

Varianty a jejich funkce

Po odhalení rizikových genomových variant pro vznik RS logicky nastává otázka, jakými biologickými mechanismy se uplatňují. Propojit konkrétní variantu s konkrétní funkcí je velmi obtížné, naráží na mnoho problémů. Jedním z nich je například určit funkci genomových variant na nekódujících úsecích DNA. Pokud se rizikové varianty nacházejí v kódujících úsecích DNA, šíře problému zahrnuje několik set genových lokusů, kde se SNPs vyskytují, několik rizikových variant SNPs na každém lokusu, a každý lokus může ovlivňovat různé buňky. Navíc spousta genomových variant na těchto lokusech má nějaké funkce, avšak tyto funkce nemusí přímo ovlivňovat riziko vzniku RS, proto je potřebné určit kromě jejich funkce i jejich vztah k nemoci (Goris et al., 2022).

Expression quantitative trait loci (eQTLs) jsou genové lokusy, které ovlivňují míru exprese daného genu. Protože dědivosti rizika vzniku RS se účastní i SNPs v místech genomu s regulatorní funkcí, několik studií se snažilo zjistit, zdali některé varianty SNPs mohou být současně eQTLs (Chun et al., 2017; Patsopoulos et al., 2019). Nejvíce překryvů SNPs a eQTLs bylo pozorováno pro stimulaci a diferenciaci T lymfocytů (Soskic et al., 2022). Rizikové SNPs mohou také ovlivňovat splicing (sestřih) během posttranskripční úpravy RNA (Sawcer et al., 2014) a tento mechanismus se spolu s epigenetickými faktory může významně spolupodílet na náchylnosti ke vzniku RS (Madireddy et al., 2019; Badam et al., 2021).

Varianty a environmentální faktory

S rizikem vzniku RS koreluje několik environmentálních faktorů. Tyto korelace pocházejí většinou z observačních a průřezových epidemiologických studií (Olsson et al., 2016), které jsou citlivé k bias – systémovým chybám jako confounding bias (zaváděcímu faktoru, fenoménu zavádění), recall bias (případy si spíše vzpomenu než kontroly) a reverse causation (zpětné zapříčinění, reverzní kauzalita) a tudíž korelace nemusí znamenat příčinnou souvislost. Princip mendelovské randomizace představuje jednu z možností metodologie, jak hodnotit příčinnou povahu některých zevních příčin nemocí, který

je méně náchylný k výše jmenovaným systémovým chybám. Komplexní systematická randomizovaná studie zkoumala u RS 65 environmentálních faktorů a faktorů životního stylu s využitím principu mendelovské randomizace a prokázala kauzalitu 4 faktorů: zvýšené BMI (body mass index) v dětství, zvýšené BMI v dospělosti, sníženou hladinu vitamínu D a sníženou fyzickou aktivitu (Yuan et al., 2020). Další studie potvrdily rizikové faktory, a to nízkou hladinu vitamínu D (Jacobs et al., 2020; Vandeborgh et al., 2022), zvýšené BMI u dětí (Jacobs et al., 2020; Harroud et al., 2021) i dospělých (Jacobs et al., 2020; Vandeborgh et Goris, 2020; Harroud et al., 2021). Dále identifikovali zjevnou absenci efektu kouření (Mitchell et al., 2020; Vandeborgh et Goris, 2020) a pití alkoholu (Jiang et al., 2021). Vliv snížené hladiny vitamínu D je jedinečný pro RS (Bouillon et al., 2021).

Předpověď začátku nemoci podle genetického pozadí

Jak již bylo uvedeno, bylo odhaleno 236 rizikových SNPs pro rozvoj RS. Jejich zmapováním můžeme u jedince spočítat tzv. polygenní index, který představuje počet nesených rizikových alel, a tím zachycuje individuální genetické riziko jedince. Každá riziková alela však nese jiný podíl rizika, proto je pro každou rizikovou alelu spočítána její korelace s rizikem. Například (Tab. 1) na SNP 1 je cílová alela (která zvyšuje riziko vzniku RS) G, jedinec má výbavu CG, tudíž 1 cílovou alelu G, která koreluje se vznikem RS 0,003, jeho polygenní skóre na tomto SNP je tedy 0,003. Na SNP 2 je cílová alela T, jedinec má výbavu AA, má tedy polygenní skóre na tomto SNP 0. Na SNP 3 je cílová alela C, jedinec má výbavu CC, jedna alela C nese riziko 0,004, polygenní skóre tohoto SNP je tedy 0,008. Polygenní index je potom součet jednotlivých skóreů.

Tab. 1. Příklad pro výpočet polygenního indexu

	Cílová alela	Alely	Počet alel	Korelace	Polygenní skóre
SNP 1	G	CG	1	0,003	0,003
SNP 2	T	AA	0	0,002	0
SNP 3	C	CC	2	0,004	0,008
SNP 4	A	TA	1	0,003	0,003
SNP 5	G	CC	0	0,003	0
Polygenní index					0,014

Pacienti s RS mají v průměru signifikantně vyšší polygenní index než běžná populace. Příbuzní pacientů s RS mají také vyšší polygenní index než běžná populace, v rodinách se vyskytuje více rizikových alel. Například sourozenci pacientů s RS mají vyšší polygenní index, ale v průměru je nižší, než mají pacienti s RS (Gourraud et al., 2011). Podobně rodiny s více než jedním členem s RS mají v průměru vyšší polygenní index než rodiny s jedním členem, rozdíl je nejvíce ovlivněn polymorfismem HLA (Gourraud et al., 2011). Vícečetný výskyt roztroušené sklerózy v jedné rodině je důsledkem segregace mnoha běžných rizikových SNP v dané rodině spíše než přítomností mutace, která sama o sobě vysvětluje nemoc (Gourraud et al., 2011). Přestože skóre polygenního indexu zachycuje individuální genetické riziko jedince, nemůže být zatím použito samostatně diagnosticky (Gourraud et al., 2011). Stručně řečeno, pro komplexní onemocnění, jako je roztroušená skleróza, genetický test nedává výsledek s vysokou prediktivní hodnotou, na rozdíl od monogenních chorob (Visscher et al., 2021).

Od predispozice ke klinické variabilitě

Vzhledem k pozoruhodné klinické variabilitě RS existuje mimo genetickou predispozici (náchylnost) mnoho aspektů, které je třeba dále studovat (Compston et Coles, 2008). Například pohlaví a klinický průběh, u žen je pravděpodobnější relabující-remitující onemocnění (RR-RS), u mužů je pravděpodobnější progresivní onemocnění (P-RS) (Compston et Coles, 2008). Zdá se, že vyšší polygenní index předurčuje nejen vyšší náchylnost k RS, ale také nižší věk u prvních projevu nemoci (Gourraud et al., 2011). Konkrétně každá kopie nejsilnější rizikové alely, HLADRB1*15:01, snižuje věk prvních projevů o 0,72 let (Moutsianas et al., 2015). Jiný haplotyp, HLA-DRB1*01:01, není asociovan s náchylností k RS, ale oddaluje nástup o 1,4 roky (Moutsianas et al., 2015). Co se týče korelace polygenního indexu a výsledků zobrazovacích metod či klinického průběhu (RR-RS, P-RS, relaps-rate, tíže neurologického deficitu), zatím GWAS podávají protichůdné výsledky (Gourraud et al., 2011).