

# 多发性硬化的免疫遗传学进展

杨雪<sup>1a,2</sup>, 林智勇<sup>1a,2</sup>, 姜梅玲<sup>1b</sup>, 张存金<sup>1a,2</sup>

1. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) a. 神经内科, b. 科技部, 四川 成都 610072;

2. 电子科技大学医学院, 四川 成都 611731

**【摘要】** 多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种中枢神经系统(central nervous system, CNS)的慢性炎症性疾病,是年轻人致残的重要原因之一,目前尚无法治愈。尽管其确切病因尚不明确,全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)作为一种新工具,已显著提升了我们对 MS 病因的理解。大规模的 GWAS 已确定了 236 个与 MS 风险增加相关的基因变异,其中大多数为非编码变异。这些变异可能与适应性和先天性免疫细胞在 MS 致病机制中的作用有关,提供了关于 MS 病因和机制的关键生物学见解。此外,部分 MS 相关变异也介导了其他自身免疫性疾病的风险。本文回顾了 MS 的遗传易感性,免疫相关的遗传变异在致病机制中的作用以及与其他自身免疫性疾病的关联。并讨论这些遗传风险变异对新型药物研发的影响,以及如何将个体基因信息应用于个性化治疗。

**【关键词】** 多发性硬化;全基因组关联分析;遗传易感性;遗传变异

**【中图分类号】** R392.2

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2025)00-0038-07

**Advances in the immunogenetics of multiple sclerosis** YANG Xue<sup>1a,2</sup>, LIN Zhi-yong<sup>1a,2</sup>, JIANG Mei-ling<sup>1b</sup>, ZHANG Cun-jin<sup>1a,2</sup> 1a. Department of Neurology, 1b. Department of Science and Technology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China; 2. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, China

**【Corresponding author】** ZHANG Cun-jin

**【Abstract】** Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system and a leading cause of disability in young adults, with no known cure. Although the exact etiology of MS remains unclear, genome-wide association studies (GWAS) have significantly advanced our understanding of its causes. Large-scale GWAS have identified 236 genetic variants associated with increased risk of MS, most of which are non-coding. These variants may be related to the role of adaptive and innate immune cells in the pathogenesis of MS, providing crucial biological insights into the etiology and mechanisms of the disease. Additionally, some MS-related variants also mediate the risk of other autoimmune diseases. This paper reviews the genetic susceptibility to MS, the role of recently discovered neuroimmune-related genetic variants in its pathogenesis, and their association with other autoimmune diseases. Finally, the paper discusses how these genetic risk variants influence the development of new drugs and the application of individual genetic information to personalized treatments.

**【Key words】** multiple sclerosis; Genome-wide association study; genetic susceptibility; genetic variation

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种以神经炎症和神经退行性变为特征的中枢神经系统(central nervous system, CNS)慢性炎症脱髓鞘疾病<sup>[1]</sup>。该病的主要特征是在大脑和脊髓中形成脱髓鞘病变,导致视觉、感觉和运动功能障碍,平衡力下降以及括约肌控制困难,是年轻人致残的重要原

因之一<sup>[2]</sup>。根据 2020 年 MS 图谱报告显示,目前 MS 影响着全球超过 280 万人,平均每 5 分钟就有 1 人被诊断患有 MS。自 2013 年以来,MS 的全球患病率上升了 30%,带来了巨大的经济负担<sup>[3]</sup>。MS 具有显著的遗传易感性。研究表明,15% 的 MS 患者家庭调查报告显示其家族成员中也存在 MS 患者,一级亲属(父母子女)的患病风险是普通人群的 7 倍,而同卵双胞胎患病风险高达普通人群的 100 倍<sup>[1,4]</sup>。此外,大量的流行病学数据显示,MS 全球范围内的流行率差异显著,从 2.1/10 万~140/10 万。这种差异被认为是环境、种族、医疗保健基础设施、性别、地理位置等因素共同作用的结果。具体而言,赤道附近地区的 MS 患病风险较低,而高纬度地区的风险较高。在全球范围内,女性患 MS 的可能性是男性的三倍<sup>[3]</sup>。

自 20 世纪 70 年代首次发现 MS 与主要相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的关

**【基金项目】**国家自然科学基金资助项目(编号:82101414);国家自然科学基金面上项目(编号:82371355);国家自然科学基金优秀青年科学基金项目(编号:82022019);四川省“天府峨眉计划”创新创业团队和四川省自然科学基金杰出青年科学基金项目(编号:24NSFJQ0052)

**【通讯作者简介】**张存金,男,博士,主任医师,教授,博士生导师。国家优青、四川省领军人才、四川省杰青。中华医学会神经免疫学组委员,中国医师协会神经免疫学组委员,中国卒中学会神经免疫分会委员,中国药理学会抗炎免疫专委会委员,中国卒中学会转化医学分会委员,中国微循环学会神经免疫基础与转化专委会(筹)主任委员,四川省医促会神经免疫学组组长,四川省医创会神经内科创新与转化分会副会长。主要研究方向:神经免疫疾病的基础和临床转化。

联以来,遗传因素在 MS 发病机制中的作用逐渐被证实。然而,由于可重复性较低,对其他 MS 风险基因的研究一直进展缓慢。在全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)技术出现之前,对 MS 遗传易感性的揭示几乎没有取得进展<sup>[2]</sup>。在过去的十几年,通过 GWAS 和靶向研究,MS 遗传结构的元素逐渐浮现,大大提升了对该疾病的认识,标志着 MS 遗传研究黄金时代的到来。2019 年,国际多发性硬化遗传学协会(International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, IMSGC)发布了一项 GWAS 数据,比较了 47000 例 MS 患者和 68000 例对照组基因组中数百万种常见单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)的等位基因频率,确定了 233 个与 MS 易感性相关的风险位点:32 个位于 MHC 区域,1 个位于 X 染色体上,200 多个位于常染色体非 MHC 基因组区域<sup>[5]</sup>。HLA-DRB1 是 MS 主要的风险等位基因。事实上,绝大多数已发现的风险等位基因都与免疫反应有关,这支持了免疫反应相关基因突变在 MS 病理中的重要作用。因此,MS 与其他自身免疫性疾病之间基因组区域的显著重叠表明,可能存在一些共同的易感免疫过程。自 1996 年 Ebers 等对 MS 进行全基因组连锁分析以来,直到 2007 ~ 2019 年 IMSGC 的 GWAS 分析,对 MS 免疫遗传学的认识取得了巨大进步。对易感基因的研究不仅有助于理解 MS 的发病机制和个体差异,还为研发针对特定基因变异的个体化治疗策略提供了精确依据。本文综述 MS 遗传易感性及其免疫相关遗传变异的最新研究进展,特别关注 HLA I 类和 II 类基因以及常见的免疫相关变异,以期为 MS 的个性化治疗提供新的可能性。

## 1 MS 的遗传易感性

MS 的流行病学和家庭研究表明,该疾病虽然不是严格意义上的遗传病,但具有明显的遗传易感性。广泛的流行病学研究分析显示,MS 具有三个突出的特征:家庭中呈现聚集性;不同种族发病率差异很大;女性的发病率高于男性。

**1.1 家族性多发性硬化** 最初 MS 被认为是散发性的。然而 1933 年 Curtius 首次报道了家族性多发性硬化。家族性多发性硬化是指患者亲属罹患 MS 的风险高于普通人,亲缘关系越近,该风险越高。在全球范围内,家族性多发性硬化占 MS 比例约为 12.6%<sup>[6]</sup>。一般人群中患 MS 的风险约为 0.1%<sup>[3]</sup>。三级亲属(12.5% 的遗传相似性),如患者的表哥堂姐,风险低于 1%;二级亲属(25% 的遗传相似性),如患者的阿姨叔叔,风险为 1% ~ 2%;一级亲属中,患者的父母子女(50% 的遗传相似性),

风险为 2% ~ 5%,而同卵双胞胎(100% 的遗传相似性)的风险为 25% ~ 30%<sup>[7]</sup>。总的来看,一级亲属患 MS 的风险是一般人群的 7 倍<sup>[4]</sup>。加拿大一项针对 MS 双胞胎的研究发现,同卵双胞胎临床一致性概率为 25.3%,高于异卵双胞胎的 5.4%<sup>[8]</sup>。这些数据表明,用一个简单的遗传模型描述来描述 MS 是不可能的,因为无论是疾病复发率还是双胞胎一致性概率都无法用孟德尔定律解释。普遍认为,该疾病是由多因素导致的。MS 易感性基因型是由多个独立或相互作用的多态基因引起的,这些多态基因在人群中很常见,但单个等位基因对总体风险的影响很小。研究表明,基因相同的个体(同卵双胞胎)患 MS 的概率也不一致,这一事实强烈证明存在其他风险因素。这些因素包括吸烟、EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染、阳光照射、DNA 甲基化和组蛋白修饰等<sup>[9]</sup>。

**1.2 种族** 种族因素被认为在 MS 的发展中发挥一定作用,这种影响几乎肯定是由遗传决定的。一项基于 1990 ~ 2016 年全球 MS 患病率的研究发现,MS 的患病率在世界范围内存在显著的异质性:从患病率最高的北美和一些北欧国家(大于 120/10 万),患病率中等的欧洲和大洋洲的一些国家(60/10 万 ~ 120/10 万)到患病率最低的北非、中东、拉丁美洲、亚洲、大洋洲、加勒比和撒哈拉以南非洲(< 60/10 万)<sup>[10]</sup>。2023 年 Hittle 等对美国 MS 患者进行年龄、性别、地区的分层后,计算了美国西班牙裔、非西班牙裔黑人和非西班牙裔白人的 MS 患病率。结果显示,在美国,MS 患病率最高的是非西班牙裔白人,其次是非西班牙裔黑人,而西班牙裔的患病率最低。这项基于全国人口的 MS 患病率队列研究,揭示了 MS 在美国的分布具有种族多样性<sup>[11]</sup>。这种增加的疾病易感性可能是由于种族之间的遗传差异导致的,某些遗传特征可能在 MS 高风险人群更为普遍,而在低风险人群中则相对稀少。

**1.3 性别** MS 在女性中的发病率高于男性,MS 男女患病率比例目前因地区而异,在 2 : 1 ~ 3 : 1,并且随着时间的推移,女性发病率的增加进一步拉大了这一比例<sup>[12]</sup>。这一趋势并非由于男性发病率的下降,而是女性发病率的上升所致。研究表明,X 染色体存在一个与 MS 易感性相关的位点<sup>[5]</sup>。尽管 X 染色体关联不足以完全解释女性在 MS 患者中占优势的现象,但在 X 染色体上发现 MS 易感位点为我们理解这种性别偏见提供了线索。这一发现突显了针对 MS 进行额外和专门的性染色体遗传研究的必要性,以更全面的揭示其性别相关机制。

## 2 GWAS—MS 遗传学新时代

GWAS 是一种是以数据驱动和无假设的方式将表型映射到基因型的实验方法,用于检测遗传变异与人群中常见疾病特征之间的关联<sup>[13]</sup>。遗传变异可以使用多种技术进行基因分型,包括全基因组单核苷酸多态性阵列和全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)<sup>[14]</sup>。与连锁分析相比, GWAS 可以获得更高的分辨率和统计能力,因为它可以收集大量不相关的受试者。在病例和对照的选择中没有明显偏差的假设下,这些优势使得 GWAS 特别适合识别多因素疾病中的小剂量效应的风险位点<sup>[15]</sup>。虽然人们多年来一直在努力探索 MS 的易感基因,但在 GWAS 出现之前, MHC 之外的风险等位基因的发现几乎没有进展。在过去的十年里,随着样本量的增加, GWAS 发现了许多与 MS 密切相关的遗传变异。2019 年的一项 GWAS 研究证实了 233 个与 MS 易感性相关的风险位点<sup>[5]</sup>。GWAS 的出现彻底改变了对 MS 遗传学的研究,加速了 MS 免疫相关的易感基因的鉴定与发现,促进了我们对 MS 致病机制的理解。虽然 GWAS 通常不能直接提供致病基因或疾病机制方面的信息,但 GWAS 之后的功能研究可以阐明治疗干预的新靶点。在整个药物开发过程中,基于人类基因研究支持的药物所占比例不断增加,因此选择基因研究支持的靶点可以提高药物开发的成功率,减少开发新药的时间和成本。

### 3 MS 免疫相关的遗传变异

大部分与 MS 相关的遗传变异都与免疫反应相关。其中, MHC 变异主要影响 T 细胞。除了 MHC 之外, 风险变异更多地定位于基因启动子和增强子。这些启动子和增强子在先天性免疫细胞(如自然杀伤细胞、巨噬细胞和小胶质细胞)和适应性免疫细胞(如 T 细胞和 B 细胞)中均有活性,广泛影响着免疫细胞的激活过程。

**3.1 MHC 相关的遗传变异** 20 世纪 70 年代早期,首次发现 MHC 是 MS 易感位点<sup>[16]</sup>,这是第一个将疾病风险与遗传变异联系起来的实例证明。人类白细胞抗原(HLA)位于 6p21 染色体上高度多态性的 MHC 区域,编码识别内源和外源抗原的关键受体,是自身免疫性疾病(包括 MS)的重要调节因子。HLA 基因区可分为 I 类、II 类。HLA I 类分子(HLA-A, HLA-B 和 HLA-C)以异源二聚体的形式存在于所有有核细胞上,结合并呈递内源性抗原到 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞。而 HLA II 类分子(HLA-DR, HLA-DQ 和 HLA-DP)仅存在于抗原呈递细胞表面(如 B 细胞,树突状细胞和巨噬细胞),结合并呈递外源性抗原到 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞<sup>[17]</sup>。有研究表明, MS 的遗传风险结构主要由一系列 HLA II 类风险等

位基因和一系列 HLA I 类驱动保护作用的等位基因组成<sup>[18]</sup>。

**3.1.1 HLA I 类分子介导的保护作用** 2011 年, IMSCG 研究了遗传风险变异在细胞介导的免疫机制中对 MS 的影响,确定了 HLA I 类保护性位点的存在,并发现该保护信号由 HLA-A \* 02:01 驱动<sup>[19]</sup>。约 30% 的欧洲人携带 HLA-A \* 02:01, 该等位基因对 MS 风险具有保护作用(OR = 0.67)。当 HLA-A \* 02 缺失且 HLA-DRB1 \* 15:01 存在时, MS 风险增加(OR = 5)。此外,罕见的 HLA-B \* 38 和 HLA-B \* 55 等位基因也被证实具有保护作用<sup>[20]</sup>。由于 HLA-A \* 68 与 HLA-A \* 02 有密切的亲缘关系,因此被认为对 MS 具有与 HLA-A \* 02 相同的保护作用。Lundtoft 等通过对来自 303 名健康个体的 6 个免疫细胞亚群的 45 个 IFN 相关性状进行了全基因组特异性蛋白定量性状位点(protein quantitative trait loci, pQTL)定位分析,发现 HLA-A \* 02、HLA-A \* 68 和 HLA-B \* 44 与 B 细胞和 T 细胞对 I 型 IFN 刺激的反应降低有关。这表明 HLA I 类等位基因对 MS 的保护作用与其抗原呈递功能无关,并提出了以前未被认识到的 B 细胞和 T 细胞中 I 型 IFN 信号传导在 MS 免疫发病机制中的作用<sup>[21]</sup>。Osoegawa 等研究提出了一个有趣的观点,即一个保护因子可以抵消一个易感等位基因的影响,发现 HLA-B \* 27:05:02 和 HLA-B \* 27:02:01 具有保护作用<sup>[22]</sup>。Mack 等的研究显示, HLA-A \* 02:01, HLA-C \* 03:04 ~ B \* 40:01 以及同时携带这 3 个等位基因的单倍型与 MS 具有非常强的保护关联<sup>[23]</sup>。随着第三代测序技术的不断发展,越来越多的对 MS 具有保护性作用的等位基因被发现。

**3.1.2 HLA II 类分子** HLA-DRB1 \* 15:01 等位基因是 MS 的主要易感基因,其相对风险约为 3.92<sup>[23]</sup>。尽管 HLA-DR15 单倍型是 MS 最强的遗传风险因素,我们对其具体机制的理解仍然有限。为了解其作用, Wang 等对 B 细胞、单核细胞、胸腺和 MS 脑组织中两种 HLA-DR15 异形体 DR2a 和 DR2b 的免疫肽段进行了表征,发现来自 HLA-DR 分子的自身肽段,特别是 DR2a 和 DR2b,在 B 细胞和胸腺抗原提呈细胞中富集。这两种 HLA-DR15 异形体通过作为抗原呈递结构和表位来源,共同向 MS 中的自身反应性 CD4<sup>+</sup>T 细胞呈递相同的外源肽和自身抗原,从而形成自身反应性 T 细胞库<sup>[24]</sup>。

复杂的基因-基因相互作用,称为“上位性”,主要发生在 HLA 区域,通常涉及 HLA-DRB1 \* 15:01 和其他 MHC 变体<sup>[5, 20]</sup>。某些基因可以抵消 HLA-DRB1 带来的风险,而另外一些基因则充当疾病严



重程度的修饰因子。例如,HLA-DRB1 \* 08:01 本身不具有易感性,但当与 HLA-DRB1 \* 15:01 同时存在时,会增强 HLA-DRB1 \* 15:01 的作用。相反,当 HLA-DRB1 \* 14 与 HLA-DRB1 \* 15 一起遗传时,则会减弱 HLA-DRB1 \* 15 相关的风险。携带 HLA-DRB1 \* 15 等位基因的个体患 MS 的风险约为 3,而同时携带 HLA-DRB1 \* 14 和 HLA-DRB1 \* 15 等位基因的个体其患病风险约为 1<sup>[20]</sup>。HLA-DRB1 \* 15 解释了高达 10.5% 的潜在风险遗传变异<sup>[19]</sup>,但它并不是唯一增加 MS 风险的等位基因。Anagnostouli 等对 100 例希腊 MS 患者进行了 HLA-DR 和 HLA-DP 等位基因分型,发现 HLA-DPB1 \* 03 是 MS 的风险等位基因。在 MS 患者中,HLA-DP 和 HLA-DR 的相关性是相互独立的,但当 HLA-DP 和 HLA-DR2 同时存在时,风险显著增加,这表明 HLA-DP 和 HLA-DR 基因产物之间的协同作用可能在 MS 的遗传易感性中可能发挥重要作用<sup>[25]</sup>。此外 HLA-DQB1 \* 06:02 和 HLA-DQA1 \* 01:02 也是增加 MS 风险的易感等位基因<sup>[26]</sup>。这些发现强调了多种 HLA 等位基因在 MS 易感性中的复杂贡献。

**3.2 常见的遗传变异** MS 是一种自身免疫性疾病,免疫系统在其致病机制中发挥着关键作用。随着第三代测序技术的发展,越来越多的非 MHC 遗传变异被发现。这些非 MHC 变异主要影响免疫激活,对这些遗传变异在免疫细胞中的功能研究揭示了其功能失调如何导致疾病的发生。因此,以下将讨论目前对 IL7RA、IL2RA 和 CD226 遗传变异在 MS 中可能发挥的作用的理解。

**3.2.1 白细胞介素-7 受体  $\alpha$  (IL7RA)** IL7RA 也称为 CD127,编码白细胞介素-7 受体  $\alpha$  链的跨膜结构域,是胸腺基质淋巴细胞生成素和 IL-7 的多效应受体,对 T 细胞和 B 细胞的发育和分化至关重要<sup>[27]</sup>。IL7RA 基因被认为是一个多态基因,其启动子、内含子和外显子上的多个 SNP 与多种自身免疫性疾病的易感性相关<sup>[28]</sup>。2007 年,IMSGC 通过 GWAS 首次发现了位于 5p13 染色体上编码 IL7RA 基因的易感位点<sup>[29]</sup>。IL7RA 的外显子 6 编码其跨膜结构域,并受选择性剪接调控,外显子 6 的包含或跳跃分别导致膜结合和可溶性 IL7R $\alpha$  亚型的产生<sup>[30]</sup>。一项在约旦进行的病例对照研究从不同医院的神经内科选择了 218 例 MS 患者和 227 例种族匹配的健康对照者,从血液样本中提取基因组 DNA,对候选基因多态性进行基因分型。研究发现 IL7RA 外显子 6 上的非同义编码 rs6897932 与 MS 易感性相关<sup>[31]</sup>。小鼠模型实验表明,注射外源性 sIL-7R $\alpha$  会增加实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune

encephalomyelitis, EAE) 的严重程度<sup>[32]</sup>。这些研究揭示了 IL7RA 基因变异在 MS 易感性中的重要作用。

**3.2.2 白细胞介素-2 受体  $\alpha$  (IL2RA)** IL2RA 也称为 CD25,位于染色体 10p15 上,特异性结合 IL-2,IL-2 信号传导对于各种淋巴细胞的正常功能至关重要,并在炎症反应中发挥重要作用。2007 年,IMSGC 通过 GWAS 发现,编码白细胞介素-2 受体  $\alpha$  链的基因的内含子中有两个 SNP 与 MS 易感性相关,这两个 SNP 分别是 rs12722489 和 rs2104286<sup>[29]</sup>。Zhou 等的 Meta 分析研究表明,在白种人群中,IL-2RA 基因中的 rs12722489 和 rs2104286 与 MS 风险相关,但在亚裔人群中则无此关联;对于 rs12722489,CT 和 CT+TT 基因型携带者患 MS 的风险低于 CC 基因型携带者,对于 rs2104286,TC 和 TC+CC 基因型携带者患 MS 的风险低于 TT 基因型携带者<sup>[33]</sup>。Stefanovic 等研究也证实了 IL-2RA 的遗传变异 rs2104286 在塞尔维亚人群中与 MS 的风险的相关性<sup>[34]</sup>。Buhelt 等研究发现,CD25 在 T 细胞亚型上的表达存在显著的异质性。具体而言,rs2104286 和 rs11256593 影响 CD25 在 CD4<sup>+</sup>T 细胞中的表达,但不影响其在 CD8<sup>+</sup>T 细胞中的表达。此外,rs2104286 还调控 CD4<sup>+</sup>T 细胞而不是 CD8<sup>+</sup>T 细胞中 GM-CSF 的产生<sup>[35]</sup>。携带 rs2104286 风险等位基因的个体,其血清中可溶性 CD25 浓度增加,这种变化会影响 IL-2 信号通路,从而影响 CD4<sup>+</sup>T 细胞的分化和调节性 T 细胞 (Regulatory T cells, Treg) 细胞的抑制活性<sup>[35]</sup>。这些研究揭示了 IL2RA 基因变异在 MS 易感性中的重要作用,特别是其在不同人群中的差异效应以及对特定 T 细胞亚群功能的影响。

**3.2.3 CD226** 共刺激分子 CD226 是一种在造血细胞上表达的免疫活化受体,促进自然杀伤细胞、效应 T 细胞、单核细胞和巨噬细胞的活化。Ma 等研究表明,CD226 通过调节 AMPK/mTOR/Myc 信号通路,稳定 Treg 细胞的功能;CD226 的缺乏增加 Myc 的表达,从而增强 Treg 细胞的糖酵解,有助于辅助型 T 细胞 1 (T helper 1 cell, Th1) 和辅助型 T 细胞 17 (T helper 17 cell, Th17) 的分化,导致 CD226 缺陷的 Treg 细胞免疫抑制能力下降<sup>[36]</sup>。在 MS 中,CD226 表达降低<sup>[37]</sup>,提示 CD226 基因多态性可能与 MS 易感性相关。Zhou 等的 Meta 分析研究表明,在白种人和亚洲人群中,CD226 基因的外显子变异 rs763361 与 MS 风险显著相关。rs763361 中的 T 到 C 的交换导致丝氨酸被甘氨酸取代<sup>[33]</sup>,这种变异显著调控 CD226 在血液、肝脏、淋巴母细胞样细胞系和外周血单核细胞中的表达。rs763361 的 T 等位基

因降低 CD226 的表达,增加患自身免疫性疾病的风险<sup>[38]</sup>。此外,Ghavimi 等的研究通过对 200 例复发性缓解型多发性硬化患者和 200 例健康对照者的血液样本进行基因分型,发现 CD226 的 rs763361 在伊朗人群中与 MS 风险增加相关,这一结果与欧洲人群的研究结果一致<sup>[39]</sup>。这些研究揭示了 CD226 在免疫调节中的重要作用,并表明其基因多态性对 MS 易感性具有显著影响。

**3.3 低频和罕见的遗传变异** 低频和罕见的遗传变异解释了部分不能归因于基因组常见变异的 MS 风险,这些变异影响了常见遗传变异关联研究无法检测到的基因。罕见变异在一般人群中等位基因出现频率<1%,而低频变异等位基因出现频率为 1%~5%。从 2015 年至今,几乎所有关于 MS 罕见变异的发现都是通过测序技术的进步和可靠的等位基因频率估计来实现的,但这些研究仍缺乏足够的证据支持。IMSGC 在 2018 年的研究中分析了来自澳大利亚、10 个欧洲国家和美国多个州的 32367 例 MS 患者和 36012 例对照的所有常染色体外显子中的 120991 个变异,确定了与 MS 风险相关的 1 个罕见和 4 个低频变异:GALC (Asp84Asp); NLRP8 (Ile942Met); TYK2 (Pro1104Ala); PRF1 (Ala91Val) 和 H-DAC7 (Arg166His),这些变异的 OR<1.3<sup>[40]</sup>。

PRF1 编码穿孔蛋白,储存在囊泡中,在与靶细胞接触时由细胞毒性细胞释放,对自然杀伤细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和调节性 T 淋巴细胞的细胞毒性至关重要<sup>[41]</sup>。MS 风险变异 rs35947132 与自然杀伤细胞的杀伤效率降低和干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 分泌增加有关<sup>[42]</sup>,这与 MS 中观察到的异常 Treg 细胞表型一致。组蛋白脱乙酰化酶 7 (HDAC7) 增强 FOXP3 表达,FOXP3 是初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞发育为 Treg 细胞的主要调节因子。MS 保护性变异 rs148755202 增加 Treg 细胞的抑制能力以及 Foxp3 和 IL-10 的表达<sup>[43]</sup>。NLRP8 是在先天免疫应答中活跃的细胞质受体;MS 风险变异 rs61734100 仅在欧洲人群中存在,这与欧洲人群 MS 患病率较高一致。酪氨酸激酶 2 (TYK2) 保护性变异导致蛋白质中的氨基酸替代,虽然不影响 T 细胞中的基因表达水平,但在干扰素- $\beta$  (IFN- $\beta$ )、IL-6 和 IL-10 的刺激下,会增强激酶的功能,导致参与 T 淋巴细胞向 Th2 细胞极化的细胞因子释放增加。因此,对 MS 的保护可能是通过抑制活化的 T 细胞分化为 Th1 来实现的,目前抑制 TYK2 是自身免疫性疾病治疗的新靶点<sup>[44]</sup>。

IMSGC 2018 年的研究发现,低频和罕见变异解释了 MS 大约 5% 具有潜在风险的遗传变异,这表明

更多的低频和罕见的遗传变异仍有待发现。由于 MS 的发病率较低,测序技术的发展、全球合作和有针对性地招募 MS 患者对于成功识别其他罕见变异至关重要。相信随着科学家们不断地努力探索,将会发现更多的罕见变异,为 MS 的研究提供更深入的理解。

#### 4 MS 基因突变的治疗

随着对 MS 的理解不断深入,治疗选择的范围正在扩大,目的是开发更安全有效的治疗方法。目前已经发现了一些与 MS 相关的基因变异,开发针对这些特定基因突变的靶向药物,有望为个体化治疗提供新的可能性。Huynh 等在对抗肾小球基底膜病 (anti-glomerular basal membrane, GBM) 的研究中,发现了一种 HLA-DR15 特异性抑制剂 PV-267。PV-267 通过特异性抑制 HLA-DR1,减轻了肾损伤,减弱自身反应性 T 细胞的激活,并限制了疾病的进展,提供了毒性较小的替代方案,并减少不良后果的发生<sup>[45]</sup>。在 MS 中,HLA-DR15 同样是易感基因,Ji 等在 MS 的小鼠模型 EAE 中研究 PV-267,发现该抑制剂可以减少髓鞘反应性 T 细胞对髓鞘的攻击,证明 PV-267 同样适用于 MS<sup>[46]</sup>。此外,鞘氨醇-1 磷酸 (S1P) 受体是芬戈莫德和西尼莫德的靶点,这两种药物作为 S1P 受体调节剂,可以抑制淋巴结产生淋巴细胞,从而减少淋巴细胞浸润 CNS,减轻疾病的发生和发展<sup>[47]</sup>。位于 EVI5 蛋白功能域的非同义变异 rs11808092 影响 EVI5 与鞘氨醇 1-磷酸裂解酶 (SGPL1) 的相互作用,而 SGPL1 是 S1P 形成的关键酶<sup>[48]</sup>。尽管与疾病风险相关的基因变异的效应量很小,但是靶向这些基因突变的药物可能是有效的,因为这些变异所涉及的生物学途径与 MS 的病因密切相关。因此,MS 相关基因变异的发现与研究为开发针对特定基因突变的靶向治疗提供了新的可能性,促进了个性化治疗的发展。

#### 5 MS 与其他自身免疫性疾病的遗传相似性

近年来,越来越多的流行病学研究表明,MS 与其他自身免疫性疾病之间的并发症不断上升。研究发现,MS 与其他自身免疫性疾病之间存在共同的遗传易感基因。MS 患者自身和其家庭成员患其他自身免疫性疾病的风险显著增加。Cotsapas 等通过检测 7 种自身免疫性疾病 (乳糜泻、克罗恩病、MS、牛皮癣、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和 1 型糖尿病) 中相关基因组风险区域,系统地研究了这些疾病的遗传共性;研究结果显示,一些 MS 遗传变异与其他自身免疫性疾病有关<sup>[49]</sup>。特别有趣的是,某些共同的遗传关联在一种自身免疫性疾病中增加风险,但在另一种自身免疫性疾病中却起到保

护作用。例如, IL2RA 位点的 rs11594656 的 A 等位基因是 MS 的风险基因, 但对 I 型糖尿病却具有保护作用。此外, rs41295061 的 A 等位基因仅与 I 型糖尿病易感性相关, 而与 MS 无关。最后, rs2104286 的 G 等位基因仅与 I 型糖尿病相关<sup>[50]</sup>。这些发现揭示了自身免疫性疾病的遗传和等位基因异质性, 成为该类疾病的一个显著特征。最新的大规模 GWAS 进一步显示, MS 基因座与自身免疫性疾病基因座重叠显著增加, 在 200 个非 MHC 常染色体基因座中, 大约有五分之一与其他自身免疫性疾病相关<sup>[5]</sup>。因此, 对于其他自身免疫性疾病的认识, 也进一步帮助我们对 MS 的认识。

## 6 小结与展望

在过去的二十几年里, 随着测序技术的不断发展, 我们对 MS 遗传学的理解取得了重大进展。自 2007 年以来, 越来越多的基因研究表明, MS 的风险受到数百种基因变异的影响。其中许多基因变异在人群中是常见的, 但也有罕见和低频的基因变异, 每种变异都能解释部分风险。目前, 已发现约 236 个风险变异, 包括 MHC 位点的 32 个变异, X 染色体上的 1 个变异, 以及 200 个常染色体上非 MHC 的变异<sup>[5]</sup>。这些研究成果是国际社会共同的结果, 也是遗传分析技术如 GWAS 和 NGS 发展的结果。虽然这些遗传变异部分解释了 MS 的易感性, 但仍无法解释全部的遗传性, 这表明还有数百种风险变异有待发现。

总之, MS 的遗传学结构在国际合作的共同努力下已逐渐被揭示。然而现代医学技术的飞速发展和对药物研发与治疗策略日益提高的要求, 使新药的研发趋势逐渐转向针对特定基因变异的个体化治疗策略。目前, MS 的药物遗传学/药物基因组学领域尚处于起步阶段。未来的长期挑战在于超越易感性和风险变异, 识别风险变异的功能后果及其影响的途径, 并评估这些遗传关联是否为治疗开发的有用靶点。通过这一过程, MS 的精准医疗将进一步发展, 最终开发出既安全又有效的针对特定基因变异的个体化治疗策略。这将有助于更好地理解 MS 的病因, 推动 MS 治疗方法的创新, 造福患者。

## 【参考文献】

- [1] Charabati M, Wheeler MA, Weiner HL, et al. Multiple sclerosis: Neuroimmune crosstalk and therapeutic targeting[J]. *Cell*, 2023, 186(7):1309-1327.
- [2] Kim W, Patsopoulos NA. Genetics and functional genomics of multiple sclerosis[J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(1):63-79.
- [3] Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of

- multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition[J]. *Mult Scler*, 2020, 26(14):1816-1821.
- [4] Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, et al. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden[J]. *Brain*, 2014, 137(3):770-778.
- [5] International Multiple Sclerosis Genetics Consortiu. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility[J]. *Science*, 2019, 365(6460):7188.
- [6] Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, et al. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2018, 20:43-47.
- [7] Patsopoulos NA. Genetics of multiple sclerosis: an overview and new directions[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(7):28951.
- [8] Willer CJ, Dymant DA, Risch NJ, et al. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(22):12877-12882.
- [9] Aloisi F, Giovannoni G, Salvetti M. Epstein-barr virus as a cause of multiple sclerosis: opportunities for prevention and therapy[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(4):338-349.
- [10] GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(3):269-285.
- [11] Hittle M, Culpepper WJ, Langer-Gould A, et al. Population-based estimates for the prevalence of multiple sclerosis in the united states by race, ethnicity, age, sex, and geographic region[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(7):693-701.
- [12] Catala-Senent JF, Andreu Z, Hidalgo MR, et al. A deep transcriptome meta-analysis reveals sex differences in multiple sclerosis[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 181:106113.
- [13] Mallard TT, Grotzinger AD, Smoller JW. Examining the shared etiology of psychopathology with genome-wide association studies[J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(2):1645-1665.
- [14] Tam V, Patel N, Turcotte M, et al. Benefits and limitations of genome-wide association studies[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(8):467-484.
- [15] Povysil G, Petrovski S, Hostyk J, et al. Rare-variant collapsing analyses for complex traits: guidelines and applications[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(12):747-759.
- [16] Jersild C, Fog T. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with multiple sclerosis[J]. *Acta Neurol Scand Suppl*, 1972, 51:377.
- [17] Briggs F. Unraveling susceptibility to multiple sclerosis[J]. *Science*, 2019, 365(6460):1383-1384.
- [18] Goodin DS, Khankhanian P, Gourraud PA, et al. Genetic susceptibility to multiple sclerosis: interactions between conserved extended haplotypes of the MHC and other susceptibility regions[J]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1):183.
- [19] Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis[J]. *Nature*, 2011, 476(7359):214-219.
- [20] Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(10):1107-1113.
- [21] Lundtoft C, Pucholt P, Imgenberg-Kreuz J, et al. Function of mul-



- multiple sclerosis-protective HLA class I alleles revealed by genome-wide protein-quantitative trait loci mapping of interferon signaling[J]. *PLoS Genet*, 2020,16(10):e1009199.
- [22] Osoegawa K, Creary LE, Montero-Martin G, et al. High resolution haplotype analyses of classical HLA genes in families with multiple sclerosis highlights the role of HLA-DP alleles in disease susceptibility[J]. *Front Immunol*, 2021,12:644838.
- [23] Mack SJ, Udell J, Cohen F, et al. High resolution HLA analysis reveals independent class I haplotypes and amino-acid motifs protective for multiple sclerosis[J]. *Genes Immun*, 2019, 20(4):308-326.
- [24] Wang J, Jelcic I, Muhlenbruch L, et al. HLA-DR15 molecules jointly shape an autoreactive T cell repertoire in multiple sclerosis[J]. *Cell*, 2020,183(5):1264-1281.
- [25] Anagnostouli M, Artemiadis A, Gontika M, et al. HLA-DPB1 \*03 as risk allele and HLA-DPB1 \*04 as protective allele for both early- and adult-onset multiple sclerosis in a hellenic cohort[J]. *Brain Sci*, 2020,10(6):374.
- [26] Vinoy N, Sheeja N, Kumar S, et al. Class II HLA (DRB1, & DQB1) alleles and IL7R (rs6897932) variants and the risk for Multiple Sclerosis in Kerala, India[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 50:102848.
- [27] Barata JT, Durum SK, Seddon B. Flip the coin; IL-7 and IL-7R in health and disease[J]. *Nat Immunol*, 2019,20(12):1584-1593.
- [28] Lundtoft C, Seyfarth J, Oberstrass S, et al. Autoimmunity risk- and protection-associated IL7RA genetic variants differentially affect soluble and membrane IL-7Ralpha expression[J]. *J Autoimmun*, 2019,97:40-47.
- [29] Hafler DA, Compston A, Sawcer S, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study[J]. *N Engl J Med*, 2007,357(9):851-862.
- [30] Omraninava M, Mehranfar S, Vahedi P, et al. Association between IL7 receptor alpha (IL7ra) gene rs6897932 polymorphism and the risk of multiple sclerosis: a meta-regression and meta-analysis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021,48:102687.
- [31] Al-Eitan L, Al QM, Al QM. Candidate gene association analysis of multiple sclerosis in the Jordanian Arab population: A case-control study[J]. *Gene*, 2020,758:144959.
- [32] Schott G, Galarza-Munoz G, Trevino N, et al. U2AF2 binds IL7R exon 6 ectopically and represses its inclusion[J]. *RNA*, 2021,27(5):571-583.
- [33] Zhou W, Hu W, Tang L, et al. Meta-analysis of the selected genetic variants in immune-related genes and multiple sclerosis risk[J]. *Mol Neurobiol*, 2024,61(10):8175-8187.
- [34] Stefanovic M, Zivotic I, Stojkovic L, et al. The association of genetic variants IL2RA rs2104286, IFI30 rs11554159 and IKZF3 rs12946510 with multiple sclerosis onset and severity in patients from Serbia[J]. *J Neuroimmunol*, 2020,347:577346.
- [35] Buhelt S, Sondergaard HB, Oturai A, et al. Relationship between multiple sclerosis-associated IL2RA risk allele variants and circulating T cell phenotypes in healthy genotype-selected controls[J]. *Cells*, 2019,8(6):634.
- [36] Ma J, Hu W, Liu Y, et al. CD226 maintains regulatory T cell phenotype stability and metabolism by the mTOR/Myc pathway under inflammatory conditions[J]. *Cell Rep*, 2023,42(10):113306.
- [37] Kari S, Bucciarelli F, Angles T, et al. Increased levels of circulating soluble CD226 in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2024,30(6):654-663.
- [38] Liu G, Hu Y, Jin S, et al. Genetic variant rs763361 regulates multiple sclerosis CD226 gene expression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017,114(6):E906-E907.
- [39] Ghavimi R, Alsahebhosoul F, Salehi R, et al. High-resolution melting curve analysis of polymorphisms within CD58, CD226, HLA-G genes and association with multiple sclerosis susceptibility in a subset of Iranian population: a case-control study[J]. *Acta Neurol Belg*, 2020,120(3):645-652.
- [40] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Low-frequency and rare-coding variation contributes to multiple sclerosis risk[J]. *Cell*, 2018,175(6):1679-1687.
- [41] Sidore C, Orru V, Cocco E, et al. PRF1 mutation alters immune system activation, inflammation, and risk of autoimmunity[J]. *Mult Scler*, 2021,27(9):1332-1340.
- [42] House IG, Thia K, Brennan AJ, et al. Heterozygosity for the common perforin mutation, p. A91V, impairs the cytotoxicity of primary natural killer cells from healthy individuals[J]. *Immunol Cell Biol*, 2015,93(6):575-580.
- [43] Axisa PP, Yoshida TM, Lucca LE, et al. A multiple sclerosis-protective coding variant reveals an essential role for HDAC7 in regulatory T cells[J]. *Sci Transl Med*, 2022,14(675):eab13651.
- [44] Yuan S, Wang L, Zhang H, et al. Mendelian randomization and clinical trial evidence supports TYK2 inhibition as a therapeutic target for autoimmune diseases[J]. *EBioMedicine*, 2023,89:104488.
- [45] Huynh M, Eggenhuizen PJ, Olson GL, et al. HLA-DR15-specific inhibition attenuates autoreactivity to the Goodpasture antigen[J]. *J Autoimmun*, 2019,103:102276.
- [46] Ji N, Somanaboeina A, Dixit A, et al. Small molecule inhibitor of antigen binding and presentation by HLA-DR2b as a therapeutic strategy for the treatment of multiple sclerosis[J]. *J Immunol*, 2013,191(10):5074-5084.
- [47] Kihara Y, Chun J. Molecular and neuroimmune pharmacology of S1P receptor modulators and other disease-modifying therapies for multiple sclerosis[J]. *Pharmacol Ther*, 2023,246:108432.
- [48] Baeyens A, Bracero S, Chaluvadi VS, et al. Monocyte-derived S1P in the lymph node regulates immune responses[J]. *Nature*, 2021, 592(7853):290-295.
- [49] Cotsapas C, Voight BF, Rossin E, et al. Pervasive sharing of genetic effects in autoimmune disease[J]. *PLoS Genet*, 2011, 7(8):e1002254.
- [50] Baranzini SE, Oksenberg JR. The genetics of multiple sclerosis: from 0 to 200 in 50 years[J]. *Trends Genet*, 2017,33(12):960-970.

(收稿日期:2024-07-14;修回日期:2024-11-20)

(本文编辑:林 赞)