

kde jsou hojně zastoupeny dinukleotidy cytosin-guanin (Weber et al., 2007; Celarain et Roig, 2019). Přesný mechanismus methylylace DNA není zcela objasněn, avšak několik studií uvádí odlišně methylované oblasti v lymfocytech nebo v mononukleárních buňkách periferní krve a v mozkové tkáni *post mortem*. U pacientů s RS byl zjištěn odlišný methylační profil DNA v CD8+ T a CD4+ T buňkách, což zdůrazňuje význam odlišných buněčných podtypů při zkoumání epigenetických změn u RS a dalších komplexních chorob (Celarain et Roig, 2019). Byla také zaznamenána hypermethylylace VDR genu, který kóduje receptor pro vitamin D, jehož nedostatek je považován za jeden z klíčových nedědičných spouštěčů RS (Ayuso et al., 2017).

Změny v methylačním stavu určitých genů způsobují chromozomální abnormality a poškození DNA. Hlubší pochopení základních fyziologických mechanismů zprostředkovaných DNA methylylací přispěje k rozvoji nových strategií v prognóze a léčbě RS.

Modifikace histonů u roztroušené sklerózy

Histony patří mezi nejvíce konzervované proteiny, které spolu s DNA tvoří nukleozom. Nejrozmanitější epigenetické modifikace se nachází právě na histonových proteinech. K nejrozšířenějším modifikacím histonů patří acetylace a methylylace. Narušení transkripční rovnováhy může podpořit dysregulaci imunitního systému a neurodegeneraci. Experimenty na zvířecích modelech ukazují, že záměrné epigenetické přeprogramování pro správné fungování oligodendrocytů, imunitních buněk a neuronů může být potenciální terapeutickou strategií pro RS (Chan, 2020).

mikroRNA a roztroušená skleróza

mikroRNA (miRNA) se skládá z krátkých nekódujících jednořetězcových molekul (21–25 nukleotidů), které se podílejí na regulaci genové exprese především na posttranskripční úrovni. miRNA se podílí na proliferaci, diferenciaci a apoptóze různých buněk v celém těle, hraje důležitou roli ve vývoji a regulaci imunitního systému. Studie naznačují, že dysfunkce miRNA se podílí na patologii RS. miRNA se nachází také v plazmě, séru a CSF

(Gao et al., 2021). miRNA je atraktivním kandidátem jak pro farmakologickou intervenci, tak i jako biomarker onemocnění.

miR-155 je miRNA nezbytná pro normální funkci imunitního systému. Cílená delece genu u myši vedla ke snížení diferenciaci Th1 a Th17 buněk jak v CNS, tak i v periferních lymfoidních orgánech. miR-150 se podílí na regulaci exprese transkripčního faktoru c-Myb, který reguluje vývoj B buněk. Snížení exprese c-Myb mělo za následek snížení zrání B buněk. Důležitá je také role miRNA v regulaci samotné myelinizace. Studie na myších prokázaly, že nadměrná exprese miR-23a způsobuje zvýšenou tloušťku myelinu, což svědčí o tom, že miR-23a zvyšuje jak diferenciaci oligodendrocytů, tak i syntézu myelinu (Murugaiyan et al., 2011; Lin et al., 2013; Mycko et Branzini, 2020).

Mitochondrie a roztroušená skleróza

Mutace mitochondriální DNA (mtDNA) a jaderné DNA může zvýšit riziko rozvoje RS. Důsledkem jsou změny v expresi několika proteinů, které jsou zapojeny do regulace oxidačního stresu. Kromě toho jsou léze RS charakterizovány oxidačním poškozením, pravděpodobně kvůli dysregulaci proteinů zapojených do produkce a detoxikace reaktivních forem kyslíku (ROS). Manipulace s Ca²⁺ je důležitá pro správnou funkci mitochondrií a regulaci apoptózy. Nadměrná expozice prozánětlivých cytokinů u RS může změnit homeostázu Ca²⁺ a blokování diferenciaci oligodendrocytů (Patergnani et al., 2017).

Specifické znaky mitochondriálních abnormalit během vývoje a progresu RS

- Změny v mtDNA, abnormální funkce mitochondriálních proteinů
- Zvýšená tvorba volných radikálů a oxidační poškození
- Buněčná iontová nerovnováha
- Apoptóza
- Mechanismy buněčné clearance

Molekulární a buněčné přístupy k léčbě

Buněčná substituční terapie představuje léčebnou možnost, jejímž cílem je překonat

ztrátu neuronů, selhání remyelinizace a zvýšit kapacitu endogenní opravy myelinu (Genc et al., 2019). Značný zájem, jako nové terapeutické strategie pro imunitní modulace, neuroprotektce a opravy poškozeného CNS u RS, vyvolává transplantace kmenových buněk, farmakologická manipulace endogenních kmenových buněk nebo transplantace progenitorových buněk oligodendrocytů (Scolding et al., 2017).

Ve studii Petrou et al. zkoumali optimální způsob podání a klinickou účinnost transplantace mezenchymálních kmenových buněk (MSC) u pacientů s aktivní a progresivní RS. Autologní MSC byly pacientům podávány intratekálně nebo intravenózně. Léčba byla dobře tolerována a vyvolala krátkodobé příznivé účinky zejména u pacientů s aktivním onemocněním. Intratekální podání bylo v několika parametrech účinnější (Petrou et al., 2020).

Transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) představuje potenciálně užitečný přístup ke zpomalení nebo prevenci invalidity u pacientů s relaps-remitentní RS (RRRS). Ve studii Burt et al. porovnávali vliv nemyeloablativních HSCT a chorobu modifikující terapii (DMT) na progresi onemocnění. U pacientů s RRRS vedla nemyeloablativní HSCT ve srovnání s DMT k prodloužení doby do progresu onemocnění (Burnt et al., 2019).

Každý z těchto nových léčebných přístupů má své potenciální výhody, ale na straně druhé jsou zde také bezpečnostní obavy a nevyřešené otázky. Klinické studie v oblasti buněčných terapií mají také své metodologické a etické problémy. V tomto ohledu je zapotřebí dalšího výzkumu.

Závěr

Roztroušená skleróza patří i přes významný vědecký pokrok k nevléčitelným onemocněním. V současné době je již možné výrazně snížit aktivitu a zpomalit progresi neurologického deficitu. Pochopení mechanismů podílejících se na vzniku nemoci může být zásadní. Stále více důkazů naznačuje, že epigenetické modifikace mohou být klíčem k vysvětlení dědičnosti RS. Nové vědecké poznatky v oblasti patogeneze jsou důležité pro vznik nových terapeutických přístupů.