

Syndrom neklidných nohou (RLS) je senzomotorické onemocnění charakterizované nucením k pohybu dolními končetinami, které bývá často spojeno s nepříjemnými vjemy. Obtíže jsou zmírňovány pohybem, a naopak se zhoršují v klidu, zejména na lůžku a zabraňují klidnému spánku. Tyto příznaky vykazují cirkadiální rytmicitu s maximem ve večerních hodinách a první polovině noci. Diagnóza je stanovována na základě anamnestických údajů splňujících definovaná kritéria.

V evropských zemích vykazuje RLS vysokou prevalenci, okolo 10 procent, a je až dvakrát častější u žen. Onemocnění se vyskytuje ve formě sekundární a idiopatické. U idiopatické formy je přibližně v polovině případů popisována pozitivní rodinná anamnéza. V literatuře byly dosud popsány tři lokusy ve vazbě s předpokládanými genetickými determinanty pro RLS na chromozomech 12, 14 a 9 (*RLS1*, *RLS2* a *RLS3*). Další dva lokusy na chromozomech 4 a 17 byly objeveny v dosud nepublikované studii. Recentní práce se přiklánějí ke komplexnímu genetickému podmínění RLS. Cílem studie bylo porovnat klinické a laboratorní parametry mezi familiárními a sporadickými formami. V rodinách, kde se RLS vyskytuje, bylo záměrem ověřit již popsané lokusy, eventuálně vyhledat další.

U pacientů trpících RLS byly kromě klinického vyšetření stanoveny hematologické a biochemické ukazatele včetně hladin erythropoetinu a solubilního transferinového receptoru. DNA byla odebrána v rodinách našich pacientů, kde se RLS vyskytoval u více než dvou pacientů, a shromažďována v rámci evropské multicentrické studie EURLS-GENE. U rodin českého původu byly otestovány v dosud popsaných lokusech pomocí parametrických a neparametrických vazebných testů. U dalších čtyř rodin z projektu EU-RLS-GENE byly provedeny vazebné analýzy v rámci celého genomu. Dále byla provedena asociační studie založená na nukleárních rodinách (tria) s oblastmi vykazujícími vazbu v předešlých experimentech pomocí testu nerovnováhy přenosu alel (TDT), který rovněž slouží i jako neparametrický test pro genetickou vazbu. Tria byla rozdělena do tří skupin podle jejich etnického původu. Genotypizace byla prováděna pomocí mikrosatelitních markerů, genomová vyšetření pomocí jednonukleotidových markerů (SNP). U 228 klinicky vyšetřených pacientů byl prokázán signifikantně nižší věk při nástupu obtíží u familiárního RLS jako jediný rozdíl oproti sporadickému. U 183 laboratorně vyšetřených pacientů byl pouze zachycen mírně nižší počet erytrocytů u sporadických forem na sugestivní hranici signifikance. Familiární formy měly medián hladiny erythropoetinu významně snížený oproti referenční populaci. Tento nálezný potvrzuje předchozí pozorování a představuje první náznak abnormality metabolismu erythropoetinu u familiárního RLS. V 10 rodinách českého původu nebyla potvrzena ani parametrická, ani neparametrická vazba ve studovaných oblastech. Pomocí TDT zde byla prokázána asociace na hladině  $p < 0,05$  s markerem D12S78, který je součástí *RLS1*. Výsledek rovněž přispívá k potvrzení vlivu tohoto lokusu ve středoevropské populaci. Vyšetření genomu odhalilo další potenciální lokus na chromozomu 19 u rodiny italského původu pomocí jak neparametrické, tak i parametrické vazby. Vyšetření 159 trií TDT prokázalo u všech rodin signifikantní vazbu na chromozomu 14 v rozsahu lokusu *RLS2*, a dále potvrdila účast nově objevených oblastí na chromozomech 17 a 19 na genetické determinaci RLS. Na chromozomu 9 v *RLS3* byla nalezena signifikantní vazba pouze v podskupině trií středoevropského a jihoevropského původu, a to v rozdílných částech vyšetřované oblasti. Toto pozorování svědčí pro heterogenitu i v rámci jednoho lokusu. Na chromozomu 4 byla nalezena signifikantní vazba pouze s jedním markerem na okraji vyšetřované oblasti v podskupině severoevropských trií. Tento lokus rovněž nebyl potvrzen v žádném jiném prováděném testu.