kontinuiranom porastu (1). Procenjuje se da približno 78% svih obolelih od autoimunskih bolesti čine žene (2). Žene češće obolevaju od organ-specifičnih autoimunskih bolesti, kao što su Graves-Basedowljeva bolest, Hashimoto tireoiditis, multipla skleroza (MS), ali i od generalizovanih autoimunskih bolesti (npr. sistemski eritematozni lupus) (3). Iako osnova ovog biološkog fenomena nije u potpunosti razjašnjena, smatra se da bi polno specifične razlike u imunskim funkcijama mogle da budu od značaja (4). Imunski sistem žena i muškaraca (5), kao i većine životinjskih vrsta (6) se značajno razlikuju. Generalno, jedinke ženskog pola karakteriše veća imunska reaktivnost, što se ogleda u efikasnijem imunskom odgovoru u infektivnim i pojedinim neinfektivnim bolestima (7,8). Pored polnih razlika u efikasnosti protektivnog imunskog odgovora, pokazane su polne razlike i u aberantnom imunskom odgovoru (3,4). Žene imaju 1,7 puta više T-ćelija specifičnih za sopstvene antigene nego muškarci (9), što verovatno doprinosi većoj incidenci i prevalenci autoimunskih bolesti kod žena.

Uticaj genetskih, sredinskih i hormonskih faktora na polne razlike u etiopatogenezi MS

MS je hronična, inflamatorna, demijelinizirajuća bolest centralnog nervnog sistema (CNS) i jedna od najčešćih organ-specifičnih autoimunskih bolesti. Pored toga, MS je najčešća neurološka bolest i najčešći uzrok onesposobljenosti mladih odraslih osoba (10). Karakteriše je postojanje jasno ograničenih polja demijelinizacije (plakovi) u kojima je, u aktivnoj fazi bolesti, prisutan inflamatorni infiltrat koji se sastoji od CD4+ i CD8+ T-limfocita, B-limfocita, makrofaga i aktivisanih ćelija mikroglije (11). Lezije su diseminovane u beloju masi mozga i kičmene moždine, što dovodi do pojave različitih neuroloških ispada. Klinički tok MS i njeni simptomi su takođe heterogeni, odražavajući razlike u vremenskoj i prostornoj diseminaciji lezija u CNS-u. Najčešću formu MS (85% obolelih) karakteriše inicijalna epizoda neurološkog deficita praćena periodom poboljšanja (remisija), posle čega slede naizmenične smene pogoršanja (relapsa) i remisija (relapsno-remitentni oblik MS, RRMS) (11). Vremenom, neurološka oštećenja se akumuliraju i oko 80% obolelih razvija sekundarno progresivni oblik MS (SPMS) (11). Umesto karakterističnih inflamatornih lezija, javlja se neurodegeneracija, atrofija tkiva i gubitak aksona, što se klinički manifestuje ireverzibilnim neurološkim deficitom.

Tačan uzrok MS je još uvek nepoznat a mehanizmi nastanka nedovoljno razjašnjeni. Smatra se da se bolest javlja kod genetski predisponiranih osoba, a penetraciju bolesti omogućavaju različiti stohastički i sredinski faktori (12). Razvoj MS je usko povezan sa prevalencom specifičnih polimorfizama HLA gena, a posebno HLA-

DRB1 alela, koji se smatra najznačajnijim genetskim faktorom rizika za razvoj MS (13). Neki od rizičnih HLA alela (DRB1*1501) se češće nalaze kod osoba ženskog pola (14), što bi se moglo povezati sa većom incidencom MS kod žena. Polimorfizam gena koji kodiraju α -lanac receptora za IL-2 i IL-7, takođe može imati ulogu u obolevanju od MS (12,15). Pokazano je da su rizični polimorfizmi i ovih gena češći kod žena nego kod muškaraca obolelih od MS (16). Genetski faktori, osim što utiču na predispoziciju za obolevanje od MS, mogu da budu determinativni i za težinu bolesti, utičući na patogenetske mehanizme oštećenja, ali i na osetljivost nervnog tkiva na oštećenje i/ili njegov reparatorni kapacitet (17). Budući da je ekspresija gena koji su potencijalno odgovorni za osetljivost ćelija na oštećenje u mozgu polno dimorfna (18,19), može se zaključiti da su genetski faktori važni ne samo za polne razlike u obolevanju od MS, već i za polne razlike u težini bolesti.

Pored genetskih, sredinski faktori imaju važnu ulogu u razvoju MS (20). Aberantnu aktivaciju neuroantigen-specifičnih T- i B-limfocita najčešće uzrokuju virusi (Epstein-Barr virus, humani herpes virus tip 6, kao i retrovirusi) (21). Osim virusnih infekcija, geografska širina, izlaganje određenim ksenobioticima, pušenje, dijeta i deficit vitamina D značajno koreliraju sa obolevanjem od MS (22,23,24). Pretpostavlja se da su polne razlike u izloženosti ili osetljivosti na delovanje sredinskih faktora, kao i promena načina života kod žena u proteklih 50 godina, odgovorni za porast incidence MS kod žena (25,26), s obzirom na to da se genetski „makeup” populacije kroz generacije smatra stabilnim (27). U prilog toj pretpostavci ide i zapažanje da se polne razlike u obolevanju od MS gube sa promenom izloženosti određenim sredinskim faktorima (25).

Pored genetskih i sredinskih faktora, smatra se da bi za polni dimorfizam u razvoju MS mogli biti važni i hormoni, pre svega polni dimorfizam u koncentraciji polnih steroida. O značaju ženskih gonadnih hormona za patogenezu MS govore i podaci koji ukazuju na značajnu povezanost između odnosa koncentracije progesterona i estradiola tokom lutealne faze menstrualnog ciklusa i broja i zapremine lezija kod žena sa MS (28). Takođe, poznato je da u graviditetu dolazi do remisije bolesti, posebno u drugom i trećem trimestru, kada su koncentracije cirkulišućih estrogena i progesterona veoma visoke (29). Prilikom razmatranja uloge polnih hormona u patogenezi MS, moraju se uzeti u obzir i polne razlike u ekspresiji receptora za polne steroidne hormone, ne samo u/na imunskim ćelijama (30), nego i ćelijama CNS-a (31). Osim toga, treba imati u vidu da polni steroidni hormoni i njihovi metaboliti mogu uticati na težinu neuroinflamacije i stepen oštećenja ciljnog tkiva ne samo posredstvom receptora za polne hormone, već i drugih tipova receptora (32,33). Naime, gonadni i lokalno sintetisani steroidni hormoni i njihovi metaboliti mogu da ostvaruju brze, negenomske efekte u CNS-u, interakcijom sa ligand-zavisnim jonskim kanalima (npr. GABA_A receptori) i drugim membranskim receptorima (34,35,36).

Polne razlike u epidemiološkim i kliničkim karakteristikama MS

Kao što je već rečeno, MS se češće javlja kod žena nego kod muškaraca (37). Aproksimativno, na tri obolele žene dolazi jedan muškarac (37). Tokom poslednjih 50 godina uočen je trend stalnog povećanja prevalencije MS kod žena u odnosu na muškarce (38), što bi moglo da ukazuje na veće povećanje učestalosti bolesti u ženskoj populaciji. Međutim, ova disproporcija između žena i muškaraca bi mogla biti posledica manjeg porasta obolevanja muškaraca, njegove stagnacije ili čak smanjenja tokom istog perioda, na šta ukazuju pojedine studije (39). Pored toga, prvi simptomi se kod žena javljaju se u nešto ranijem uzrastu u poređenju sa muškarcima (40).

Osim na prevalencu, pol utiče i na klinički tok, težinu i simptomatologiju MS (37,41). Naime, iako su žene podložnije obolevanju od MS, one češće imaju benigniji tok bolesti (RRMS), dok muškarci češće boluju od MS sa primarno progresivnim tokom (PPMS) (14). Pored toga, kod muškaraca se brže nego kod žena razvija teška onesposobljenost (42,43). S druge strane, žene pokazuju predispoziciju za češću pojavu relapsa, ali je oporavak posle ataka bolji u odnosu na muškarce (44,45). Bolest se kod žena češće inicijalno manifestuje senzornim, a kod muškaraca cerebelarnim simptomima ili poremećajima funkcije moždanog stabla (46). Motorni simptomi se češće javljaju kod muškaraca i udruženo sa kasnijim početkom bolesti (47). Kognitivni poremećaji su takođe češći i teži kod muškaraca (48), dok su senzitivni simptomi, kao što su bolni sindromi (neuralgija n. trigeminusa, periferni neuropatski bol), češći kod žena (49). S druge strane, i žene i muškarci osećaju zamor i fizičku slabost sa sličnom učestalošću (50,51). Osećaj kognitivne iscrpljenosti je takođe slično zastupljen kod žena i muškaraca (52).

Slično kao kod MS, polne razlike u incidenci i težini bolesti pokazane su i u najzastupljenijem animalnom modelu MS - eksperimentalnom autoimunskom encefalomijelitisu (53,54).

Polne razlike u terapiji MS

Usled velike patogenetske i kliničke heterogenosti MS, njeno lečenje predstavlja veliki izazov. Rano otpočinjanje terapije koja modifikuje tok bolesti (*engl.* disease modifying therapy, DMT) je neophodno kako bi se redukovao broj relapsa i neurološki deficiti i sprečila ili odložila progresija onesposobljenosti. Imajuću u vidu prethodno opisane faktore koji utiču na polne razlike u patogenezi, toku i simptomatologiji MS, moglo bi se pretpostaviti da bi se ove polne razlike odrazile i na odgovor na terapiju MS. Međutim, polne razlike u odgovoru na DMT za MS su ispitivane samo u malom broju studija, najčešće na nedovoljno velikim uzorcima (55,56) i sa konfliktnim rezultatima. Smatra se da su glavna prepreka za velike kliničke studije u kojima bi se ispitivale polne razlike u odgovoru na DMT veliki finansijski zahtevi ovakvih studija

(57). Kao mogući razlog za konfliktne rezultate randomiziranih kontrolisanih studija navodi se nepostojanje objektivnih prediktivnih biomarkera terapijskog odgovora (58).

Prvi lekovi iz grupe DMT za koje je dokazana uspešnost (*engl.* evidence based) u terapiji MS su interferon (IFN)- β 1b za supkutanu primenu, IFN- β 1a za intramuskularnu primenu, IFN- β 1a za supkutanu primenu i glatiramer acetat (GA) (58). Mehanizmi kojima IFN- β ostvaruje svoje efekte nisu u potpunosti razjašnjeni, ali se smatra da oni, između ostalog, uključuju: inhibiciju aktivacije i proliferacije T-ćelija, apoptozu autoreaktivnih T-ćelija, indukciju diferencijacije regulatornih T-ćelija, inhibiciju migracije leukocita kroz krvno-moždanu barijeru, modulaciju delovanja citokina i antivirusnu aktivnost (59). Studija u kojoj je kohorta od 2570 bolesnika sa RRMS tretirana preparatima IFN- β i prospektivno praćena tokom 7 godina sugerise da odgovor na terapiju IFN- β nije bio isti kod oba pola (60). Naime, muškarci u grupi sa malim brojem ataka pre početka tretmana su pokazali značajno manji rizik od prvog relapsa i napredovanja onesposobljenosti za 1 stepen proširene skale stepena onesposobljenosti (*engl.* Expanded Disability Status Scale, EDSS) (60). S druge strane, muški pol je bio faktor rizika za progresiju bolesti u podgrupi sa odloženim početkom tretmana (57). Kod bolesnika sa SPMS, tretman IFN- β je efikasnije sprečavao progresiju onesposobljenosti i neuroradioloških parametara bolesti kod žena nego kod muškaraca (61). Slični rezultati su dobijeni i u jednoj evropskoj studiji za IFN- β 1b (62). Postoji više objašnjenja za polno dimorfne nalaze pomenutih studija. Jedno od ponuđenih objašnjenja za polne razlike u terapijskom odgovoru na IFN- β je aktivacija različitih signalnih puteva od strane ovog citokina (63). Naime, smanjenje progresije bolesti i razvoja onesposobljenosti (prema EDSS) se pripisuje aktivaciji signalnog puta IL-6 kod žena, a IFN- γ kod muškaraca sa MS (64). Sudeći prema neuroradiološkim ispitivanjima, kod muškaraca, za razliku od žena obolelih od MS, češće su vidljive lezije koje su patohistološki manje inflamatorne, a više neurodegenerativne (65) i koje su indikativne za ireverzibilnu demijelinizaciju i gubitak aksona (66). Ovi podaci bi mogli da objasne manji rizik od relapsa kod muškaraca tokom tretmana IFN- β (60). Kao što je ranije pomenuto, poznato je da polni hormoni modulišu aktivnost bolesti i oštećenje nervnog tkiva (67,68). Budući da terapija IFN- β dovodi do ushodne regulacije ekspresije estrogenskih i progesteronskih receptora, razlike u osetljivosti nervnog tkiva na delovanje polnih hormona bi takođe mogle da imaju ulogu u različitom odgovoru žena i muškaraca na terapiju (69,70,71). Međutim, treba istaći da efekti DMT na hormonski status obolelih od MS (i *vice versa*, uticaj hormonskog statusa na DMT), nisu ispitani ni u jednoj kliničkoj studiji.

GA je smeša sintetskih polipeptida koji su sastavljeni od četiri aminokiseline. Ovaj sintetski kopolimer pokazuje brojne antigenske sličnosti sa glavnom komponentom mijelina - baznim proteinom mijelina (*engl.* myelin basic protein, MBP) i modifikuje imunski odgovor na mijelin. Naime, GA pokazuje veliki afinitet za

vezivanje za molekule glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (*engl.* major histocompatibility complex, MHC) i, sledstveno, kompeticiju sa različitim mijelinskim antigenima za njihovu prezentaciju T-ćelijama. Pored toga, GA indukuje promenu u procentualnoj zastupljenosti, citokinskom profilu i efektorskim funkcijama antigen-specifičnih CD4+ i CD8+ T-limfocita. Uz sve ovo, GA indukuje diferencijaciju Th2 limfocita na periferiji, njihovu migraciju u CNS i *in situ* supresiju neuroinflamatornog procesa (55). Pojedine studije sugerišu da muškarci sa PPMS pokazuju bolji odgovor na GA od žena. Međutim, radiološki ishod terapije GA se nije razlikovao između žena i muškaraca sa PPMS, kao ni klinički odgovor na GA kod bolesnika sa RRMS (55).

Bolesnicima sa RRMS koji nisu odgovorili na prvu liniju DMT ili koji imaju veoma aktivnu bolest (dva ili više relapsa godišnje) se preporučuje korišćenje visoko specifičnog humanizovanog monoklonskog antitela natalizumab (58). Ovo antitelo je usmereno protiv $\alpha 4$ -subjedinice integrina (prisutnog na većini leukocita) i onemogućava interakciju sa njegovim ligandom, adhezivnim molekulom na endotelnim ćelijama krvnih sudova mozga i kičmene moždine. Na taj način, natalizumab sprečava migraciju leukocita kroz krvno-moždanu barijeru u CNS i time sprečava otpočinjanje imunskog/inflamatornog odgovora. Efikasnost natalizumaba ispitivana je u dve velike, randomizirane kontrolisane studije (72,73). Nađeno je da njegova primena smanjuje učestalost relapsa i kod žena i kod muškaraca, ali da odlaže progresiju onesposobljenosti samo kod žena (74). Mehanizmi odgovorni za ovaj fenomen nisu razjašnjeni.

S obzirom na podatke koji sugerišu da upotreba pojedinih DMT, u zavisnosti od oblika bolesti, rezultuje različitim terapijskim odgovorom kod žena i muškaraca obolelih od MS, opravdano je razmišljati o terapijskom pristupu koji bi bio polno specifičan, i kao takav, efikasniji i sa manje neželjenih dejstava.

Zaključak

Pol utiče na incidencu, klinički tok, histopatologiju, simptomatologiju i odgovor na terapiju u MS. Iako se najveći broj studija fokusira na značaj polnih hormona za polni dimorfizam u MS, pokazano je da su i drugi faktori relevantni za ove polne razlike. One predstavljaju rezultantu složenih interakcija između genetskih, epigenetskih i hormonskih faktora, razlika u izloženosti i/ili osetljivosti na delovanje sredinskih faktora, kao i intrizičnih bioloških razlika u imunskom i nervnom sistemu žena i muškaraca. Dalja istraživanja iz oblasti imunologije, genetike, neurobiologije i endokrinologije, udružena sa rafinisanim epidemiološkim metodama, neophodna su u cilju rasvetljavanja i razumevanja činilaca i ćelijskih i molekularnih mehanizama koji doprinose polnim razlikama u obolevanju, patogenezi i manifestacijama ove bolesti, što bi omogućilo i optimizaciju DMT, odnosno, terapiju personalizovanu prema polu bolesnika. Mogućnost polno specifične DMT-MS, koja bi bila klinički efikasna,

bezbednija i jeftinija, čini ovo pitanje krucijalnim za razmatranje u budućnosti, ne samo kada je u pitanju MS, već i druge organ-specifične autoimunske bolesti u kojima postoji izražen polni dimorfizam u obolevanju i/ili kliničkoj slici.

Zahvalnica

Izrada ovog rada podržana je od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, Projekat br. 175050.

Literatura:

1. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing. *International Journal of Celiac Disease*. 2015;3(4):151-155.
2. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose N. Sex Differences in Autoimmune Disease from a Pathological Perspective. *The American Journal of Pathology*. 2008;173(3):600-609.
3. Ngo S, Steyn F, McCombe P. Gender differences in autoimmune disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2014;35(3):347-369.
4. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2007;6(6):366-372.
5. McCombe P, Greer J. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;19(4):392-402.
6. McKean K, Nunney L. Bateman's principle and immunity: phenotypically plastic reproductive strategies predict changes in immunological sex differences. *Evol*. 2005;59(7):1510-1517.
7. Ansar Ahmed S, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol*. 1985;121:531-551.
8. Hewagama A, Patel D, Yarlaga S, Strickland F, Richardson B. Stronger inflammatory/cytotoxic T-cell response in women identified by microarray analysis. *Genes and Immunity*. 2009;10(5):509-516.
9. Su L, Kidd B, Han A, Kotzin J, Davis M. Virus-Specific CD4+ Memory-Phenotype T Cells Are Abundant in Unexposed Adults. *Immunity*. 2013;38(2):373-383.
10. Rolak L. Multiple Sclerosis: It's Not The Disease You Thought It Was. *Clinical Medicine & Research*. 2003;1(1):57-60.
11. Pender M, Greer J. Immunology of multiple sclerosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007;7(4):285-292.
12. Dendrou C, Fugger L, Friese M. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545-558.

13. Oksenberg J, Barcellos L. Multiple sclerosis genetics: leaving no stone unturned. *Genes and Immunity*. 2005;6(5):375-387.
14. Bove R, Chitnis T. The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(5):520-526.
15. Hartmann F, Khademi M, Aram J, Ammann S, Kockum I, Constantinescu C et al. Multiple sclerosis-associated IL2RA polymorphism controls GM-CSF production in human TH cells. *Nature Communications*. 2014;5:5056. doi: 10.1038/ncomms6056
16. Majdinasab N, Hosseini Behbahani M, Galehdari H, Mohaghegh M. Association of interleukin 7 receptor gene polymorphism rs6897932 with multiple sclerosis patients in Khuzestan Iran. *J Neurol*. 2014;13(3):168–171.
17. Hill N, Hultcrantz M, Sarvetnick N, Flodström-Tullberg M. The target tissue in autoimmunity – an influential niche. *European Journal of Immunology*. 2007;37(3):589-597.
18. Du L, Bayir H, Lai Y, Zhang X, Kochanek P, Watkins S et al. Innate Gender-based Proclivity in Response to Cytotoxicity and Programmed Cell Death Pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(37):38563-38570.
19. Davies W, Wilkinson L. It is not all hormones: Alternative explanations for sexual differentiation of the brain. *Brain Research*. 2006;1126(1):36-45.
20. Kuusisto H, Kaprio J, Kinnunen E, Luukkaala T, Koskenvuo M, Elovaara I. Concordance and heritability of multiple sclerosis in Finland: study on a nationwide series of twins. *European Journal of Neurology*. 2008;15(10):1106-1110.
21. Kakalacheva K, Münz C, Lünemann J. Viral triggers of multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2011;1812(2):132-140.
22. Franklin G, Nelson L. Environmental risk factors in multiple sclerosis: Causes, triggers, and patient autonomy. *Neurology*. 2003;61(8):1032-1034.
23. Handunnetthi L, Ramagopalan S, Ebers G. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1*15. *Neurology*. 2010;74(23):1905-1910.
24. Lauer K. Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2010;10(3):421-440.
25. Setlow V. Gender differences in susceptibility to environmental factors. Washington: National Academy Press, 1998.
26. Voskuhl R, Gold S. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8(5):255-263.
27. Koch-Henriksen N, Sørensen P. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology*. 2010;9(5):520-532.
28. Pozzilli C, Falaschi P, Mainero C, Martocchia A, D'Urso R, Proietti A et al. MRI in multiple sclerosis during the menstrual cycle: Relationship with sex hormone patterns. *Neurology*. 1999;53(3):622-622.

29. van Walderveen M, Tas M, Barkhof F, Polman C, Frequin S, Hommes O, Valk J. Magnetic resonance evaluation of disease activity during pregnancy in multiple sclerosis. *Neurology*. 1994;44(2):327-327.
30. Kovats S, Carreras E, Agrawal H. Sex Steroid Receptors in Immune Cells. In: Klein SL, Roberts CW, editors. *Sex Hormones And Immunity To Infection*. Berlin: Springer-Verlag, 2010:53-92.
31. Jung-Testas I, Baulieu E. Steroid hormone receptors and steroid action in rat glial cells of the central and peripheral nervous system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1998;65(1-6):243-251.
32. Giatti S, D'Intino G, Maschi O, Pesaresi M, Garcia-Segura L, Calza L, Caruso D, Melcangi R. Acute experimental autoimmune encephalomyelitis induces sex dimorphic changes in neuroactive steroid levels. *Neurochem Int*. 2010;56(1):118-127.
33. Luchetti S, van Eden C, Schuurman K, van Strien M, Swaab D, Huitinga I. Gender differences in multiple sclerosis: induction of estrogen signaling in male and progesterone signaling in female lesions. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73(2):123-135.
34. Lambert JJ, Belelli D, Peden DR, Vardy AW, Peters JA. Neurosteroid modulation of GABAA receptors. *Prog Neurobiol*. 2003;71:67-80.
35. Melcangi RC, Panzica GC. Neuroactive steroids: old players in a new game. *Neuroscience*. 2006;138:733-739.
36. McEwen B. Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends Pharmacol Sci*. 1991;12:141-147.
37. Bove R, Chitnis T. Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clin Immunol*. 2013;149(2):201-210.
38. Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S Jr et al. MS base study group and the New Zealand MS prevalence study group. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(10):e48078.
39. Bentzen J, Flachs EM, Stenager E, Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N. Prevalence of multiple sclerosis in Denmark 1950--2005. *Mult Scler*. 2010;16(5):520-525.
40. Paty DW, Noseworthy JH, Ebers GC. Diagnosis of multiple sclerosis. In: Paty DW, Ebers GC, editors. *Multiple sclerosis*. Philadelphia: FA Davis Company, 1997:48-51.
41. Tomassini V, Pozzilli C. Sex hormones, brain damage and clinical course of Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009;286(1-2):35-39.
42. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain*. 1991;114(Pt 2):1045-1056.
43. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: anamnestic process. *Brain*. 2003;126(Pt 4):770-782.
44. Held U, Heigenhauser L, Shang C, Kappos L, Polman C. Predictors of relapse rate in MS clinical trials. *Neurology*. 2005;65(11):1769-1773.
45. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79(12):1368-1374.

46. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology*. 2005;65(12):1919-1923.
47. Hawkins S, McDonnell G. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(2):148-152.
48. Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:332–342.
49. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis—prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain*. 2005;9(5):531–542.
50. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult. Scler*. 2003;9(3):219–227.
51. Chwastiak LA, Gibbons LE, Ehde DM, Sullivan M, Bowen JD et al. Fatigue and psychiatric illness in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *J. Psychosom. Res*. 2005;59(5):291–298.
52. Savettieri G, Messina D, Andreoli V, Bonavita, S, Caltagirone C et al. Gender -related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *J. Neurol*. 2004;251(10):1208–1214.
53. Nacka-Aleksić M, Djikić J, Pilipović I, Stojić-Vukanić Z, Kosec D, Bufan B et al. Male rats develop more severe experimental autoimmune encephalomyelitis than female rats: Sexual dimorphism and diergism at the spinal cord level. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2015;49:101-118.
54. Nacka-Aleksić M, Pilipović I, Stojić-Vukanić Z, Kosec D, Bufan B, Vujnović I et al. Sexual dimorphism in the aged rat CD4+ T lymphocyte-mediated immune response elicited by inoculation with spinal cord homogenate. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2015;152:15-31.
55. Wolinsky J, Shochat T, Weiss S, Ladkani D. Glatiramer acetate treatment in PPMS: Why males appear to respond favorably. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;286(1-2):92-98.
56. Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V, Lechner-Scott J, Trojano M, Izquierdo G et al. Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. *Brain*. 2013;136(12):3609-3617.
57. Voskuhl R. Sex difference in autoimmune disease. *Biol Sex Differ*. 2011;2(1):1. doi: 10.1186/2042-6410-2-1
58. Wiendl H, Toyka K, Rieckmann P, Gold R, Hartung H, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *Journal of Neurology*. 2008;255(10):1449-1463.
59. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74 Suppl 1:S 17-24.
60. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, Fuiani A, Zimatore G, Tortorella C et al. Post-marketing of disease modifying drugs in multiple sclerosis: An exploratory analysis of gender effect in interferon beta treatment. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;286(1-2):109-113.

61. Li D, Zhao G, Paty D. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology*. 2001;56(11):1505-1513.
62. SPECTRIMS. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*. 2001;56(11):1496-1504.
63. Charbit H, Benis A, Geysheis B, Karussis D, Petrou P, Vaknin-Dembinsky A et al. Sex-specific prediction of interferon beta therapy response in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22(6):986-989.
64. Contasta I, Totaro R, Pellegrini P, Del Beato T, Carolei A, Berghella A. A gender-related action of IFNbeta-therapy was found in multiple sclerosis. *Journal of Translational Medicine*. 2012;10(1):223. doi: 10.1186/1479-5876-10-223.
65. Pozzilli C, Tomassini V, Marinelli F, Paolillo A, Gasperini C, Bastianello S. „Gender gap” in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging evidence. *Eur J Neurol*. 2003;10(1):95-97.
66. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlation. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(1):1-8.
67. Sicotte NL, Liva SM, Klutch R, Pfeiffer P, Bouvier S, Odesa S, Wu TC, Voskuhl RR. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol*. 2002;52:421–428.
68. Tomassini V, Onesti E, Mainero C, Giugni E, Paolillo A et al. Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis: MRI evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(2):272-275.
69. Sica G, Iacopino F, Lama G, Amadori D, Baroni M et al. Steroid receptor enhancement by natural interferon-beta in advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1993;29A(3):329-333.
70. De Cicco Nardone F, Rossiello F, Iacopino F, Benedetto MT, Cinque B et al. Effects of interferon-beta on steroid receptors, prostaglandins and enzymatic activities in human endometrial cancer. *Anticancer Res*. 1996;16(1):161-169.
71. Barak V, Kalickman I, Nisman B, Farbstein H, Fridlender ZG et al. Changes in cytokine production of breast cancer patients treated with interferons. *Cytokine*, 1998;10(12):977-983.
72. Polman C, O'Connor P, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller D et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(9):899-910.
73. Rudick R, Stuart W, Calabresi P, Confavreux C, Galetta S, Radue E et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(9):911-923.
74. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi P, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta S et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *Journal of Neurology*. 2009;256(3):405-415.

Sex differences in the clinical presentation and therapy of multiple sclerosis

Mirjana Nacka-Aleksić*

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Physiology,
450 Vojvode Stepe, 11221 Belgrade, Serbia

*Corresponding autor; e-mail: mnacka@pharmacy.bg.ac.rs (Tel: +381 11 3951209)

Summary

Multiple sclerosis (MS) is more prevalent in women than in men, with the female to male ratio in the prevalence of MS constantly increasing. Besides, sex appears to affect the development, progression, clinical manifestation and therapy response in MS. These sex differences, most likely, emerge from the genetic, epigenetic and hormonal differences between the sexes, differences in environmental exposure and/or susceptibility to certain factors, as well as from the biological differences in the female and male immune and nervous system. Therefore, sex differences in all of these aspects need to be taken into consideration when designing and interpreting research findings related to MS, and particularly in development of new therapeutic strategies and designing of clinical drug trials. Understanding the mechanisms underlying sex differences in the pathogenesis and/or therapy response in MS could also narrow the gap in our knowledge of the pathogenesis/therapy of a broad spectrum of other autoimmune diseases that are characterized by sexual dimorphism in the prevalence and/or clinical presentation.

Key words: sex differences, multiple sclerosis, DMT.
