

# Polyploidie dokáže s rostlinnými genomy pořádně zatřást

Kamila Skalická

## Svět vyšších rostlin je světem polyploidie

Uplynulá desetiletí intenzivního výzkumu na poli rostlinné biologie vedla k překvapivému závěru: v evoluci vyšších rostlin sehrála a sehrává klíčovou roli polyploidie. Polyploidie je především záležitostí buněčného jádra, ačkoli její dopady jsou patrné na celém organismu. Zatímco diploidní jádro (2n) normální somatické buňky obsahuje dvě sady chromozomů (jednu sadu od matky a jednu od otce), v polyploidním jádře jsou přítomny tři a více stejných (autopolyploidie) nebo odlišných (alopolyploidie) chromozomových sad (3n a více). Mezi polyploidní druhy patří řada hospodářsky významných rostlin, a proto je porozumění procesům spojených s polyploidii u rostlin nezbytné. Navíc se dnes zjišťuje, že nejméně 80 % recentních druhů krytosemenných rostlin prošlo v minulosti alespoň jedním cyklem polyploidie.

Někteří zástupci obilovin a rostlin jako bavlník, kávovník, banánovník a tabák spadají mezi alopolyploidní rostliny, jejichž problematikou se článek zabývá podrobněji. Buněčné jádro těchto rostlin obsahuje chromozomové sady původem ze dvou nebo více rostlinných druhů. Lilek brambor a vojčeska patří mezi autopolyploidní rostliny, u nichž došlo ke znásobení chromozomových sad téhož druhu. Genomy sóji nebo kukuřice zase řadíme mezi paleopolyploidní druhy, které prošly v minulosti jedním nebo více cykly duplikace, i když se dnes jeví na první pohled jako diploidní. Analýza kompletního genomu rostlinného modelu huseničku rolního (*Arabidopsis thaliana*) zase potvrdila, že i tak miniaturní genom obsahuje dvě nebo více kopií některých genů, což svědčí o jeho polyploidní historii. Je nutné dodat, že se fenomén polyploidie nevyskytuje pouze v rostlinné říši, přestože právě zde je nejvíce rozšířen. Minimálně jedno zdvojení chro-

mozomových sad bylo odhaleno např. u kvasinek a dokonce i v historii obratlovců včetně člověka.

## Vznik a vývoj alopolyploidních rostlinných genomů

Příslušníci různých druhů se mezi sebou zpravidla nekříží. Kdyby to bylo možné, byla by větší část naší planety obydlena mezidruhovými hybridy. Příroda však vytvořila řadu bariér, které brání buď samotnému mezidruhovému křížení, nebo vedou ke snížení životnosti zárodku hybridů či k potlačení jejich fertility. Existence alopolyploidních druhů však svědčí o tom, že ve výjimečných případech mohou být tyto bariéry překonány.

Alopolyploidní druhy vznikají křížením dvou více či méně příbuzných druhů (mezidruhové křížení, vzdálená hybridizace, obr. 1). Genomy rodičovských druhů, tedy druhů vstupujících do mezidruhového křížení, jsou sice podobné, avšak ne zcela identické (homologní). Genetická rozdílnost spočívá především v typu, počtu a uspořádání genů na chromozomech

*Vlevo rostliny tabáku *Nicotiana sylvestris*, *N. tomentosiformis* a F1 hybridy připraveny v laboratoři molekulární epigenetiky Biofyzikálního ústavu AV ČR v Brně mezidruhovým křížením *N. sylvestris* (mateřská rostlina) × *N. tomentosiformis* (pylový dárc). Hybridní rostliny se blíží svým fenotypem částečně *N. tomentosiformis* a částečně přirozenému tabáku, což napovídá, že křížení proběhlo úspěšně ♦ Donor otcovského genomu *N. tomentosiformis*, vpravo*





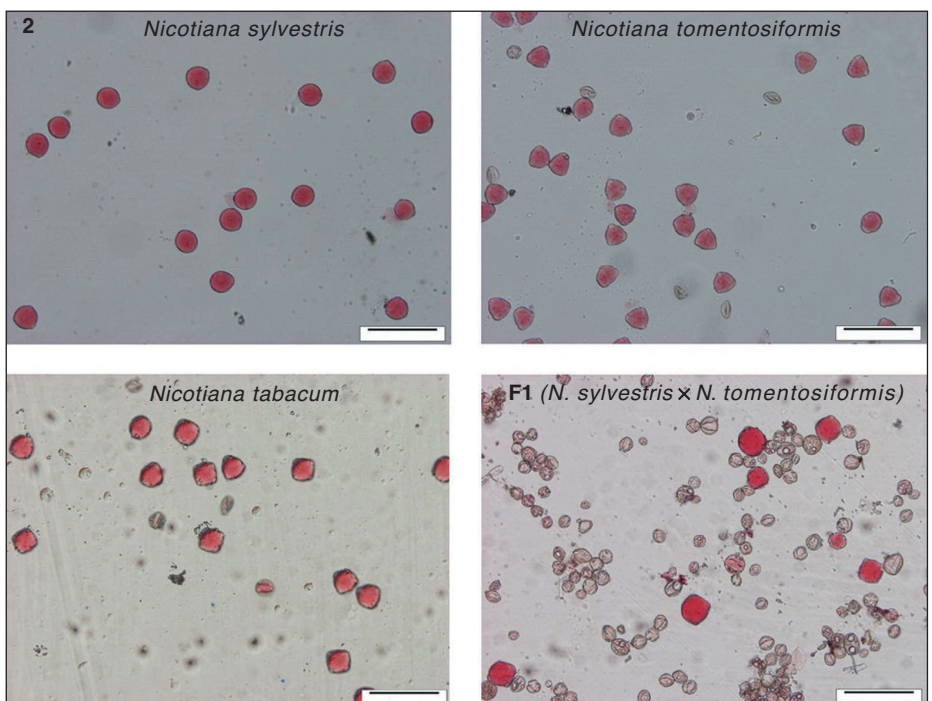
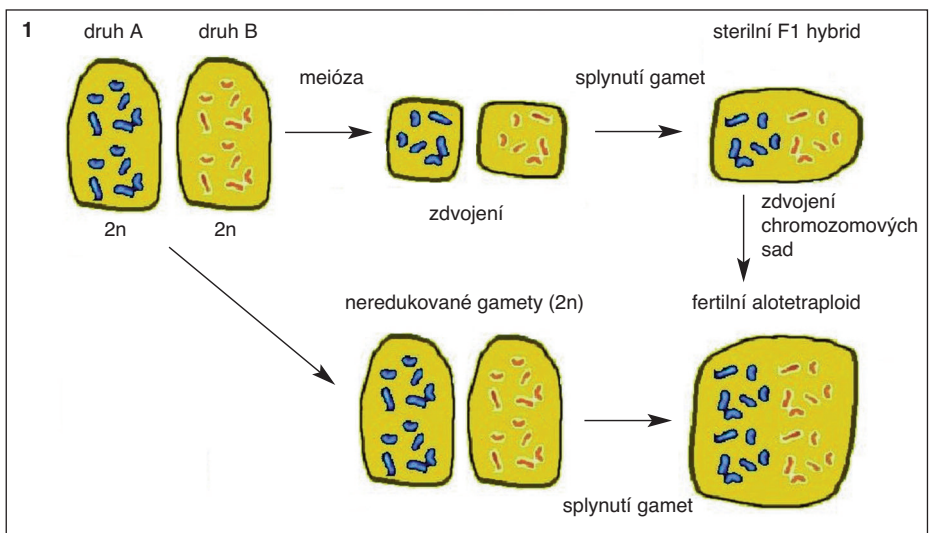
a v organizaci negenových oblastí. Odlišný může být i počet chromozomů. Podmínkou úspěšného mezidruhového křížení, které může dát vznik novému biologickému druhu, je duplikace rodičovských chromozomů. Všichni, kdo máme zahrádku, jistě dobře víme, že komerčně úspěšné F1 hybridy plodin, které mají výhodné agromorfní parametry, nejsou schopny se dále rozmnožovat. Podívejme se, proč tomu tak je.

Potomstvo prostého mezidruhového křížení (generace F1) je sterilní (obr. 2), protože v buněčném jádře je přítomna pouze jedna sada chromozomů od každého rodiče a při vzniku pohlavních buněk dochází k poruchám meiotického párování. Výsledkem takového dělení jsou pohlavní buňky s nevyváženou kombinací a počtem chromozomů, takže jsou buď neživotné samy o sobě, nebo po jejich splynutí vzniká zárodek, který není schopen dalšího vývoje. Teprve po zdvojení rodičovských chromozomových sad se rostlina může stát fertillní, protože hybridní jádro obsahuje čtyři chromozomové sady, vždy dvě a dvě od každého rodičovského druhu. V meióze pak nedochází k poruchám, protože se mezi sebou přednostně párují homologní (partnerské) chromozomy.

Duplikace chromozomových sad probíhá v zásadě dvěma cestami. První, v přírodě asi častější způsob, je oplození neredukovanými gametami (obr. 1). Skutečně se prokázalo, že některá pylová zrna obsahují dvojnásobný počet chromozomů a mají tedy jádra diploidní (2n) namísto normálních haploidních (n). Druhý způsob předpokládá duplikaci chromozomů až po oplození – v embryu nebo později během vývoje rostliny. Tento způsob je často využíván ve šlechtitelství, kde se ke znásobením chromozomových sad používají chemikálie (např. kolchicin), které brání rozestupu chromozomů k pólům dělicí se buňky.

Alopolyploidní potomstvo se často liší od rodičovských druhů. Byl pozorován vznik nových vlastností, jako je odolnost vůči škůdcům a vnějšímu stresu, nepohlavní způsob rozmnožování, jinak načasované kvetení, změna velikosti a tvaru buněk i celých orgánů. Tyto vlastnosti napomáhají nově vzniklému hybridu osídlit nové niky nebo se rychle přizpůsobit měnícím se podmínkám prostředí. Projev (fenotyp) některých vlastností hybridu může převyšovat projev jednoho nebo obou rodičů. Pokud převyšuje oba rodiče, jde o tzv. heterozní efekt.

Během svého vzniku hybrid překonává trauma, které souvisí s přítomností jen částečně podobných rodičovských genomů v hybridním jádře a s následným zdvojením rodičovských chromozomových sad (dvojnásobný objem DNA a chromatinu). Skutečně studium celé řady alopolyploidních modelových druhů ukázalo, že výše zmíněný stres může být provázen rozsáhlými a nevratnými změnami rodičovských genomů přítomných ve společném jádře. Jde o změny rychlé, které nastávají bezprostředně po vzniku hybridního jádra, nebo o změny pozvolné, pozorovatelné až po desítkách, stovkách a více generacích alopolyploidního druhu. Výsledkem změn rodičovských genomů je stabilizace genomu hybridu a tudíž i jeho vlastností, což může vést k udržení nového druhu v přírodě. Mezi obvyklé změny rodičovských genomů patří vedle bodových mutací pře-

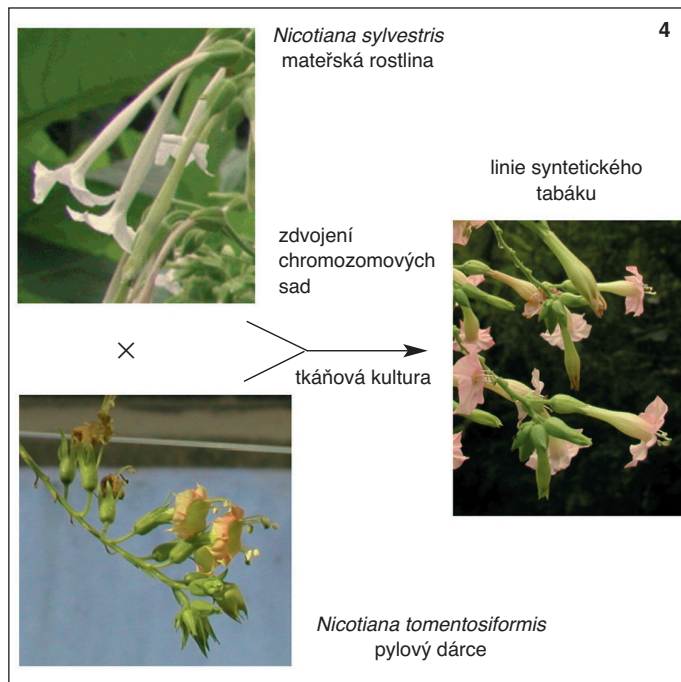
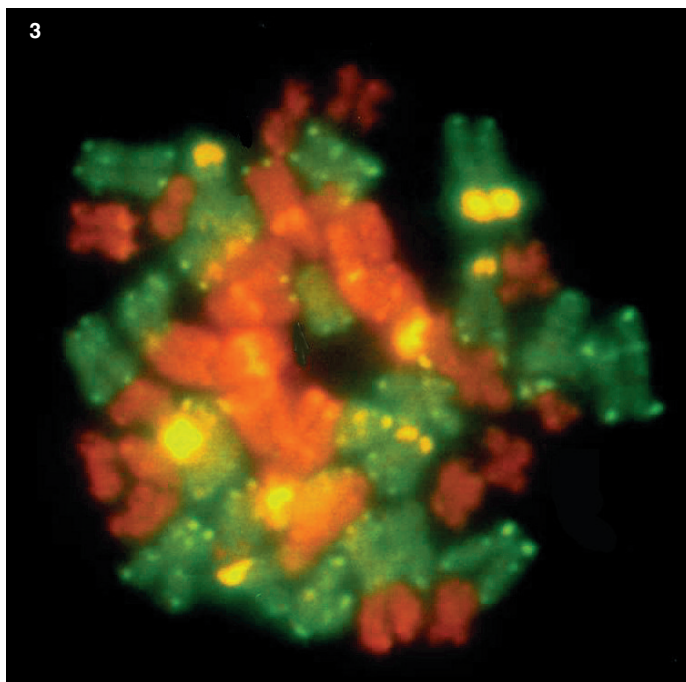


**Obr. 1** Schéma vzniku alopolyploidního druhu (jehož jádra somatických buněk obsahují tři a více stejných chromozomových sad). Do příbuzenského křížení vstupují diploidní druhy A a B. Jejich genomy jsou navzájem jen částečně podobné. Po splynutí pohlavních buněk (n) vzniká sterilní F1 hybrid. Fertillní hybrid je znovuoobnovena po zdvojení chromozomových sad. Druhy A a B mohou produkovat v malém množství neredukované gamety (2n), po jejichž splynutí vzniká přímo fertillní alopolyploid. **Obr. 2** Vedle produkce semen je jedním z ukazatelů míry fertillity rostlin jejich pylová charakteristika. Mezi sledované parametry patří množství pylových zrn, jejich tvar, velikost a vitalita pylu (životnost, schopnost opylení a oplodnění). Vitální pylová zrna jsou větší, kulatá a barví se acetokarmínem červeně (vitální barvení). Abortovaná pylová zrna se jeví jako svrasklá a acetokarmínem se nebarví. Všichni F1 hybridní tabáky připravení v naší laboratoři produkovali v porovnání s rodičovskými druhy a přirozeným tabákem malé množství pylu, který obsahoval asi jen 5 % vitálních pylových zrn (u fertillních rostlin je většina pylových zrn vitálních). I tato „na první pohled“ vitální pylová zrna však měla na rozdíl od pylových zrn rodičovských druhů a tabáku nepravidelný tvar a proměnlivou velikost, což svědčí o jejich snížené životaschopnosti. Měřitko je 100 μm

devším makromutace, tj. přestavby genomů vzniklé zmožením nebo delecí (vymizením) sekvencí DNA a nerekiprokými výměnami genetického materiálu mezi chromozomy. Další reakcí na stres je aktivace mobilních elementů, které jsou v rostlinných genomech hojně zastoupeny. Předpokládá se, že právě relativní nadbytek genů, rozdělení jejich funkcí a vzájemné interakce na úrovni DNA, RNA i bílkovin může mít souvislost s evoluční úspěšností polyploidů. Nicméně „geny navíc“ musí být komplikovaným způsobem regulovány prostřednictvím genetických a epigenetických mechanismů.

Jednou z možností, jak se zbavit nadbytečných genů jednou provždy, jsou rozsáhlé eliminace úseků na chromozomech. Tyto změny často vedou ke zmenšení velikosti hybridního genomu (velikost genomu alopolyploidie je menší než součet velikostí genomů rodičů) a k postupné diploidizaci hybridu. Epigenetické změny na rozdíl od změn genetických (mutací) nepostihují nukleotidovou sekvenci DNA, ale ovlivňují vyjádření genů pomocí modifikací, k nimž řadíme metylaci DNA, modifikace histonů (chromozomálních proteinů vázajících se na DNA) a sbalování chromatinu. Výhodou





epigenetických změn může být skutečnost, že zdánlivě nepotřebné nadbytečné geny mohou být podrobeny přírodním výběru.

Změny rodičovských genomů byly pozorovány jen u některých alopolyploidních druhů. Studium modelových druhů, jako je tabák, obiloviny a bavlník, vedlo k závěru, že alopolyploidní genomy procházejí během svého vývoje aktivním procesem reorganizace, zatímco analýza některých alotetraploidních druhů rodu brukev (*Brassica*) a poměrně mladých modelových druhů *Spartina anglica* (tráva rostoucí na atlantských slaniskách) a kozí brada (*Tragopogon*) žádné podstatnější změny rodičovských genomů zatím nepotvrdila. Otázkou zůstává, proč jsou tyto výsledky tak protichůdné. Spuštění či potlačení procesu genomových změn může souviset s mírou odlišnosti na úrovni DNA a s evoluční vzdáleností genomů vstupujících do mezidruhového křížení, ale také s různou genetickou stabilitou a typem (gen, negenová oblast) analyzovaných sekvencí.

#### Užitečný tabák

Oblíbeným genetickým modelem alopolyploidních rostlin je rod tabák (*Nicotiana*), který je se 74 druhy přirozeně se vyskytujícími v Americe, Austrálii a Africe čtvrtým největším rodem čel. lilkovitých (*Solanaceae*). V Biofyzikálním ústavu Akademie věd v Brně se výzkumu genetiky rodu *Nicotiana* věnuje dlouholetá pozornost. Asi nejznámějším alopolyploidem je *Nicotiana tabacum*, známý jako tabák virginský. Tento alotetraploidní druh vznikl v Jižní Americe (Peru, Bolívie) asi před 10 000 lety křížením předků recentních diploidních druhů *N. sylvestris* (mateřská rostlina, donor mateřského genomu) a *N. tomentosiformis* (pylový dárc, donor otcovského genomu) a je možné, že u jeho vzniku stál člověk. Lidé před 10 000 lety samozřejmě nemohli tušit, že se tabák stane vyhledávaným genetickým modelem. Pravým důvodem jeho vyšlechtění mohla být myšlenka vhodně kombinovat omamné vlastnosti *N. sylvestris* s víceletostí *N. tomentosiformis*. Vedle tabáku virginského

Obr. 3 V jádře tabáku jsou přítomny z makroskopického hlediska téměř neporušené rodičovské genomy. K barvení chromozomů byla použita molekulárně cytologická metoda, která využívá jako sondy celé genomy (genomovou DNA) tabáku *N. sylvestris* (zelená barva) a *N. tomentosiformis* (červená barva). Oblasti tandemově uspořádaných ribozomálních genů (jadérko), jejichž sekvence je společná oběma druhům, se barví žlutě (vazba červené i zelené sondy). Foto K. Y. Lim a A. R. Leitch, School of Biological Sciences, Queen Mary, University of London ♦ Obr. 4 Schéma přípravy syntetického tabáku. U mateřské rostliny *N. sylvestris* je zabráněno samoopylení odstraněním tyčinek před otevřením květu (kastrace). Na zralou bliznu je pak opakovaně nanášen pyl *N. tomentosiformis*. Jedním ze způsobů jak dosáhnout znásobení chromozomových sad u F1 generace, je spontánní duplikace chromozomů v kalusové kultuře (tkáňová kultura nediferencovaných buněk listu), z které pak regenerujeme rostliny. Touto cestou vznikla tabáková linie Th37. Naši alotetraploidní hybridní tabáky byli připraveni působením inhibitorů tvorby dělicího vřeténka na kalusové buňky. Snímky a orig. K. Skalický

jsou dále studovány alotetraploidní druhy *N. rustica* a *N. arentsii*. V porovnání s alotetraploidními druhy rodu kozí brada, jejichž populace pravděpodobně vznikají v dnešní době, jsou hybridy r. *Nicotiana* vývojově starší. Avšak i zde cytogenetická analýza odhalila přítomnost relativně intaktních rodičovských genomů v jádře (obr. 3). Genomy tabáku a jeho rodičovských druhů jsou podrobně prostudovány pomocí analýz jaderných, chloroplastových a mitochondriálních sekvencí i pomocí cytogenetických metod, proto je tabák vhodným modelem ke studiu rostlinné speciace (procesu vzniku druhů) a evoluce genomů.

#### Vývoj tabáku je detektivka

Genomy r. *Nicotiana* jsou podobně jako genomy většiny vyšších rostlin bohaté na repetitivní (opakuující se) DNA sekvence. Tyto sekvence se vyskytují v genomech ve

více kopiích (řádově desítky až miliony) a mohou být uspořádány tandemově (za sebou) nebo jsou rozptýlené. Na rozdíl od genů, které obsahují informaci o struktuře bílkovin nebo mají regulační funkci, jsou repetitivní sekvence zpravidla nekódující a podílejí se na uspořádání chromatinu v buněčném jádře, ovlivňují stabilitu a projev některých genů, kontrolují integritu konců chromozomů a účastní se procesu buněčného dělení. Mezi repetitivy často najdeme i pozůstatky mobilních elementů a virových sekvencí. Repetitivní DNA zabírá většinu genomu — zpravidla více než 90 %, takže se v ní geny takřka ztrácejí. Repetitivní sekvence také mnohem častěji podléhají změnám, které pro ně nejsou tak fatální jako pro geny, které musí zachovat svou kódující schopnost. Obecně platí, že se i velmi blízké příbuzné rostlinné druhy liší typem, uspořádáním nebo počtem kopií repetitivních sekvencí.

U r. *Nicotiana* byla pomocí molekulárních a cytogenetických metod izolována a charakterizována celá řada DNA repetit. Některé z nich najdeme pouze v genomu *N. sylvestris*, jiné jsou charakteristické pro druh *N. tomentosiformis*. Přestože se rodičovské genomy u tabáku jeví na první pohled neporušené (obr. 3), porovnání genomu tabáku s genomy rodičovských druhů ukázalo, že některé repetitivní sekvence rodičovského původu zůstaly u tabáku zachovány a jiné nikoli. Některé repetice byly z genomu tabáku částečně nebo úplně eliminovány, u jiných sekvencí došlo zase ke změně počtu kopií. Např. genom *N. tomentosiformis* (donor otcovského genomu tabáku) obsahuje o mnoho více kopií sekvencí virového původu než genom tabáku. Podobně tomu je v případě repetitivní sekvence homologní s částí ribozomální DNA (obsahuje informaci o ribozomálních RNA, které společně s řadou bílkovin tvoří ribozom). Analýza vybraných repetitivních sekvencí vedla k závěru, že zatímco sekvence původem od matky (*N. sylvestris*) zůstaly nedotčeny, většina pozorovaných změn se týkala repetitivních sekvencí virového původu (*N. tomentosiformis*). Příčiny nestability otcovského genomu nejsou zatím objasněny, nicméně

existují dvě možná vysvětlení. Sekvence původem z *N. tomentosiformis* mohou být přirozeně náchylnější ke změnám. Obecně častěji dochází ke změnám evolučně mladých sekvencí, jako jsou např. sekvence virového původu a druhově specifické repetitivní sekvence. Je možné, že právě genom *N. tomentosiformis* na rozdíl od *N. sylvestris* patří ke genomům, které se vyvíjejí rychleji, obsahují více evolučně mladých sekvencí a tím pádem jsou méně stabilní. Náchylnost otcovského genomu ke změnám může být také dána vlivem mateřské cytoplazmy, s níž přichází otcovský genom do kontaktu po splynutí rodičovských pohlavních buněk.

### Syntetické hybridy aneb hra na stvořitele

V poslední době se věnuje značná pozornost analýze syntetických rostlinných hybridů, tedy hybridů uměle připravených člověkem. Syntetické druhy jsou vhodným modelem pro sledování změn, které nastávají během prvních okamžiků po vzniku alopolyploidie. Hlavní výhodou oproti přirozeným modelům je dostupnost a podrobná znalost výchozích rodičovských druhů, které mimo jiné nejsou přesně známy ani u tabáku. Na rozdíl od přirozených druhů můžeme u syntetických hybridů s jistotou určit, zda ke změnám rodičovských genomů opravdu došlo až během vzniku alopolyploidního jádra. V neposlední řadě mohou mít uměle připravené hybridy hospodářsky výhodné agronomické parametry a představovat tak alternativu ke geneticky modifikovaným rostlinám. Hybridní plodiny jsou totiž většinou sterilní, což výrazně snižuje riziko

jejich rozšíření do volné přírody. Intenzivně zkoumaným syntetickým modelem je skupina obilovin, u kterých dochází k bouřlivým změnám bezprostředně po splynutí rodičovských pohlavních buněk (generace F1). Pro tyto hybridy je charakteristická ztráta genetického materiálu, což vede k již zmíněnému zmenšování hybridních genomů.

Většina pokusů o rekonstrukci tabákového genomu skončila neúspěšně. Příčinou je patrně velká evoluční vzdálenost rodičovských druhů. Evoluční větve vedoucí k současnému druhům *N. sylvestris* a *N. tomentosiformis* se totiž oddělily asi před 10 miliony lety. I v naší laboratoři jsme se pokusili o přípravu vlastního syntetického tabáku a byli jsme úspěšní. Provedli jsme křížení moderních druhů *N. sylvestris* (donor mateřského genomu) a *N. tomentosiformis* (donor otcovského genomu) a získali jsme velké množství klíčivých semen. F1 generace tabákových kříženců i alotetraploidní rostliny, u kterých jsme dosáhli zdvojení chromozomových sad v podmínkách *in vitro* pomocí aplikace inhibitorů tvorby dělicího vřeténka, se celkovým vzrůstem, tvarem i barvou květů podobaly přirozenému tabáku. Všechny analyzované rostliny byly sterilní. Je třeba zdůraznit, že každá ze 150 rostlin, které jsme nechali vykvést, měla několik stovek květů a přesto nevzniklo ani jediné semeno. Sterilitu F1 hybridů vysvětlíme již výše zmíněnými poruchami párování chromozomů v meióze. Neschopnost alotetraploidů tvořit životně gamety však svědčí o tom, že k navození fertility nestačí jen prostá duplikace chromozomových sad. Klíčovou roli zde pravděpodobně hrají procesy „přízpůsobení“ rodičovských genomů, které mohou

zahrnovat rychlé a rozsáhlé genomické změny. Analýza repetitivních sekvencí, kterou jsme již dříve provedli u přirozeného tabáku, jednoznačně potvrdila absenci změn v rodičovských genomech.

Dále jsme sledovali osud repetitivních charakteristik pro rodičovské genomy u linie Th37. Tato linie syntetického tabáku byla připravena v 70. letech 20. stol. křížením *N. sylvestris* (donor mateřského genomu) a *N. tomentosiformis* (donor otcovského genomu) a jde o jednu z mála dostupných tabákových linií. U čtvrté generace této linie jsme k našemu překvapení genomické změny objevili. Otcovský genom byl v porovnání s mateřským genomem náchylný ke změnám, tedy stejně jak je tomu u přirozeného tabáku. Některé změny se shodovaly se změnami pozorovanými u přirozeného tabáku, zatímco jiné byly charakteristické jen pro syntetický tabák. To může souviset s tím, že do mezidruhového křížení vstupovaly moderní druhy *N. sylvestris* a *N. tomentosiformis*, které nejsou zcela shodné s rodičovskými druhy přirozeného tabáku.

Co říci závěrem? Výsledky intenzivního výzkumu na poli přirozených i syntetických rostlinných hybridů napovídají, že polyploidní genomy nejsou statické. Naopak se mohou během svého vývoje chovat jako dynamické a vnitřně nestabilní systémy, které jsou schopné rychle a citlivě reagovat na změny prostředí jak náhodnými, tak i částečně nenáhodnými změnami své struktury. Analýza repetitivních sekvencí u tabáku přispívá jen jedním střípkem do složité a ještě velmi neúplné mozaiky poznatků o chování polyploidů. Nám nezbyvá nic jiného, než se stále pokoušet tuto mozaiku doplňovat.

## Viry a roztroušená skleróza

### Kateřina Roubalová

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které postihuje převážně lidi v produktivním věku a často vede následkem trvalého postižení pohybového či smyslového aparátu k částečné, nebo úplně invaliditě pacientů. Tato choroba se stává závažným zdravotním problémem, neboť její výskyt se v mnoha zemích stále zvyšuje, postihuje hlavně mladé lidi, výrazně zhoršuje kvalitu jejich života a vyžaduje dlouhodobou a nákladnou zdravotní péči.

RS je rozšířena po celém světě. Průměrný výskyt nemoci je přibližně 7 případů/100 000 obyvatel/rok, průměrná četnost je 120 nemocných/100 000 obyvatel. Má řadu klinických forem lišících se průběhem nemoci i histopatologickým obrazem. Z hlediska průběhu onemocnění se rozlišují dva základní typy RS: primární progresivní RS, která je typická rychlým nástupem a akutním průběhem zánětu, a remitentní

forma, kdy jsou jednotlivé ataky zánětu střídány s obdobími remise, během nichž dochází k ústupu projevů a k částečné obnově poškozených nervů. Klinické nálezy u různých forem RS jsou natolik odlišné, že na ni v současné době neurologové pohlížejí spíše jako na skupinu několika onemocnění, majících možná i různé příčiny. Přestože byla v posledních letech vyvinuta řada nových léčebných přístupů, spolehlivou efektivní léčbu této choroby zatím neznáme.

### Co víme o příčinách vzniku roztroušené sklerózy

Příčina vzniku RS pravděpodobně není jediná. Onemocnění se rozvine při spolupůsobení více faktorů, které zatím nejsou jednoznačně definovány. Důležité jsou genetické předpoklady, ale zřejmě i některé faktory vnějšího prostředí. Mohou to být faktory fyzikální (např. teplota, délka slu-

nečného svitu aj.), chemické (např. látky obsažené v potravě) nebo infekce. Význam genetické predispozice ukazují studie výskytu RS u jednovaječných dvojčat: Při onemocnění jednoho ze sourozenců je pravděpodobnost vzniku nemoci u druhého sourozence 30%, tj. 50 000× vyšší než v běžné populaci. Které geny jsou za to odpovědné, se zatím neví, ale předpokládá se, že to budou geny kódující některé z komponent imunitního systému. Byla např. prokázána spojitost RS s určitými typy histokompatibilních antigenů MHC II (proteiny na povrchu buněk, které ovlivňují rozpoznávání cizích bílkovin imunitním systémem).

Vliv faktorů vnějšího prostředí dokumentují epidemiologické studie. Ukazují např., že výskyt RS není ve všech oblastech světa stejný: vysoký výskyt RS je v severských státech (Skandinávie, Kanada), kdežto v jižních zemích (Afrika, Orient) je naopak tato nemoc vzácná. Výskyt RS u obyvatel, kteří se přestěhovali z oblastí vysokého výskytu do oblastí nízkého výskytu je zpočátku vyšší než u domorodců, během následujících generací se však snižuje. U lidí, kteří imigrovali v dospělosti, je vyšší než u těch, kteří se přestěhovali v dětství.

O možném úloze infekčních agens svědčí hromadný pseudoepidemický výskyt RS v některých lokalitách — např. na Islandu, Shetlandských či Faerských ostrovech. Je popsán též skupinový výskyt RS v rodinách, a to i u nepřímých příbuzných, např. u obou manželů.