proLékaře.cz | 22.11.2026

Genetické a environmentálne faktory zapojené do patogenézy sklerózy multiplex

Genetic and Environmental Factors Involved in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis

Súhrn

Analýzou ľudského genómu sa podarilo identifikovať množstvo rizikových lokusov asociovaných so zvýšeným rizikom vzniku sklerózy multiplex. Najviac preskúmaným a jednoznačne geneticky asociovaným so sklerózou multiplex je lokus pre súbor génov hlavného histokompatibilného komplexu. Alela HLA-DRB1 je považovaná za jednu z najvýznamnejších známych rizikových alel pre sklerózu multiplex. Medzi najperspektívnejšie potenciálne kauzálne genetické varianty patria v nedávnej dobe identifikované *IL2RA, IL7RA, MGAT1, CYP27B1, CD6* a *TYK2*. Moduláciou funkcie produktov niektorých protektívnych génových variácií je možné ovplyvniť imunologické mechanizmy, čím sa odkrýva cesta potenciálnej génovej terapie sklerózy multiplex. V súčasnej dobe pribúdajú dôkazy o významných interakciách medzi genetickými, epigenetickými a environmentálnymi faktormi. Zistilo sa, že vitamín D je schopný modulovať expresiu viacerých génov asociovaných so sklerózou multiplex. A naopak, podarilo sa identifikovať gény, ktorých variácie ovplyvňujú hladinu celkového vitamínu D. Napríklad mutácia génu *CYP27B1* spôsobuje významné zníženie hladín aktívneho vitamínu D, na základe čoho dochádza k potenciácii predispozície ku skleróze multiplex. Možno očakávať, že budúce štúdie prinesú nové dôležité informácie o kauzálnych alelách, zúčastnených mechanizmoch, ako aj o epigenetických faktoroch zapojených do patogenézy sklerózy multiplex.

Abstract

The analysis of human genome allowed identification of a great number of gene loci associated with an increased risk of multiple sclerosis. The most researched and clearly genetically associated with multiple sclerosis is the locus for a set of genes of the major histocompatibility complex. The HLA-DRB1 allele is considered to be one of the most important risk alleles. Recently identified *IL2RA, IL7RA, MGAT1, CYP27B1, CD6* and *TYK2* are thought to be of potential causal relevance. Future genetic therapy for multiple sclerosis may involve induction of modified immunological mechanisms via modulated function of products of certain protective gene variants. Evidence is growing on a significant interaction between genetic, epigenetic and environmental factors. It has been suggested that several genes associated with multiple sclerosis are regulated by vitamin D. Moreover, gene variants causing significant changes in vitamin D levels have been identified. Mutation in the *CYP27B1* gene may lead to a significant decrease in concentrations of the active form of vitamin D, resulting in an increased susceptibility to the disease. Future studies are expected to bring new information on causal alleles, regulatory mechanisms as well as epigenetic factors associated with multiple sclerosis.

Podporené grantom APVV-0028-10.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

L. Krížová[1], B. Kollár[1], Z. Čarnická[1], P. Šiarnik[1], D. Ježová[2], P. Turčáni[1]

[1] I. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava
[2] Ústav experimentálnej endokrinológie SAV Bratislava

✉
MUDr. Lucia Krížová
I. neurologická klinika
LF UK a UN Bratislava
Mickiewiczova 13
813 69 Bratislava
e-mail: lucia.krizova@gmail.com

Prijato k recenzii: 11. 12. 2012
Prijato do tlače: 27. 3. 2013

Klíčová slova

skleróza multiplex – rizikové variácie génov – rizikový lokus – hlavný histokompatibilný komplex – vitamín D

Key words

multiple sclerosis – risk genetic variants – risk locus – major histocompatibility complex – vitamin D

proLékaře.cz | 22.11.2026

Úvod

Skleróza multiplex (SM) je chronické zápalové demyelinizačné ochorenie centrálneho nervového systému s podielom neurodegenerácie, v patogenéze ktorého sa uplatňujú interakcie genetických, epigenetických a environmentálnych faktorov. Epidemiologické štúdie podporujú teóriu polygénnej (nemendelovskej) dedičnosti. Analýzou ľudského genómu sa podarilo identifikovať množstvo rizikových lokusov vo vzťahu k SM. Nie je prekvapením, že väčšinu rizikových génov tvoria práve gény zapojené do regulácie imunitného systému [1]. Variácie alel týchto rizikových génov zodpovedajú za variabilitu imunitných pochodov najmä vo vzťahu k regulácii diferenciácie T-lymfocytov. Je známe, že jeden rizikový lokus prispieva relatívne malou mierou k celkovému riziku, preto je náchylnosť k SM určená nie jedným, ale mnohopočetnými vzájomne interagujúcimi lokusmi [2]. Podstata imunopatogenézy SM spočíva v uvoľnení autoantigénov centrálneho nervového systému, ktoré sú po naviazaní na molekuly hlavného histokompatibilného komplexu druhej triedy prezentované autoreaktívnym T-lymfocytom. Klonálna expanzia cytotoxických T-lymfocytov, disrupcia hemato-encefalickej bariéry a nadmerná tvorba prozápalových cytokínov v aktívnych léziách podporujú rozvoj a udržiavanie zápalu centrálneho nervového systému. V patogenéze SM sa negatívne podieľajú subpopulácie Th-1 a Th-17 lymfocytov. Hoci pôvodná koncepcia imunopatogenézy spočívala v prevahe Th-1 lymfocytov tvoriacich interferón γ (IFNγ), v súčasnosti sa považuje za rozhodujúcu v iniciácii i udržiavaní imunopatologickej reakcie práve subpopulácia Th-17. Subpopulácia Th-17 lymfocytov produkuje skupinu prozápalových cytokínov, ako IL-17, IL-6, IL-21, IL-22, IL-23 a tumor necrosis factor α (TNFα). Autoreaktívne T-lymfocyty sú regulované prostredníctvom imunoregulačných Th-2 lymfocytov, ktoré prostredníctvom protizápalových cytokínov (transforming growth factor β, IL-10 a IL-35, IL-4, IL-5) tlmia zápalovú reakciu centrálneho nervového systému [3].

Tab. 1. Potvrdené genetické asociácie u sklerózy multiplex [1] modifikované podľa Baranzini a Nickles [23].

Chromozóm	rsID	Gén	Riziková alela	p hodnota	OR (95% CI)
1	rs4648356	*MMEL1*	C	3,10E-14	1,16 (1,12–1,21)
1	rs11810217	*EVI5*	A	6,50E-12	1,15 (1,11–1,20)
1	rs1335532	*CD58*	A	2,00E-09	1,18 (1,12–1,24)
1	rs1323292	*RGS1*	A	8,80E-07	1,12 (1,07–1,18)
1	rs7522462	*KIF21B*	G	9,20E-07	1,11 (1,06–1,15)
1	rs11581062	*VCAM1*	G	3,70E-10	1,13 (1,09–1,18)
2	rs12466022	žiaden gén	C	1,10E-06	1,1 (1,06–1,14)
2	rs7595037	*PLEK*	A	6,50E-07	1,1 (1,06–1,14)
2	rs17174870	*MERTK*	G	7,80E-06	1,1 (1,06–1,15)
2	rs10201872	*SP140*	A	9,70E-08	1,13 (1,08–1,19)
3	rs2028597	*CBLB*	G	2,10E-04	1,13 (1,06–1,21)
3	rs2293370	*TMEM39A*	G	1,10E-09	1,16 (1,11–1,22)
3	rs2243123	*IL12A*	G	3,70E-06	1,09 (1,05–1,14)
3	rs11129295a	*EOMES*	A	2,30E-08	1,11 (1,07–1,16)
3	rs669607	žiaden gén	C	2,90E-11	1,13 (1,09–1,17)
3	rs9282641	*CD86*	G	1,50E-09	1,21 (1,14–1,29)
4	rs228614	*NFKB1*	G	9,10E-06	1,09 (1,05–1,13)
5	rs6897932	*IL7R*	G	2,60E-06	1,11 (1,06–1,16)
5	rs4613763	*PTGER4*	G	6,90E-14	1,21 (1,15–1,28)
5	rs2546890	*IL12B*	A	2,70E-07	1,1 (1,06–1,14)
6	rs13192841	*OLIG3*	A	2,30E-06	1,10 (1,06–1,15)
6	rs12212193	*BACH2*	G	9,90E-07	1,09 (1,05–1,13)
6	rs802734	*THEMIS*	A	1,60E-06	1,1 (1,06–1,14)
6	rs11154801	*MYB*	A	1,50E-12	1,15 (1,1–1,19)
6	rs17066096	*IL22RA2*	G	3,40E-10	1,14 (1,09–1,18)
6	rs1738074	*TAGAP*	G	5,30E-11	1,13 (1,09–1,17)
7	rs354033	*ZNF746*	G	6,10E-06	1,1 (1,06–1,15)
8	rs1520333	*IL7*	G	6,10E-07	–
8	rs4410871	*MYC*	G	1,70E-07	1,11 (1,07–1,16)
8	rs2019960b	*PVT1*	G	1,40E-05	1,1 (1,05–1,15)

Asociácia génov MHC so sklerózou multiplex

Genetická oblasť definitívne najviac asociovaná s SM je oblasť hlavného histokompatibilného kompexu (MHC). Súbor génov MHC, kódujúci informácie o špecifických antigénoch HLA (Human Leukocyte Antigens) sa nachádza na krátkom ramienku 6. chromozómu. Gény prvej triedy (HLA-A, HLA-B, HLA-C) kódujú MHC molekuly prvej triedy, nachádzajúce sa na všetkých jadrových bunkách organizmu. Gény druhej triedy (HLA-DR, HLA-DQ a HLA-DP) kódujú MHC molekuly druhej triedy nachádzajúce sa len na bunkách imunitného systému [4]. Ich hlavnou funkciou je modulácia imunitných odpovedí a rozpoznávanie telu vlastných a cudzorodých antigénov. MHC molekuly prvej triedy prezentujú peptidy, fragmenty antigénov endogénneho pôvodu CD8+ T cytotoxickým lymfocytom. MHC molekuly druhej triedy prezentujú peptidy a antigény exogénneho pôvodu CD4+ T helper lymfocytom. Jednotlivé sekvencie HLA alel určujú individuálnu reaktivitu imunitného systému. Práve v rámci MHC boli potvrdené asociácie alel so zvýšením rizika SM a takisto bolo potvrdené, že určité variácie génov sú protektívne. Pi-

proLékaře.cz | 22.11.2026

lotné štúdie identifikovali asociáciu génov HLA-A3 [5] a HLA-B7 [6], neskôr sa potvrdila i asociácia génov MHC druhej triedy HLA-DR2 so zvýšením rizika SM [7]. Signifikantná asociácia s SM bola potvrdená v prípade lokusov génov DRB5, DRB1 and DQB1. Najdôležitejším známym haplotypom, ktorý významne zvyšuje náchylnosť k SM u potomkov severných Európanov, je DR2 haplotyp HLA-DQB1*0602-DQA1*0102-DRB1*1501-DRB5*0101 [8]. Tento haplotyp sa spája so zvýšeným relatívnym rizikom na úrovni 3, v prípade homozygotného stavu až 6. Inak povedané, u jeho nositeľov dochádza k zvýšeniu rizika vzniku SM troj-, resp. šesťnásobne v porovnaní s nenositeľmi tohto haplotypu [9].

Alela HLA-DRB1 je považovaná za jednu z najvýznamnejších známych rizikových alel pre SM. Haplotypy nesúce túto alelu sú však značne heterogénne v závislosti od prítomnosti ostatných alel. Hoci je teda alela HLA-DRB1*1501 súčasťou rizikového haplotypu, na zvýšenie náchylnosti k SM sú nevyhnutné ďalšie epistatické interakcie či epistatické modifikácie haplotypov [10]. Epistatické interakcie génov v oblasti regiónu MHC významnou mierou prispievajú k zvyšovaniu, resp. k redukcii náchylnosti k SM. Napríklad protektívna alela HLA-DRB1*14 je schopná do určitej miery eliminovať riziko, ktoré nesie alela HLA-DRB1*1501. V prípade, že sú súčasťou haplotypu obidve tieto alely, dochádza k redukcii relatívneho rizika vzniku SM na riziko všeobecnej populácie, teda 1 [11]. Alela HLA-DRB1*08 sama o sebe nemá významný vplyv na zvýšenie rizika, avšak v prípade, že je súčasťou rizikového haplotypu s alelou HLA-DRB1*1501, zdvojnásobuje riziko vzniku SM [11].

Až 60 % pacientov s SM zo severnej Európy je HLA-DRB1*1501 pozitívnych, v porovnaní s kontrolami, kde sa tento haplotyp vyskytuje u 30 % osôb [12]. Hoci európska populácia vykazuje najsilnejšiu asociáciu alely HLA-DRB1*1501 so zvýšením rizika SM, táto alela bola potvrdená aj na prípadoch SM v mimoeurópskych regiónoch, napríklad v ázijskej, afro-americkej, austrálskej populácii, či na Sicílií [13–16]. Bola povrdená autormi i v českej populácii [17]. HLA-DRB1*17 a HLA-DPB1*03 sú ďalšími známymi rizikovými alelami [11,18]. V rámci MHC boli zistené aj protektívne variácie génov. V tejto súvislosti sa potvrdili alely HLA prvej triedy: HLA-A*02 a HLA-B*44 [19] i HLA druhej triedy: HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*10 [20] a HLA-DRB1*14 [11].

V neeurópskych populáciách boli zistené asociácie s odlišnými alelami. V oblasti Stredomoria bola potvrdená signifikantná asociácia s HLA-DR4 haplotypom, konkrétne boli zaznamenané asociácie alel DRB1*0405, DQB1*0301 a DQA1*0501 na sardínskej populácii [21] a taktiež alel DRB1*04 a DQB1*0302 na sicílskej populácii [14]. V mexickej populácii sa potvrdila asociácia alely DRB1*0403 a DRB1*0802 so zvýšením rizika vzniku SM [22].

Známe genetické asociácie so sklerózou multiplex – asociačné štúdie

Kľúčovú úlohu génov v patogenéze SM odhalila doposiaľ najväčšia štúdia „Genome-Wide Association Studies (GWAS)“, realizovaná medzinárodným združením International Multiple Sclerosis Genetics Consortium [1]. Cieľom GWAS bola identifikácia génových polymorfizmov asociovaných so zvýšenou náchylnosťou k SM. Výsledkom bolo potvrdenie doteraz známych 23 lokusov asociovaných s SM a identifikácia 29 nových, doposiaľ nepoznaných lokusov (tab. 1) [1,23]. Medzi

Tab. 1 (pokračovaní). Potvrdené genetické asociácie u sklerózy multiplex [1] modifikované podľa Baranzini a Nickles [23].

Chromozóm	rsID	Gén	Riziková alela	P hodnota	OR (95% CI)
10	rs3118470	*IL2RA*	G	2,00E-09	–
10	rs1250550	*ZMIZ1*	A	1,40E-06	1,1 (1,06–1,14)
10	rs7923837	*HHEX*	G	3,00E-07	1,1 (1,06–1,14)
11	rs650258	*CD6*	G	1,70E-09	1,12 (1,08–1,16)
11	rs360923	*CXCR5*	C	6,90E-06	1,11 (1,06–1,17)
12	rs1800693	*TNFRSF1A*	G	1,80E-10	1,12 (1,08–1,16)
12	rs12368653	*CYP27B1*	A	2,00E-07	1,11 (1,06–1,15)
12	rs949143	*MPHOSPH9*	G	1,50E-04	1,08 (1,04–1,12)
12	rs10466829	*CLECL1*	A	1,10E-05	1,09 (1,05–1,13)
14	rs4902647	*ZFP36L1*	G	3,80E-08	1,11 (1,07–1,15)
14	rs2300603	*BATF*	A	1,90E-07	1,11 (1,07–1,16)
14	rs2119704	*GALC*	C	3,50E-10	1,26 (1,17–1,36)
16	rs7200786	*CLEC16A*	A	6,30E-14	1,15 (1,11–1,20)
16	rs13333054	*IRF8*	A	7,00E-08	–
16	rs2744148	*SOX8*	G	2,80E-06	1,12 (1,07–1,17)
17	rs9891119	*STAT3*	C	4,60E-07	1,10 (1,06–1,14)
17	rs180515	*RPS6KB1*	G	1,40E-07	1,11 (1,07–1,15)
18	rs7238078	*MALT1*	A	2,20E-06	1,11 (1,06–1,16)
19	rs8112449	*TYK2*	G	1,50E-06	–
19	rs1077667	*TNFSF14*	G	2,10E-12	1,16 (1,11–1,21)
19	rs874628	*MPV17L2*	A	4,30E-08	1,12 (1,08–1,17)
19	rs2303759	*DKKL1*	C	3,80E-07	1,11 (1,07–1,15)
20	rs2425752	*CD40*	A	1,70E-06	1,10 (1,06–1,14)
20	rs2248359	*CYP24A1*	G	5,10E-09	1,12 (1,08–1,16)
20	rs6062314	*TNFRSF6B*	A	8,30E-07	1,17 (1,1–1,25)
22	rs2283792	*MAPK1*	C	4,00E-06	1,09 (1,05–1,13)
22	rs140522	*SCO2*	A	3,90E-06	1,09 (1,05–1,14)

proLékaře.cz | 22.11.2026

novo identifikované rizikové lokusy patria napríklad lokusy génov *IL2RA* (α-podjednotka receptora pre interleukín-2), *IL7RA* (α-podjednotka receptora pre interleukín-7) [24], *EVI5* (ekotropná vírusová integrujúca časť 5) [25], *KIF1B* (člen kinezínovej rodiny 1B) [26], integrínový ligand *EDIL3, TOX, NSMAF* (faktor aktivujúci neutrálnu sfingomyelinázu) a *POU2AF1* (B-bunkový špecifický transkripčný faktor) [27].

Známe genetické asociácie so sklerózou multiplex – funkčné štúdie

Funkčná genetika zodpovedá otázky týkajúce sa funkcie DNA na úrovni génov, RNA transkriptov a proteínových produktov. Funkčné genetické štúdie vychádzajú z dát genómových asociačných štúdií a ich cieľom je stanoviť funkcie a vzájomné interakcie génov a génových produktov. Pomocou týchto štúdií boli v nedávnej dobe odhalené aj potenciálne kauzálne príčiny SM na genetickej úrovni.

IL2RA a IL7RA, MGAT1 a CTLA-4

Vo vzťahu s SM boli identifikované viaceré gény, ktorých variácie sa považujú za rizikové. Jedná sa o varianty génov *IL2RA a IL7RA, MGAT1 a CTLA-4* zapojených do procesu N-glykozylácie [28]. N-glykánové vetvenie glykozylovaných proteínov je dôležitý enzymatický proces v Golgiho aparáte, kontrolujúci proliferáciu a endocytózu aktivovaných T-lymfocytov, zabraňujúci T bunkovej hyperaktivácii. Narušenie tohto procesu v animálnom modeli sa spája s hyperaktiváciou Th-1 lymfocytov, s endocytózou ihnibičného CTLA-4 a so vznikom spontánnej inflamačnej demyelinizácie [29].

IL-2R a IL-7R sú členmi cytokínovej receptorovej rodiny so spoločným znakom gama reťazcov, ktoré transmembránovou signalizáciou, prostredníctvom faktora STAT5, podporujú proliferáciu T- a B-lymfocytov. Jednou z hlavných funkcií IL-2 je inhibícia polarizácie T-lymfocytov na subpopuláciu Th17. Deficiencia IL-2 alebo jeho transkripčného faktora STAT5 spôsobuje inhibíciu regulačných T- buniek v prospech expanzie subpopulácie Th-17 lymfocytov [30]. IL-7R je exprimovaný na povrchu nediferencovaných lymfocytov, jeho signalizácia je dôležitá z hľadiska proliferácie T- a B-lymfocytov.

Práve alterácie signalizačných kaskád IL-2 a IL-7 môžu zasahovať do imunitných odpovedí v patogenéze SM. Medzi jednoznačne potvrdené rizikové alely vo vzťahu k SM patria IL2RA*T (rs2104286) a IL7RA*C (rs6897932), okrem toho boli identifikované ďalšie bodové polymorfizmy génu *IL2RA* (rs2256774, rs3118470, rs12722489) korelujúce s IL2RA expresiou [31,32]. Tieto alely sa asociujú so sekréciou solubilných receptorov, ktoré narúšajú proces transmembránovej signalizácie IL-2, resp. IL-7. Blokáda signalizačných kaskád IL-2 a IL-7 vedie k redukcii expresie *MGAT1* s následkom redukcie N-glykánového vetvenia v CD25+ CD4+ regulačných T-lymfocytoch [29].

Gén *CTLA-4* (cytotoxický T-lymfocytový antigén-4) kóduje povrchový antigén T-lymfocytov, ktorý má kľúčovú úlohu pri down-regulácii T-lymfocytov. Identifikovaná riziková alela „G" je asociovaná so zvýšeným rizikom progresie SM [33].

Interakciu génov a environmentálnych faktorov na molekulárnej úrovni potvrdzuje fakt, že viaceré rizikové genetické variácie sú modulované prostredníctvom vitamínu D. Napríklad je známe, že vitamín D indukuje expresiu *MGAT1* v T-lymfocytoch, a podporuje tak N-glykánové vetvenie v bunkách s prítomnosťou dvoch a viac rizikových alel. Deficiencia vitamínu D tak v súčinnosti s genetickými variantami *IL-7RA, IL-2RA, MGAT1* a *CTLA-4* môže viesť k významnejšej dysregulácii procesu N-glykozylácie v Golgiho aparáte [29].

LAG3, CD6, TYK2

Ďalší z identifikovaných kandidátnych génov, ktorých variácie boli asociované so zvýšením rizika SM, je gén *LAG3* (gén aktivujúci lymfocyty-3) na chromozóme 12. Gén *LAG3* exprimujúci proteín CD223 na povrchu T-lymfocytov zabezpečuje inhibíciu aktivovaných T-lymfocytov. Identifikovaný bodový polymorfizmus tohto génu (rs870849) spôsobuje zníženie väzobnej afinity CD223 povrchu T-lymfocytov s dôsledkom T-bunkovej hyperaktivácie [34].

Rizikový polymorfizmus zistený na lokuse génu *CD6* (rs17824933) je asociovaný so znížením expresie CD4+ T-buniek s následkom zníženia aktivácie a proliferácie subpopulácie regulačných Th-2 lymfocytov [35].

Ďalší významný bodový polymorfizmus bol identifikovaný na lokuse génu *TYK2* (rs34536443). Nositelia protektívnej alely C majú zníženú tyrozín-kinázovú aktivitu, čo je spojené s tvorbou protizápalových cytokínov, ktoré podporujú tvorbu subpopulácie Th-2 lymfocytov. Naopak u nositeľov rizikovej alely G (najmä genotyp GG) dochádza k stimulácii kinázovej funkcie s dôsledkom tvorby cytokínov, ktoré podporujú polarizáciu T-buniek smerom k Th-1. Modulácia tyrozínkinázovej aktivity *TYK2* s dôsledkom zabránenia diferenciácie Th-1 lymfocytov v prospech Th-2 tak predstavuje potenciálny terapeutický cieľ liečby SM [36].

Analýza ľudského genómu – štúdie génových väzieb

Gény lokalizované na tom istom chromozóme majú tendenciu dediť sa ako celok, a to tým viac, čím sa ich lokusy nachádzajú bližšie pri sebe. O takýchto génoch hovoríme, že sú vo väzbe a tvoria väzbovú skupinu. Zaujímavé výsledky poskytujú analýzy génových väzieb v prípadoch rodinného výskytu SM. Génové väzby v rámci MHC boli identifikované na chromozóme 6q27, 6p21 [37]. Genetickou analýzou rodín s familiárnym výskytom SM bola potvrdená signifikantná asociácia s haplotypom HLA-Dw2 [38] a HLA-DR2 [2]. Okrem génov MHC bola popísaná asociácia aj s inými oblasťami ľudského genómu. Fínska štúdia analýzou genómu odhalila génové väzby na chromozóme 17q22–q24 [39], pričom táto genetická asociácia bola nezávisle potvrdená Sawcerom et al (1996) na postihnutých rodinách s SM vo Veľkej Británii [40]. Identifikované génové väzby na chromozóme 3q21–q24, 18p11 boli potvrdené u postihnutých rodín v Amerike, Kanade, Fínsku i Austrálii. Metaanalýzou genómu americkej, kanadskej a britskej populácie bola zistená silná génová väzba na chromozóme 17p11 [37]. D'Netto et al (2009) odhalili rizikové alely v sporadických i familiárnych prípadoch *IL2RA, IL7R, EVI5, KIAA0350* a *CD58,* ktoré čiastočne zodpovedajú aj za zvýšený rodinný výskyt SM vo Veľkej Británii [41].

Genetické faktory podieľajúce sa na vyššej predispozícii sklerózy multiplex u žien

Polymorfizmy génov, ktoré ovplyvňujú expresiu IFNγ, môžu prispievať k rozdielnej náchylnosti na vznik SM a k rozdielnemu priebehu SM u mužov a žien. Vo všeobecnosti zvýšená expresia IFNγ vedie k zvý-

proLékaře.cz | 22.11.2026

šeniu Th-1 a k potlačeniu Th-2 bunkovej odpovede. Nízka expresia IFNγ dokonca predikuje priaznivý efekt liečby interferónom β. Genetické varianty ovplyvňujúce expresiu IFNγ tak môžu modulovať priebeh choroby. Genetické varianty IFNγ asociované s rizikom SM boli dokumentované u mužov, avšak neboli potvrdené u žien [42].

Predominantný výskyt SM u žien čiastočne vysvetľuje rozdielna expresia IFNγ u obidvoch pohlaví. Štúdie cytokínových profilov in vitro izolovaných mononukleárnych buniek po stimulácii antigénom (proteolipidovým proteínom, myelínovým bázickým proteínom, či oligodendrocytovým glykoproteínom) demonštrovali výrazný rozdiel v cytokínovej odpovedi u žien a u mužov. Ženy s SM v reakcii na myelínové peptidy zvýšene exprimovali IFNγ a naopak produkcia protizápalového cytokínu IL-5 bola výrazne potlačená, čo viedlo k podpore diferenciácie T-lymfocytov v prospech subpopulácie Th-1, v porovnaní s mužmi s SM alebo so zdravými ženami. Zaujímavé je, že aj zdravé ženy vykazovali vyššiu expresiu IFNγ v porovnaní so zdravými mužmi, čo je v súlade s pozorovaním, že autoimunitné ochorenia predilekčne postihujú ženy [43,44]. Mužské pohlavie postihnutého probanda je navyše asociované so zvýšeným rizikom vzniku SM u dcér. Vysvetľuje to tzv. Carterov efekt. Podstatou Carterovho efektu je, že muži majú vyššiu fyziologickú rezistenciu voči SM a vyžadujú oveľa vyššiu genetickú predispozíciu na manifestáciu ochorenia v porovnaní so ženami. Na druhej strane však vyššia genetická záťaž u mužov vedie k relatívnej prevahe paternálnej dedičnosti, čo znamená, že postihnutí muži prenášajú ochorenie častejšie na svoje deti v porovnaní s postihnutými ženami [45].

Vplyv génov na priebeh a progresiu sklerózy multiplex

Napriek tomu, že náchylnosť k SM má jasný genetický podklad, výsledky štúdií hľadajúcich genetický determinant klinického priebehu SM sú zatiaľ inkonzistentné. V kontraste so silnou asociáciou génov MHC s rizikom vzniku SM, významná asociácia medzi génmi MHC a klinickým priebehom alebo závažnosťou ochorenia nebola potvrdená [46]. U postihnutých jedincov „nositeľov" alely HLA-DRB1*1501 bol však preukázaný signifikantne nižší vek vzniku ochorenia v porovnaní s postihnutými jedincami „nenositeľmi" tejto alely [47]. Alela HLA-B*44 bola asociovaná s nižším stupňom mozgovej atrofie a T2 hyperintenzívnych lézií [19]. HLA-DRB1*04 and B7 korelovala s vyšším stupňom T2 hyperintenzívnych lézií na MR [48]. Z non-HLA génov bola niektorými štúdiami vyslovená priaznivejšia prognóza ochorenia u určitých bodových polymorfizmov génu *IL-1RA* [49]. V prípade variantu génu *CTLA-4* bola pozorovaná asociácia so zvýšeným rizikom progresie SM [33].

Asociácie génov s klinickým priebehom SM boli potvrdené v genetických štúdiách renín-angiotenzín-aldosterónového systému. O významnej úlohe tohto systému v patogenéze SM svedčí napríklad zistenie, že jeho inhibíciou na rôznych úrovniach dochádza k modulácii imunitných odpovedí, modulácii funkcie T-lymfocytov, ako aj antigén-prezentujúcich buniek [50]. Nedávne sledovania pacientov s SM poukazujú na poruchu intratékálneho renín-angiotenzín-aldosterónového systému s redukciou angiotenzínu II v mozgovomiešnom moku [51]. Genetické štúdie renín-angiotenzín-aldosterónového systému odhaľujú na tejto úrovni potenciálne genetické biomarkery predikcie a progresie SM. Napríklad štatisticky signifikantná asociácia s progresiou ochorenia bola zaznamenaná u polymorfizmu génu pre angiotenzinogén M235T, pričom najrýchlejšia progresia ochorenia bola zaznamenaná u TT homozygotov [52].

Hlavné environmentálne faktory zapojené do etiopatogenézy sklerózy multiplex

Medzi hlavné environmentálne rizikové faktory SM sa v súčasnosti radí slnečné žiarenie a vitamín D, infekčné faktory, chemické agens, nikotinizmus a diétne faktory.

Epstein-Barrovej vírus

Spomedzi infekčných faktorov boli skúmané asociácie s viacerými, predovšetkým vírusovými faktormi: herpes simplex vírus (HSV), roseola vírus (HHV 6), Epstein-Barrovej vírus (EBV), cytomegalovírus či vírus rubeoly [53]. EBV je aktuálne považovaný za jeden z hlavných environmentálnych spúšťacích faktorov SM, začína sa na neho vzhliadať aj ako na možný kauzálny faktor uplatňujúci sa v etiopatogenéze SM. EBV je B-lymfotropný ľudský herpes vírus, ktorý expresiou génov, spôsobujúcich selektívnu supresiu imunitného systému hostiteľa, má schopnosť dlhodobo perzistovať v B-lymfocytoch formou latentnej infekcie. Svedčí pre to vyššia prevalencia protilátok proti jadrovému antigénu (anti-EBNA), ako aj častejší výskyt infekčnej mononukleózy u osôb, u ktorých sa neskôr rozvinulo demyelinizačné ochorenie [54]. Je známe, že EBV je schopný indukovať autoimunitnú reakciu mechanizmom molekulárnych mimikry. Podstatou molekulárnych mimikry je skrížená reaktivita vznikajúca na báze vírusovej infekcie. Špecifické vírusové antigény aktivujú klony T-lymfocytov, ktoré následne skrížene reagujú s autoantigénmi CNS (myelínový bázický proteín, myelínový oligodendrocytárny glykoproteín, alfaB-kryštalín), a vedú tak ku tkanivovej deštrukcii [55]. Niektoré teórie predpokladajú prítomnosť interakcie EBV a deficiencie vitamínu D. Vitamín D by mohol významnou mierou regulovať imunitné odpovede na infekciu EBV. Je známe, že ako imunosupresor podporuje subpopuláciu T-regulačných lymfocytov. Táto teória predpokladá, že v prítomnosti euvitaminózy D, a teda i primeranej aktivity T-regulačných lymfocytov dôjde v prípade infekcie EBV ku kontrolovanej primárnej infekcii a ku subklinickej manifestácii infekcie EBV. Naopak pri zlyhaní týchto imunologických protektívnych mechanizmov dochádza k manifestácii EBV infekcie formou infekčnej mononukleózy [56]. Anamnéza prekonanej infekčnej mononukleózy signifikantne zvyšuje riziko neskoršieho rozvoja SM [57]. Ďalší dôkaz podporujúci interakciu EBV a vitamínu D spočíva v schopnosti proteínu EBNA-3 viazať sa na receptor pre vitamín D a blokovať expresiu receptora pre vitamín D-dependentných génov [58].

Vitamín D

V súlade s geografickou distribúciou SM v posledných rokoch pribúdajú dôkazy najmä o kľúčovej úlohe slnečného žiarenia a vitamínu D. Významnú úlohu vitamínu D3 v patogenéze SM podporujú viaceré zistenia. Zvýšené hladiny aktívnej formy vitamínu D3 sú u ľudí bielej rasy asociované so znížením rizika vzniku SM [59]. Protektívny efekt na riziko vzniku SM má vyšší príjem vitamínu D [60]. Zvý-

proLékaře.cz | 22.11.2026

Tab. 2. Genetické prediktory hladín vitamínu D a ich asociácia s rizikom SM [69–72].

Polymorfizmy v géne pre VDR	Apa-I, Bsm-I, Fok-I, Taq-I	nepotvrdená asociácia s rizikom SM
Gény zapojené do metabolizmu vitamínu D	*GC*	nepotvrdená asociácia s rizikom SM
	NADSYN1	nepotvrdená asociácia s rizikom SM
	CYP2R1	štatisticky nesignifikantná asociácia so znížením rizika SM len u HLA-DR15 negatívnych jedincov
	DHCR7	potvrdená asociácia so zvýšením rizika SM
	CYP27B1	potvrdená asociácia so zvýšením rizika SM (determinant insuficiencie vitamínu D)

VDR – vitamín D receptor

šený príjem vitamínu D a vyššie hladiny sérového vitamínu D v priebehu gravidity sú asociované so zníženým rizikom vzniku SM u dcér [61]. U SM pacientov bola detekovaná vyššia prevalencia deficiencie vitamínu D a redukcie kostnej denzity [62]. Hypovitaminóza D je jednoznačne asociovaná s rizikom SM [63]. Znížená expozícia ultrafialovému žiareniu počas prvého trimestra gravidity bola asociovaná s neskorším zvýšeným rizikom SM u potomkov [64]. Zodpovedá tomu fakt, že štatisticky signifikantne menej ľudí s SM sa rodí v novembri a štatisticky signifikantne viac ľudí s SM sa rodí v máji. Efekt mesiaca narodenia je najevidentnejší v Škótsku, kde je aj najvyššia prevalencia SM [65].

Za normálnych okolností sa prekurzor vitamínu D tvorí v koži. Pôsobením ultrafialového žiarenia dochádza fotolýzou 7-dehydrocholesterolu k vzniku cholekalciferolu. Táto látka je biologicky inertná a vyžaduje hydroxyláciu v pečeni na 25-hydroxyvitamín D3 (25(OH)D). Cirkulujúca forma 25(OH)D je hydroxylovaná v obličkách na biologicky aktívnu formu 1,25-dihydroxyvitamín D3 (1,25(OH)2D) prostredníctvom enzýmu 25-hydroxyvitamínD-1-alfa-hydroxyláza. Zistilo sa, že tento enzým je syntetizovaný aj v iných tkanivách vrátane mozgu, imunitných buniek, či buniek týmusu, čo znamená, že tieto tkanivá sú schopné produkovať 1,25(OH)2D lokálne. Biologický efekt 1,25(OH)2D je sprostredkovaný receptorom pre vitamín D, ktorý je exprimovaný aj T-bunkami a antigén prezentujúcimi bunkami [66]. 1,25(OH)2D je tak zapojený do regulácie imunitného systému. Zabezpečuje supresívnu funkciu regulačných T-lymfocytov, znižuje maturáciu, proliferáciu a diferenciáciu T-lymfocytov a dendritických buniek, zabezpečuje rovnováhu medzi Th-1 a Th-2 lymfocytmi v prospech Th-2.

Na rozhraní genetických a environmentálnych faktorov

Zistilo sa, že expresia značného množstva génov asociovaných s SM je regulovaná prostredníctvom vitamínu D [67]. Vitamín D moduluje expresiu rizikovej alely HLA-DRB1*1501 [68]. Genetické faktory „vice versa" podmieňujú hladinu cirkulujúceho vitamínu D v organizme.

Genetické prediktory hladín vitamínu D a ich asociácia s rizikom SM

Na základe dostupných poznatkov existuje predpoklad, že nositelia určitých bodových polymorfizmov predikujúcich vyššie hladiny vitamínu D by mohli mať znížené riziko vzniku SM. Súčasné štúdie sa preto zamerali na identifikáciu nových génov predikujúcich hladinu cirkulujúceho vitamínu D a zistenie ich asociácie s rizikom SM. Na základe dostupných údajov z viacerých štúdii môžeme diferencovať skupinu genetických variantov, ktoré síce predikujú hladinu vitamínu D, avšak ich asociácia so zvýšeným rizikom SM nebola potvrdená. Na druhej strane skupinu sľubných genetických variantov, predikujúcich hladiny vitamínu D ako aj riziko SM (tab. 2).

Genetické determinanty nedostatku vitamínu D a zvýšenia rizika SM

Jedným z týchto génov je gén *DHCR7*, kódujúci 7-dehydrocholesterol, ktorý bol identifikovaný španielskymi autormi. Riziková „G" alela je asociovaná so signifikantným znížením hladín vitamínu D. Gén *DHCR7* je považovaný za genetický determinant nedostatku vitamínu D a rovnako zvýšeného rizika vzniku SM [69].

Sekvenovaním všetkých proteín-kódujúcich regiónov genómu probandov zo 43 rodín bol identifikovaný zriedkavý variant génu *CYP27B1*. Zistená mutácia génu na 12. chromozóme *CYP27B1* spôsobuje zmenu arginínu za histidín na pozícii 389 (R389H), čo vedie k úplnej strate funkcie *CYP27B1* kódovaného enzýmu 25-hydroxyvitamínD-1-alfa-hydroxylázy. Hlavnou funkciou tohto enzýmu je konverzia 25(OH)D na 1,25(OH)2D. Signifikantné zníženie hladín 1,25(OH)2D následkom *CYP27B1* mutácie vedie k potenciácii predispozície k SM. Celkovo bolo definovaných päť mutácií génu *CYP27B1* asociovaných so zvýšením rizika SM [70].

Uvedené asociácie génov predikujúcich hypovitaminózu D a zvýšené riziko SM sú v súlade s predošlými epidemiologickými štúdiami, ktoré potvrdili zvýšené riziko vzniku SM u osôb s nízkymi cirkulujúcimi hladinami vitamínu D. Sú dôkazom významnej interakcie medzi génmi a faktormi vonkajšieho prostredia.

Epigenetické faktory a skleróza multiplex

Pod pojmom epigenetika rozumieme funkčne relevantné modifikácie genómu, ktoré nezahŕňajú zmeny sekvencie nukleotidov. Epigenetické mechanizmy slúžia na reguláciu expresie génov bez zmeny v sekvencii príslušnej DNA. Takéto zmeny môžu byť dedičné. Najčastejšie popisované abnormality v epigenetických faktoroch pri autoimunitných ochoreniach sú zmeny metylácie DNA alebo modifikácia histónov, ktoré vedú k priestorovým aj časovým zmenám v regulácii génov [73]. Informácií o význame epigenetických modifikácií pri rozvoji a priebehu SM zatiaľ nie je veľa [74]. Keďže epigenetické faktory môžu byť menené prostredím, predpokladá sa, že v prípade SM môžu predstavovať most medzi vonkajším prostredím a vnútorným genetickým systémom [75].

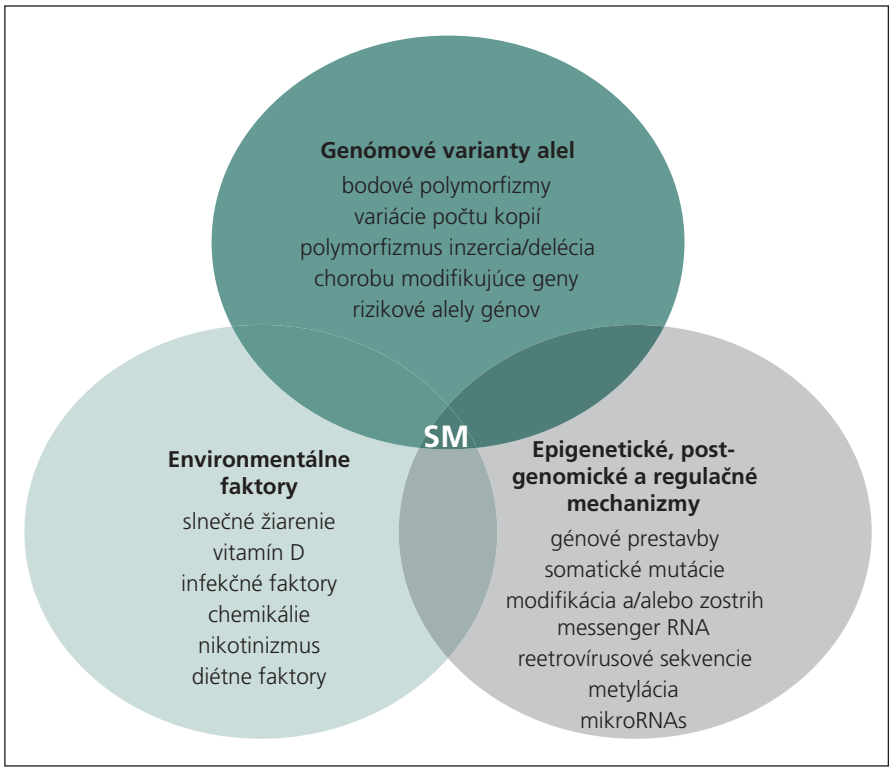
Pri metylácii DNA nastáva kovalentné naviazanie metylových skupín na cytozíny

proLékaře.cz | 22.11.2026

v reťazci DNA. V kontexte s SM poukázali viaceré štúdie na možnú úlohu metylácie DNA na určitých špecifických miestach genómu. Napríklad hypometylácia DNA môže vyústiť do zvýšenej expresie a aktivity jedného z myelínových enzýmov, čo môže následne viesť k demyelinizácii [75]. Najlepšie rozpoznaná modifikácia histónov je ich acetylácia. V prípade SM je modifikácia histónov veľmi dôležitá v procese remyelinizácie [75].

Ďalšie epigenetickým mechanizmom, ktorý bol skúmaný v súvislosti s SM, je mikroRNA. Nedávne štúdie demonštrovali významný vplyv krátkych sekvencií nukleových kyselín, tzv. mikroRNA na expresiu génov modulujúcich aktiváciu T-lymfocytov. U pacientov s SM bola zachytená signifikantná up-regulácia plazmatických mikroRNA (miR-614, miR-572, miR-648, miR-1826, miR-422a a miR-22) a down-regulácia miRNA (miR-1979). Cirkulujúce mikroRNA v krvnej plazme predstavujú potenciálne prognostické a diagnostické biomarkery SM [76].

Ako už bolo uvedené, epigenetické faktory poskytujú styčnú plochu medzi genetickými faktormi a faktormi vonkajšieho prostredia. Hlavné environmentálne rizikové faktory SM, teda vitamín D či vírusové faktory, vyvolávajú svoje účinky prostredníctvom ovplyvnenia epigenetických mechanizmov (obr. 1) [75,77]. Hoci je táto oblasť možných patogenetických faktorov SM dosiaľ len málo objasnená, možno predpokladať jej veľký význam.



Obr. 1. Faktory hrajúce úlohu v etiopatogenéze sklerózy multiplex [77].

Záver

SM je jedným z ochorení, v patogenéze ktorých sa uplatňujú interakcie genetických a environmentálnych faktorov. Napriek objavu viacerých genetických asociácií so sklerózou multiplex je nimi možné vysvetliť len nepatrný zlomok heritability tohto ochorenia. Napriek sľubným výsledkom tak ostáva definitívne určenie genetickej náchylnosti k SM stále otvorenou otázkou a výzvou pre ďalší výskum.

Literatúra

1. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature 2011; 476(7359): 214–219.

2. Haines JL, Terwedow HA, Burgess K, Pericak-Vance MA, Rimmler JB, Martin ER et al. Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. The Multiple Sclerosis Genetics Group. Hum Mol Genet 1998; 7(8): 1229–1234.

3. Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. Scand J Immunol 2011; 74(1): 1–13.

4. Jersild C, Fog T, Hansen GS,Thomsen M, Svejgaard A, Dupont B. Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course. Lancet 1973; 2(7840): 1221–1225.

5. Naito S, Namerow N, Mickey MR, Terasaki PI. Multiple sclerosis: association with HL-A3. Tissue Antigens 1972; 2(1): 1–4.

6. Jersild C, Svejgaard A, Fog T. HLA antigens and multiple sclerosis. Lancet 1972; 1(7762): 1240–1241.

7. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, Saarela J, Dyment DA, Tiislar M et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. Nat Genet 2005; 37(10): 1108–1112.

8. Lincoln MR, Ramagopalan SV, Chao MJ, Herrera BM, Deluca GC, Orton SM et al. Epistasis among HLA-DRB1, HLA-DQA1, and HLA-DQB1 loci determines multiple sclerosis susceptibility. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106(18): 7542–7547.

9. Sadovnick AD. Genetic background of multiple sclerosis. Autoimmun Rev 2012; 11(3): 163–166.

10. Chao MJ, Barnardo MC, Lincoln MR, Ramagopalan SV, Herrera BM, Dyment DA et al. HLA class I alleles tag HLA-DRB1*1501 haplotypes for differential risk inmultiple sclerosis susceptibility. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(35): 13069–13074.

11. Dyment DA, Herrera BM, Cader MZ, Willer CJ, Lincoln MR, Sadovnick AD et al. Complex interactions among MHC haplotypes in multiple sclerosis: susceptibility and resistance. Hum Mol Genet 2005; 14(14): 2019–2026.

12. Jong BA, Huizinga TW, Zanelli E, Giphart MJ, Bollen EL, Uitdehaag BM et al. Evidence for additional genetic risk indicators of relapse-onset MS within the HLA region. Neurology 2002; 59(4): 549–555.

13. Alcina A, Abad-GrauM del M, Fedetz M, Izquierdo G,Lucas M, Fernández O et al. Multiple sclerosis risk variant HLA-DRB1*1501 associates with high expression of DRB1 gene in different human populations. PLoS One 2012; 7(1): e29819.

14. Brassat D, Salemi G, Barcellos LF, McNeill G, Proia P, Hauser SL et al. The HLA locus and multiple sclerosis in Sicily. Neurology 2005; 64(2): 361–363.

15. Stewart GJ, Teutsch SM, Castle M, Heard RN, Bennetts BH. HLA-DR, -DQA1 and -DQB1 associations in Australian multiple sclerosis patients. Eur J Immunogenet 1997; 24(2): 81–92.

16. McElroy JP, Cree BA, Caillier SJ, Gregersen PK, Herbert J, Khan OA et al. Refining the association of MHC with multiple sclerosis in African Americans. Hum Mol Genet 2010; 19(15): 3080–3088.

17. Benešová Y, Vašků A, Stourač P, Hladíková M, Fiala A, Bednařík J et al. Association of HLA-DRB1*1501 tagging rs3135388 gene polymorphism with multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2013; 255(1–2): 92–96.

18. Field J, Browning SR, Johnson LJ, Danoy P, Varney MD, Tait BD et al. A polymorphism in the HLA-DPB1 gene is associated with susceptibility to multiple sclerosis. PLoS One 2010; 5(10): e13454.

19. Healy BC, Liguori M, Tran D, Chitnis T, Glanz B, Wolfish C et al. HLA B*44: protective effects in MS susceptibility and MRI outcome measures. Neurology 2010; 75(7): 634–640.

20. Ramagopalan SV, Morris AP, Dyment DA, Herrera BM, DeLuca GC, Lincoln MR et al. The inheritance of resistance alleles in multiple sclerosis. PLoS Genet 2007; 3(9): 1607–1613.

21. Marrosu MG, Murru MR, Costa G, Murru R, Muntoni F, Cucca F et al. DRB1-DQA1-DQB1 loci and multiple sclerosis predisposition in the Sardinian population. Hum Mol Genet 1998; 7(8): 1235–1237.

22. Aláez C, Corona T, Ruano L, Flores H, Loyola M, Gorodezky C. Mediterranean and Amerindian MHC class II alleles are associated with multiple sclerosis in Mexicans. Acta Neurol Scand 2005; 112(5): 317–322.

proLékaře.cz | 22.11.2026

23. Baranzini SE, Nickles D. Genetics of multiple sclerosis: swimming in an ocean of data. Curr Opin Neurol 2012; 25(3): 239–245.
24. Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E, Kockum I, Wallström E, Khademi M et al. Variation in interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. Nat Genet 2007; 39(9): 1108–1113.
25. Hoppenbrouwers IA, Aulchenko YS, Ebers GC, Ramagopalan SV, Oostra BA, van Duijn CM et al. EVI5 is a risk gene for multiple sclerosis. Genes Immun 2008; 9(4): 334–337.
26. Aulchenko YS, Hoppenbrouwers IA, Ramagopalan SV, Broer L, Jafari N, Hillert Jet al. Genetic variation in the KIF1B locus influences susceptibility to multiple sclerosis. Nat Genet 2008; 40(12): 1402–1403.
27. Goris A, Sawcer S, Vandenbroeck K, Carton H, Billiau A, Setakis et al. New candidate loci for multiple sclerosis susceptibility revealed by a whole genome association screen in a Belgian population. J Neuroimmunol 2003; 143(1–2): 65–69.
28. Mkhikian H, Grigorian A, Li CF, Chen HL, Newton B, Zhou RW et al. Genetics and the environment converge to dysregulate N-glycosylation in multiple sclerosis. Nat Commun 2011; 2: 334.
29. Grigorian A, Mkhikian H, Li CF, Newton BL, Zhou RW, Demetriou M et al. Pathogenesis of multiple sclerosis via environmental and genetic dysregulation of N-glycosylation. Semin Immunopathol 2012; 34(3): 415–424.
30. Laurence A, Tato CM, Davidson TS, Kanno Y, Chen Z, Yao Z et al. Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation. Immunity 2007; 26(3): 371–381.
31. Babron MC, Perdry H, Handel AE, Ramagopalan SV, Damotte V, Fontaine B et al. Determination of the real effect of genes identified in GWAS: the example of IL2RA in multiple sclerosis. Eur J Hum Genet 2012; 20(3): 321–325.
32. Weber F, Fontaine B, Cournu-Rebeix I, Kroner A, Knop M, Lutz S et al. IL2RA and IL7RA genes confer susceptibility for multiple sclerosis in two independent European populations. Genes Immun 2008; 9(3): 259–263.
33. Bilińska M, Frydecka I, Noga L, Dobosz T, Zołedziewska M, Suwalska K et al. Progression of multiple sclerosis is associated with exon 1 CTLA-4 gene polymorphism. Acta Neurol Scand 2004; 110(1): 67–71.
34. Zhang Z, Duvefelt K, Svensson F, Masterman T, Jonasdottir G, Salter H et al. Two genes encoding immune-regulatory molecules (LAG3 and IL7R) confer susceptibility to multiple sclerosis. Genes Immun 2005; 6(2): 145–152.
35. Kofler DM, Severson CA, Mousissian N, DeJager PL, Hafler DA. The CD6 multiple sclerosis susceptibility allele is associated with alterations in CD4+ T cell proliferation. J Immunol 2011; 187(6): 3286–3291.
36. Couturier N, Bucciarelli F, Nurtdinov RN, Debouverie M, Lebrun-Frenay C, Defer G et al. Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization andmultiple sclerosis susceptibility. Brain 2011; 134(3): 693–703.
37. GAMES; Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative. A meta-analysis of whole genome linkage screens in multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2003; 143(1–2): 39–46.
38. Fogdell A, Olerup O, Fredrikson S, Vrethem M, Hillert J. Linkage analysis of HLA class II genes in Swedish multiplex families with multiple sclerosis. Neurology 1997; 48(3): 758–762.
39. Kuokkanen S, Gschwend M, Rioux JD, Daly MJ, Terwilliger JD, Tienari PJ et al. Genomewide scan of multiple sclerosis in Finnish multiplex families. Am J Hum Genet 1997; 61(6): 1379–1387.
40. Sawcer S, Jones HB, Feakes R, Gray J, Smaldon N, Chataway J et al. A genome screen in multiple sclerosis reveals susceptibility loci on chromosome 6p21 and 17q22. Nat Genet 1996; 13(4): 464–468.
41. D'Netto MJ, Ward H, Morrison KM, Ramagopalan SV, Dyment DA, DeLuca GC et al. Risk alleles for multiple sclerosis in multiplex families. Neurology 2009; 72(23): 1984–1988.
42. Kantarci OH, Goris A, Hebrink DD, Heggarty S, Cunningham S, Alloza I et al. IFNG polymorphisms are associated with gender differences in susceptibility to multiple sclerosis. Genes Immun 2005; 6(2): 153–161.
43. Pelfrey CM, Cotleur AC, Lee JC, Rudick RA. Sex differences in cytokine responses to myelin peptides in multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2002; 130(1–2): 211–223.
44. Moldovan IR, Cotleur AC, Zamor N, Butler RS, Pelfrey CM et al. Multiple sclerosis patients show sexual dimorphism in cytokine responses to myelin antigens. J Neuroimmunol 2008; 193(1–2): 161–169.
45. Kantarci OH, Barcellos LF, Atkinson EJ, Ramsay PP, Lincoln R, Achenbach SJ et al. Men transmit MS more often to their children vs women: the Carter effect. Neurology 2006; 67(2): 305–310.
46. Weinshenker BG, Santrach P, Bissonet AS, McDonnell SK, Schaid D, Moore SB et al. Major histocompatibility complex class II alleles and the course and outcome of MS: a population-based study. Neurology 1998; 51: 742–747.
47. Ramagopalan SV, Byrnes JK, Dyment DA, Guimond C, Handunnetthi L, Disanto G et al. Parent-of-origin of HLA-DRB1*1501 and age of onset of multiple sclerosis. J Hum Genet 2009; 54(9): 547–549.
48. Zivadinov R, Uxa L, Zacchi T, Nasuelli D, Ukmar M, Furlan C et al. HLA genotypes and disease severity assessed by magnetic resonance imaging findings in patients with multiple sclerosis. J Neurol 2003; 250(9): 1099–1106.
49. Kallaur AP, Kaimen-Maciel DR, Morimoto HK, Watanabe MAE, Georgeto SM, Reiche EM. Genetic polymorphisms associated with the development and clinical course of multiple sclerosis (review). Int J Mol Med 2011; 28(4): 467–479.
50. Stegbauer J, Lee DH, Seubert S, Ellrichmann G, Manzel A, Kvakan H et al. Role of the renin-angiotensin system in autoimmune inflammation of the central nervous system. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(35): 14942–14947.
51. Kawajiri M, Mogi M, Osoegawa M, Matsuoka T, Tsukuda K, Kohara K et al. Reduction of angiotensin II in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2008; 14(4): 557–560.
52. Hladikova M, Vašků A, Stourač P, Benešová Y, Bednařík J. Two frequent polymorphisms of angiotensinogen and their association with multiple sclerosis progression rate. J Neurol Sci 2011; 303(1–2): 31–34.
53. Djelilovic-Vranic J, Alajbegovic A. Role of early viral infections in development of multiple sclerosis. Med Arh 2012; 66 (3 Suppl 1): 37–40.
54. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, Spiegelman D, Hernán MA, Olek MJ et al. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. JAMA 2001; 286(24): 3083–3088.
55. Chastain EM, Miller SD. Molecular mimicry as an inducing trigger for CNS autoimmune demyelinating disease. Immunol Rev 2012; 245(1): 227–238.
56. Disanto G, Meier U, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Vitamin D: a link between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis development? Expert Rev Neurother 2011; 11(9): 1221–1224.
57. Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM, Koch-Henriksen N, Haahr S, Sørensen PS et al. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. Arch Neurol 2007; 64(1): 72–75.
58. Yenamandra SP, Hellman U, Kempkes B, Darekar SD, Petermann S, Sculley T et al. Epstein-Barr virus encoded EBNA-3 binds to vitamin D receptor and blocks activation of its target genes. Cell Mol Life Sci 2010; 67(24): 4249–4256.
59. Munger KL, Levin LI, Hollis, BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25–hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA 2006; 296(23): 2832–2838.
60. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology 2004; 62(1): 60–65.
61. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, O'Reilly E, Chitnis T, Forman MR et al. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. Ann Neurol 2011; 70(1): 30–40.
62. Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass inmultiple sclerosis. Neurology 1994; 44(9): 1687–1692.
63. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? Brain 2010; 133(7): 1869–1888.
64. Staples J, Ponsonby AL, Lim L. Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. BMJ 2010; 340: c1640.
65. Willer CJ, Dyment DA, SadovnickAD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. BMJ 2005; 330(7483): 120.
66. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. J Cell Biochem 2003; 88(2): 296–307.
67. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell AA. ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. Genome Res 2010; 20(10): 1352–1360.
68. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM, Dyment DA et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. PLoS Genet 2009; 5(2): e1000369.
69. Alloza I, Otaegui D, de Lapuente AL, Antigüedad A, Varadé J, Núñez C et al. ANKRD55 and DHCR7 are novel multiple sclerosis risk loci. Genes Immun 2012; 13(3), 253–257.
70. Ramagopalan SV, Dyment DA, Cader MZ, Morrison KM, Disanto G, Morahan JM et al. Rare variants in the CYP27B1 gene are associated with multiple sclerosis. Ann Neurol 2011; 70(6): 881–886.
71. Huang J, Xie ZF. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: a meta-analysis of case-control studies. J Neurol Sci 2012; 313(1–2): 79–85.
72. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, Simon KC, McCullough ML, Gallicchio L, Jacobs EJ et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. Hum Mol Genet 2010; 19(13): 2739–2745.
73. Brooks WH, Le Dantec C, Pers JO, Youinou P, Renaudineau Y. Epigenetics and autoimmunity. J Autoimmun 2010; 34(3): J207–J219.
74. Kaliszewska A, De Jager PL. Exploring the role of the epigenome in multiple sclerosis: a window onto cell-specific transcriptional potential. J Neuroimmunol 2012; 248(1–2): 2–9.
75. Burrell AM, Handel AE, Ramagopalan SV, Ebers GC, Morahan JM. Epigenetic mechanisms in multiple sclerosis and the major histocompatibility complex (MHC). Discov Med 2011; 11(58): 187–196.
76. Siegel SR, Mackenzie J, Chaplin G, Jablonski NG, Griffiths L et al. Circulating microRNAs involved in multiple sclerosis. Mol Biol Rep 2012; 39(5): 6219–6225.
77. Oksenberg JR, Baranzini SE. Multiple sclerosis genetics – is the glass half full, or half empty? Nat Rev Neurol 2010; 6(8): 429–437.