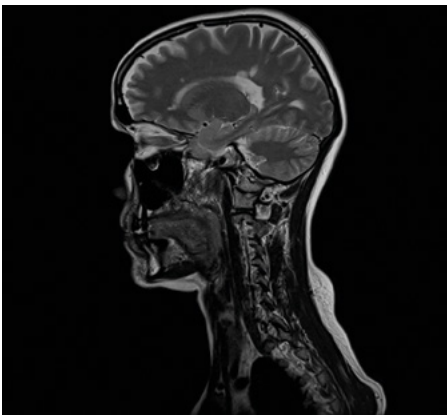


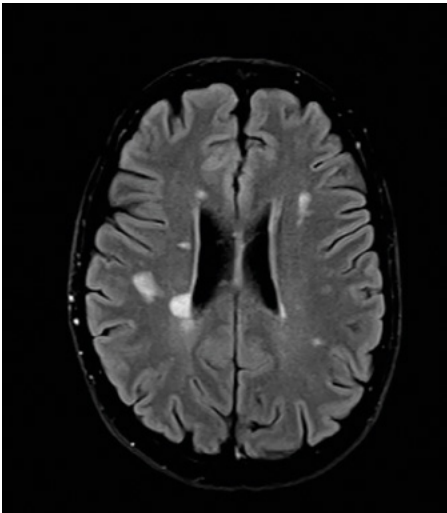
Obr. 1. Mozek RS sagitálně – intramedulární ložiskové léze odpovídající demyelinizaci typu sclerosis multiplex. T2 tse sekvence



Obr. 2. Mozek RS sagitálně – typicky uložené ložisko supratentoriálně, perikalózně – dlouhá osa ložiska je orientovaná kolmo na podélnou osu postranní komory. T2 tse sekvence



Obr. 3. Mozek RS axiálně – typicky distribuovaná ložiska s vysokou intenzitou signálu v bílé hmotě periventrikulárně a subkortikálně. Flair sekvence



spolu s faktory prostředí, jako jsou expozice infekčním agens, nedostatek vitamínu D, kouření (Ghasemi et al., 2017; Pierrot-Deseilligny et Souberbielle, 2017; Arneth, 2020). Odhady založené na genetických a epidemiologických studiích naznačují, že 60–70 % rizika vzniku

RS je přisuzováno genetickým faktorům. Nedávné důkazy naznačují, že relapsy RS jsou indukovány environmentálními a exogenními spouštěči, jako jsou virové infekce (Genc et al., 2018). Specifické epigenetické modifikace mohou ovlivnit patofyziologii a klíčové aspekty RS (Hojati, 2017). Na tomto průsečíku mezi genetickou predispozicí a faktory prostředí mohou změny v metylaci deoxyribonukleových kyselin přispívat k patofyziologii RS (Bjornevik et al., 2022).

Patofyziologický mechanismus roztroušené sklerózy

Autoreaktivní CD4+ T buňky jsou aktivované na periférii buňkami prezentujícími antigen (APC), které prostřednictvím receptoru pro hlavní histokompatibilní komplex (MHC) třídy II produkují aminokyselinu podobnou myelinovým peptidům syntetizovaným v CNS. Na základě této interakce dochází k diferenciaci naivních buněk CD4+T na pomocné buňky CD4+ T (Th). Po aktivaci produkuje Th1 subtyp interferon gama (IFN- γ). IFN- γ je cytokin zodpovědný za nábor CD8+ T buněk, B buněk a monocytů na periférii. Tyto prozánětlivé buňky migrují krevním řečištěm do hematoencefalické bariéry (HEB), kde mohou adherovat na endotel. U pacientů s RS vykazuje HEB aberantní expresi a organizaci těsných endoteliálních spojení, které upřednostňují masivní transport lymfocytů do mozku. Infiltrované CD4+ T buňky v CNS se reaktivují po interakci s rezidentními APC. Reaktivované CD4+ T buňky uvolňují prozánětlivé cytokiny a chemokiny, které způsobí astrogliózu a mikrogliózu. Tento proces se zhoršuje, když infiltrované cytotoxické CD8+ T buňky napadají oligodendrocyty, což vede k jejich destrukci a smrti neuronů. Souběžně plazmatické B buňky produkují protilátky proti vlastním antigenům CNS, což přispívá k poškození myelinové pochvy a demyelinizaci. Plazmatické B buňky v koordinaci s monocyty zvyšují lokální zánětlivou reakci reaktivací autoreaktivních CD4+ T buněk. Axonální poškození zprostředkované T buňkami přispívá k nedostatku metabolické podpory oligodendrocytů a také k nedostatku energie uvolňováním rozpustných zánětlivých molekul. Patofyziologie RS je komplexní proces, který zahrnuje interakci mezi environmentálními

a genetickými faktory regulovanými epigenetickými mechanismy (Celarain et Roig, 2020).

Epigenetika

Epigenetika zahrnuje studium mitoticky a/nebo meioticky dědičných změn v genové funkci, které nelze vysvětlit změnami v sekvenci DNA (Riggs et al., 1996). Novější definice epigenetiky říká, že epigenetický znak je stabilně dědičný fenotyp vyplývající ze změn v chromozomu beze změn v sekvenci DNA. Pochopení mechanismů zapojených do iniciace, udržování a dědičnosti epigenetických stavů je důležitým aspektem výzkumu (Berger et al., 2009). Souhra mezi genetickými faktory a epigenetickými změnami specifickými pro buňky může být velmi důležitá při rozvoji RS (Garcias et al., 2014).

Epigenetika zahrnuje proces, který mění genovou aktivitu. Vede k modifikacím, které lze přenášet do dceřiných buněk, ačkoliv některé epigenetické změny lze zvrátit. Hybné síly epigenetických procesů zahrnují činnosti, těžké kovy, pesticidy, výfukové plyny, tabákový kouř, polycyklické aromatické uhlovodíky, hormony, radioaktivitu, viry a bakterie. Bylo identifikováno mnoho typů epigenetických procesů např. methylace, acetylace, fosforylace a další. Epigenetické procesy jsou přirozené a nezbytné pro mnoho funkcí organismu, ale pokud k nim dochází nesprávně, mohou nastat závažné nepříznivé účinky na zdraví a chování. Nejznámější epigenetický proces je methylace DNA, při kterém dochází k přidání nebo odstranění methylové skupiny. Methylace DNA byla poprvé potvrzena u pacientů s rakovinou v roce 1983. Od té doby byla pozorována také u dalších onemocnění (Weinhold, 2006). V souvislosti s RS patří methylace DNA k nejintenzivněji studované epigenetické modifikaci. K dalším epigenetickým regulačním mechanismům studovaným v souvislosti s RS patří modifikace histonů a regulace genů zprostředkovaná mikroRNA.

Methylace DNA u roztroušené sklerózy

S DNA metylací se setkáváme především v regulačních a promotorových oblastech,