

V případech výsledků vyšetření mozkomíšního moku je situace jiná, GWAS identifikovaly zvláště silné asociace s variantami v oblastech MHC a imunoglobulinů (Gasperi et al., 2020).

Možnosti pro kliniku

Jak bylo uvedeno, genetické asociace lze využít k identifikaci molekulárních a buněčných patogenetických procesů, a tak určit cíle pro vývoj léků. Obecně léky, u nichž byl cíl účinku podpořený studiem genetického pozadí, mají dvakrát vyšší pravděpodobnost schválení pro klinické použití (Nelson et al., 2015), což naznačuje, že rozluštění genetického pozadí RS může pomoci vývoji nové, efektivní a cílené terapie (Nelson et al., 2015).

Například i když riziko dané varianty SNP je pro vznik RS malé, farmakologické zacílení na produkt souvisejícího genu může být účinné, protože je cíleno na patologickou funkci, která je relevantní s etiologií onemocnění (Goris et al., 2022). Pacienti s RS mají zřejmě různé vzorce variant SNPů způsobující různou míru rizika vzniku RS. Objevují se názory, že by pacienti mohli být klasifikováni podle genové specifity a mechanismů specifických pro buněčný typ, ve kterých nesou rizikovou genovou zátěž (Madireddy et al., 2019). V budoucnu by znalost rizikového vzorce SNPů u konkrétního pacienta mohla lépe určit diagnózu, prognózu, lépe cílit léčbu, případně před-

povídat odpověď na léčbu a možná i další (Goris et al., 2022).

Závěr

Roztroušená skleróza je polygenně podmíněné onemocnění. Normou pro studování genetického pozadí RS se staly celogenomové asociční studie (GWAS), které porovnávají frekvence alel mezi pacienty s RS a kontrolní kohortou. Bylo odhaleno 236 variant SNPů asociovaných s rizikem vzniku RS a v budoucnu jistě přibudou další. Rozluštěním jejich role v patofyziologii RS bychom mohli v budoucnu lépe diagnostikovat, predikovat a ovlivňovat průběh nemoci, vyvinout novou, cílenou, efektivní terapii.

LITERATURA

- Badam TVS, de Weerd HA, Martínez-Enguita D, et al. A validated generally applicable approach using the systematic assessment of disease modules by GWAS reveals a multi-omic module strongly associated with risk factors in multiple sclerosis. *BMC Genomics*. 2021;22(1):631. doi: 10.1186/s12864-021-07935-1. PMID: 34461822; PMCID: PMC8404328.
- Beecham AH, Amezcua L, Chinae A, et al. The genetic diversity of multiple sclerosis risk among Hispanic and African American populations living in the United States. *Mult Scler*. 2020;26(11):1329-1339. doi: 10.1177/1352458519863764. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31368393; PMCID: PMC6994382
- Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, et al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(2):96-110. doi: 10.1038/s41574-021-00593-z. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34815552; PMCID: PMC8609267.
- Chun S, Casparino A, Patsopoulos NA, et al. Limited statistical evidence for shared genetic effects of eQTLs and autoimmune-disease-associated loci in three major immune-cell types. *Nat Genet*. 2017;49(4):600-605. doi: 10.1038/ng.3795. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28218759; PMCID: PMC5374036.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7. PMID: 18970977.
- Gasperi C, Andlauer TFM, Keating A, et al. Genetic determinants of the humoral immune response in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5):e827. doi: 10.1212/NXI.0000000000000827. PMID: 32675288; PMCID: PMC7371373.
- Goris A, Vandebergh M, McCauley JL, et al. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *Lancet Neurol*. 2022;21(9):830-842. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00255-1. PMID: 35963264.
- Gourraud PA, McElroy JP, Caillier SJ, et al. Aggregation of multiple sclerosis genetic risk variants in multiple and single case families. *Ann Neurol*. 2011;69(1):65-74. doi: 10.1002/ana.22323. PMID: 21280076; PMCID: PMC3511846.
- Harroud A, Mitchell RE, Richardson TG, et al. Childhood obesity and multiple sclerosis: A Mendelian randomization study. *Mult Scler*. 2021;27(14):2150-2158. doi: 10.1177/13524585211001781. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33749377.
- Jacobs BM, Noyce AJ, Giovannoni G, Dobson R. BMI and low vitamin D are causal factors for multiple sclerosis: A Mendelian Randomization study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(2):e662. doi: 10.1212/NXI.0000000000000662.

- Jiang X, Zhu Z, Manouchehrinia A, et al. Alcohol Consumption and Risk of Common Autoimmune Inflammatory Diseases-Evidence From a Large-Scale Genetic Analysis Totaling 1 Million Individuals. *Front Genet*. 2021;12:687745. doi: 10.3389/fgene.2021.687745. PMID: 34239545; PMCID: PMC8258244.
- Lincoln MR, Axisa NC, Gasperi P, et al. Joint analysis reveals shared autoimmune disease associations and identifies common mechanisms. medRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory); 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.13.21257044>.
- Madireddy L, Patsopoulos NA, Cotsapas C, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. A systems biology approach uncovers cell-specific gene regulatory effects of genetic associations in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2019;10(1):2236. doi: 10.1038/s41467-019-09773-y. Erratum in: *Nat Commun*. 2019;10(1):2956. PMID: 31110181; PMCID: PMC6527683.
- Mitchell RE, Bates K, Wootton RE, et al. Little evidence for an effect of smoking on multiple sclerosis risk: A Mendelian Randomization study. *PLoS Biol*. 2020;18(11):e3000973. doi:10.1371/journal.pbio.3000973. PMID: 33253141; PMCID: PMC7728259.
- Mitrovic M, Patsopoulos NA, Beecham A, et al. Low-Frequency and Rare-Coding Variation Contributes to Multiple Sclerosis Risk. *Cell*. 2018;175(6):1679-1687.e7. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.049. Epub 2018 Oct 18. Erratum in: *Cell*. 2019 Jun 27;178(1):262. PMID: 30343897; PMCID: PMC6269166.
- Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2015;47(10):1107-1113. doi: 10.1038/ng.3395. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26343388; PMCID: PMC4874245.
- Nelson MR, Tipney H, Painter JL, et al. The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nat Genet*. 2015;47(8):856-60. doi: 10.1038/ng.3314. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26121088.
- Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25-36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27934854.
- Patsopoulos NA, Baranzini SE, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019;365(6460):eaav7188. doi: 10.1126/science.aav7188. PMID: 31604244; PMCID: PMC7241648.
- Patsopoulos NA. Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(7):a028951. doi: 10.1101/cshperspect.a028951. PMID: 29440325; PMCID: PMC6027932.
- Rajabli F, Feliciano BE, Celis K, et al. Ancestral origin of ApoE

- Alzheimer disease risk in Puerto Rican and African American populations. *PLoS Genet*. 2018;14(12):e1007791. doi:10.1371/journal.pgen.1007791. PMID: 30517106; PMCID: PMC6281216.
- Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet*. 2001;17(9):502-10. doi: 10.1016/S0168-9525(01)02410-6. PMID: 11525833.
- Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*. 1996 Sep 13;273(5281):1516-7. doi: 10.1126/science.273.5281.1516. PMID: 8801636.
- Sawcer S, Ban M, Maranian M, et al.; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. A high-density screen for linkage in multiple sclerosis. *Am J Hum Genet*. 2005;77(3):454-67. doi: 10.1086/444547. Epub 2005 Jul 29. PMID: 16080120; PMCID: PMC1226210.
- Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):700-9. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70041-9. Epub 2014 May 19. PMID: 24852507.
- Shams H, Shao X, Santaniello A, et al.; University of California San Francisco MS-EPIC Team; Schaefer CA, McCauley JL, Cree BAC, Didonna A, Baranzini SE, Patsopoulos NA, Hauser SL, Barcellos LF, Henry RG, Oksenberg JR. Polygenic risk score association with multiple sclerosis susceptibility and phenotype in Europeans. *Brain*. 2023;146(2):645-656. doi: 10.1093/brain/awac092. PMID: 35253861; PMCID: PMC10169285.
- Soskic B, Cano-Gamez E, Smyth DJ, et al. Immune disease risk variants regulate gene expression dynamics during CD4+ T cell activation. *Nat Genet*. 2022;54(6):817-826. doi: 10.1038/s41588-022-01066-3. Epub 2022 May 26. PMID: 35618845; PMCID: PMC9197762.
- Steri M, Orrù V, Idda ML, et al. Overexpression of the Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1615-1626. doi: 10.1056/NEJMoa1610528. PMID: 28445677; PMCID: PMC5605835.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.
- Vandebergh M, Dubois B, Goris A. Effects of Vitamin D and Body Mass Index on Disease Risk and Relapse Hazard in Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(3):e1165. doi: 10.1212/NXI.0000000000001165. PMID: 35393342; PMCID: PMC8990978.
- Vandebergh M, Goris A. Smoking and multiple sclerosis risk: a Mendelian randomization study. *J Neurol*. 2020;267(10):3083-3091. doi: 10.1007/s00415-020-09980-4.