

riziko vzniku nemoci (Compston et Coles, 2008; Westerlind et al., 2014). Nemoc vzácně postihuje 3–4 příbuzné, výskyt 4 pacientů s RS v jedné rodině je extrémně vzácný. Pokud jedno z monozygotních dvojčat vyvine RS, druhé má riziko rozvoje 25–30 % (Patsopoulos, 2018).

Souhrny epidemiologických a genetických studií ukazují (Sawcer et al., 2014), že riziko rozvoje RS je dědičné a že tato dědičnost je zprostředkována mnoha genetickými rizikovými faktory spíše než jednotlivými mutacemi, které by u jednotlivce způsobily RS. Každý genetický rizikový faktor sám o sobě představuje malé riziko, jejich kombinací vzniká celostní individuální genetické riziko rozvoje RS.

Tato polygenicitá tedy určuje riziko vzniku RS u každého jedince. Čím je vyšší, tím spíše za účasti faktorů zevního prostředí vede ke vzniku RS (Visscher et al., 2021). Riziko rozvoje RS je tedy komplexní vlastnost s polygenní architekturou (Goris et al., 2022).

## Genomická mapa RS

Normou pro studování genetického pozadí RS se staly celogenomové asociací studie (GWAS, genome-wide association studies), které porovnávají frekvence alel mezi pacienty s RS a kontrolní kohortou (Risch et Merikangas, 1996). Jedná se o historický posun od hledání „genu pro...“ k ateoretickému sekvenování asociací všech alel. Díky technologickému pokroku se dají (re)sekvenovat a uchovávat statisíce vzorků. Vzniklo International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), které propojilo výzkumné skupiny napříč kontinenty a umožnilo vznik několika GWAS, které vyšetřily desetitisíce jedinců s RS (Patsopoulos et al., 2019). V roce 2019 byla publikovaná GWAS (Patsopoulos et al., 2019) na populaci 47 351 pacientů s RS a 68 248 kontrolách, která v celém genomu identifikovala 233 rizikových alel, variant bodových polymorfismů, single-nucleotide polymorfismů (SNPs), které byly asociovány se vznikem RS. U každého jedince bylo vyšetřeno několik milionů běžných SNPs (common SNPs > 5 % minoritní frekvence alel v populaci).

Z určených 233 rizikových SNPs se jednalo o 200 autozomálních variant, jeden byl lokalizován na X chromozomu a 32 variant SNPs

v MHC (Major Histocompatibility Complex) na krátkém raménku chromozomu 6. Následnými náročnými statistickými metodami bylo vypočítáno, že běžné SNPs vysvětlují přibližně 40 % rozdílu rizika mezi lidmi s RS a bez ní. Po zakalkulování prevalence RS a environmentálních faktorů tyto běžné SNPs určují přibližně 20 % celkového rizika pro vznik RS v běžné populaci (Mitrovic et al., 2018; Patsopoulos et al., 2019).

Porozumění tomu, jakým způsobem se tyto asociace promítají do patofyziologických mechanismů onemocnění, zůstává obtížným úkolem. MHC se podílí na riziku vzniku RS poměrně velkým dílem (Goris et al., 2022). Bylo nalezeno 32 statisticky nezávislých SNPs asociovaných s RS v MHC regionu. Často je zmiňovaná například alela HLA-DRB1\*15:01, jsou zmiňovány i další (Moutsianas et al., 2015; Patsopoulos et al., 2019). Mimo MHC jsou rizikové SNPs s vysokou pravděpodobností lokalizované na genových promotorech a enhancerech, které se uplatňují jak v mechanismech vrozené imunity (NK buňkách, makrofázích, mikroglíích), tak v buňkách zprostředkovávajících získanou imunitu (T i B subpopulace lymfocytů), nebyly zjištěny na neuronech či oligodendrocytech (Patsopoulos et al., 2019). Mnohé z těchto SNPs jsou asociovány i s jinými autoimunitními a zánětlivými onemocněními, což naznačuje, že nejsou specifické pro RS ani pro centrální nervový systém (CNS) (Steri et al., 2017; Lincoln et al., 2021). Z toho vyplývá, že riziko RS je primárně zprostředkováno jemnými změnami genové regulace, které mají za následek změny funkcí periferních a tkáňově vázaných buněk imunitního systému, jež se časem nahromadí, až přejdou do patologického stavu. Jakým způsobem a nakolik tyto změny potencují faktory zevního prostředí a které, zůstává otázkou. Je však prokázáno, že některé genotypy jsou exprimovány pouze, nebo především, za určitých okolností (Olsson et al., 2017).

## Vzácné genetické varianty a genetické varianty s nízkou frekvencí

K riziku vzniku RS krom běžných genetických variant přispívají i vzácné varianty (minor variants < 1 % frekvence alel v běžné populaci) a varianty s nízkou frekvencí (low-frequency

1–5 % v běžné populaci) (Reich et Lander, 2001). V současné době však neexistují žádné důkazy, že by vzácné genetické varianty měly významný vliv na riziko vzniku RS (Sawcer et al., 2005). Tato absence důkazů naznačuje, že vzácné varianty, stejně jako běžné varianty, mají na vznik rizika RS malý efekt (Sawcer et al., 2014).

Jedna studie GWAS z IMSGS vyšetřila 120 991 variant na všech autozomálních exonech u 32 367 pacientů s RS a u 36 012 kontrol (Mitrovic et al., 2018). Studie identifikovala jednu vzácnou variantu alely a čtyři varianty alely s nízkou frekvencí, které kódují protein a jsou asociované s rizikem rozvoje RS: GALC (Asp84Asp); NLRP8 (Ile942Met); TYK2 (Pro1104Ala); PRF1 (Ala91Val); a HDAC7 (Arg166His).

Varianty NLRP8, PRF1, a HDAC7 byly nově zjištěné. Nelze je identifikovat standardními metodami sekvenování SNPs pro běžné varianty užívané v GWAS, proto výzvou do budoucna zůstává sekvenování všech variant, nejen běžných, ale i variant s nízkou frekvencí a vzácných, které budou teprve odhaleny (Goris et al., 2022).

## Genomová diverzita

Rizikové genomové varianty pro vznik RS se v různých populacích liší. Největší studie byly provedeny na evropské populaci (Mitrovic et al., 2018; Patsopoulos et al., 2019). Mimo Evropu byly podobné studie provedeny v Americe na populaci Afroameričanů a Hispánců, i když byly tyto kohorty méně početné než evropské (Beecham et al., 2019). Některé studie například ukazují, že jedna riziková alela v jedné populaci může mít dokonce jiný efekt v jiné populaci s odlišnými předky (Rajabli et al., 2018).

Obecně tyto studie potvrzují rizikovost vybraných SNPs napříč populacemi, ale také odhalují rizikové SNPs pro specifické populace. Lze tedy předpokládat, že podrobnějším zkoumáním jednotlivých subpopulací mohou být odhaleny nové genomové varianty a jejich vztahy. V Evropě je například známý zvýšený výskyt RS na Sardinii a genetickým mapováním v kohortě této populace byla odhalena nová riziková alela pro RS (Steri et al., 2017).