

## SOUHRN

**Úvod:** Syndrom neklidných nohou (RLS – Restless Legs Syndrome) je časté neurologické onemocnění s prevalencí 5 – 10% v evropské populaci. Je charakterizované nutkáním pohybovat končetinami a v rozvinuté formě interferuje se spánkem. RLS je komplexní dědičné onemocnění, idiopatické formy jsou asociovány s variantami genů *MEIS1*, *BTBD9*, *PTPRD* a *MAP2K5/SCOR1*. Recentní studie uvádějí roztroušenou sklerózu jako novou příčinu sekundární formy RLS s prevalencí 19 – 37,5%.

Cílem naší práce bylo vyšetřit některé klinické a genetické aspekty tohoto onemocnění, hl. u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS). V klinické části jsme vyšetřovali prevalenci RLS u českých pacientů s RS a porovnávali jsme rozsah postižení mozku na magnetické rezonanci (MR) u pacientů s RLS a bez RLS. V genetické části jsme zjišťovali, zda známé genetické varianty (*MEIS1*, *BTBD9*, *PTPRD* a *MAP2K5/SCOR1*) zvyšují riziko rozvoje RLS také u jiných evropských populací a u pacientů s RS.

**Metodika:** V klinické části (epidemiologické studii) byli pacienti s RS dotazováni na symptomy RLS; každý pacient absolvoval strukturovaný rozhovor cílený na přítomnost základních diagnostických kritérií, rodinnou anamnézu, komorbiditu a terapii. U některých pacientů (radiologická studie) byla provedena MR mozku se zaměřením na objem T2 hyperintenzních ložisek (lesion load – LL), mozkovou atrofii a brain parenchymal fraction (BPF).

Genetická část zahrnuje 2 genetické asociační studie: 1. jsme vyšetřovali přítomnost genetických variant u 649 pacientů s idiopatickým RLS a 1230 kontrol ze 3 evropských populací (ČR, Rakousko, Finsko). 10 SNPs (single nucleotide polymorphisms) bylo vybráno na 3 genech (*MEIS1*, *BTBD9* a *MAP2K5/SCOR1*). Ve 2. studii jsme porovnávali přítomnost genetických variant u pacientů RS a RLS oproti pacientům s RS, ale bez symptomů RLS. Celkem 12 SNPs bylo vybráno na 4 genech (*MEIS1*, *BTBD9* a *MAP2K5/SCOR1*, *PTPRD*).

**Výsledky:** Do epidemiologické studie bylo zahrnuto celkem 765 pacientů s RS (553 žen, průměrný věk 36.54,  $\pm$ SD 9.5). Diagnóza RLS byla potvrzena u 245 pacientů (32.1%, 95% CI 28.7 – 35.4%). V porovnání s pacienty bez RLS byli pacienti s RLS byli signifikantně starší (38.6 vs. 35.6 let), měli delší trvání roztroušené sklerózy (11.0 vs. 8.2 let) a měli vyšší EDSS skóre (2.9 vs. 2.3).

Kvantitativní data z MR (LL, BPF a mozková atrofie) byla porovnána u 385 pacientů bez RLS a u 215 pacientů s RLS, nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi pacienty s RLS a bez tohoto onemocnění, ačkoli jsme prokázali korelaci mezi uvedenými parametry a tíží RS.

V genetické části jsme replikovali asociaci všech lokusů v kombinovaném vzorku 3 populací (*MEIS1*,  $P = 1.26 \times 10^{-5}$ , odds ratio (OR) = 1.47, *BTBD9*,  $P = 4.11 \times 10^{-5}$ , OR = 1.58, *MAP2K5/SCOR1*,  $P = 0.04764$ , OR = 1.27). Ve studii s RS byl nalezen trend pro asociaci u *SCOR1*, nejlepším modelem pro tuto variantu byl recesivní model ( $p$  nom = 0.0029,  $p$  korigované pro model a 4 geny = 0.023, genotypické OR = 1.60 – 95% CI 1.17 – 2.18). Nebyla prokázána asociace s variantami *MEIS1* a *BTBD9* i přes dostatečnou statistickou sílu.

**Závěr:** Syndrom neklidných nohou je častou komorbiditou roztroušené sklerózy (prevalence 32%), může nepříznivě ovlivňovat kvalitu spánku a RS by měla být zahrnuta mezi sekundární formy RLS. RLS je častější v rozvinuté formě RS, ale nekoreluje s mírou postižení mozku na magnetické rezonanci.

Genetická studie s idiopatickým RLS potvrdila význam variant v intronických a intergenových oblastech *MEIS1*, *BTBD9* a *MAP2K5/SCOR1* v české, rakouské a finské populaci. Naopak RLS u pacientů s RS sdílí tedy jen malou část rizikových genetických faktorů s formami idiopatickými, varianta *SCOR1* přispívá k fenotypu z maximálně 50%.