

Genetika extrapyramídových ochorení – orientácia v súčasných možnostiach a trendoch diagnostiky pre klinického neurológa

MUDr. Miriam Ostrožovičová^{1,2,3,4}, prof. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.^{1,2}

¹Neurologická klinika, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

²Neurologická klinika, Univerzitná nemocnica L. Pasteura v Košiciach

³Laboratórium klinických neurovied, Univerzitný vedecký park MEDIPARK, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

⁴Department of Neuromuscular Diseases, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK

Extrapyramídové ochorenia predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, v mnohých prípadoch monogénne podmienenú. Najmä zásluhou technologického pokroku v oblasti sekvenovania došlo v posledných rokoch k významnému posunu diagnostických algoritmov pre túto skupinu ochorení, kde sa čoraz viac využívajú metodiky „next-generation sequencing“. V prehľadovom článku je prezentovaný súčasný pohľad na genetickú diagnostiku extrapyramídových ochorení, súčasné možnosti testovania a prichádzajúce trendy so zameraním najmä na priblíženie pragmatických algoritmov testovania.

Kľúčové slová: genetika, parkinsonizmus, hyperkinetické ochorenia, NGS, WES, WGS, monogénové ochorenia, multiomika.

Genetics of movement disorders – outline of current options and upcoming diagnostic trends for clinical neurologists

Movement disorders represent a heterogeneous group of diseases, often with a monogenic background. Especially thanks to technological progress in the field of sequencing, there has been a significant shift in diagnostic algorithms for this group of diseases in recent years, where "next-generation sequencing" methodologies are increasingly being used. The review article presents a current view of the genetic diagnostics of movement disorders, current testing options and upcoming trends, with a particular focus on pragmatic testing algorithms.

Key words: genetics, parkinsonism, hyperkinetic disorders, NGS, WES, WGS, monogenic disorders, multiomics.

Hypokinetické ochorenia – parkinsonizmus

Parkinsonova choroba (Pch) predstavuje druhé najčastejšie neurodegeneratívne ochorenie, pri ktorom až objav familiárnej formy Pch v dôsledku mutácie v géne pre alfa-synukleín (SNCA) koncom deväťdesiatych rokov (Polymeropoulos, 1997) viedol k súčasnemu chápaniu Pch ako ochorenia s komplexným genetickým pozadím (Blauwendraat, 2019).

Na celkovom riziku rozvoja Pch sa genetické varianty podieľajú vo všeobecnosti približne v 25 %. V širšom spektre rozlíšujeme genetické varianty, ktoré len zvyšujú riziko vzniku ochorenia, a zriedkavé varianty s monogénovou dedičnosťou (približne 5–10 % prípadov), ktoré sa riadia klasickými mendelovskými zákonmi dedičnosti (Day, 2021). V súčasnosti poznáme viacero lokusov asociovaných s monogénovou formou Pch. Mutácie v géne pre SNCA, LRRK2, VPS35

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):37-42

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.081>

Článok prijat redakci: 22. 10. 2024

Článok prijat k publikaci: 3. 12. 2024

prof. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.

miskorvanek@gmail.com

predstavujú autozomálne dominantné (AD) formy dedičnosti, zatiaľ čo mutácie v géne pre *PRKN*, *PINK1* a *DJ-1* spôsobujú autozomálne recesívnu (AR) formu. Okrem toho poznáme aj varianty v génoch pre *GBA1* a *LRRK2*, ktoré sa vyznačujú neúplnou penetranciou, a preto sú v heterozygotnom stave považované za silné genetické rizikové faktory Pch (Nalls, 2019; Parlar, 2023). Familiárne formy sú okrem pozitívnej rodinnej anamnézy charakteristické najmä skorším nástupom ochorenia, pričom ich fenotyp sa môže významne líšiť podľa typu mutácie (Klein, 2018).

Autozomálne dominantné formy Pch

Klinický obraz u pacientov s bodovými mutáciami v géne *SNCA* predstavuje typický, L-dopa responzívny parkinsonizmus so skorým začiatkom okolo 45. roku života. V prípade duplikácií a triplikácií *SNCA* génu je začiatok ochorenia často už v tretej dekáde života, s rýchlou progresiou, často s kogni-

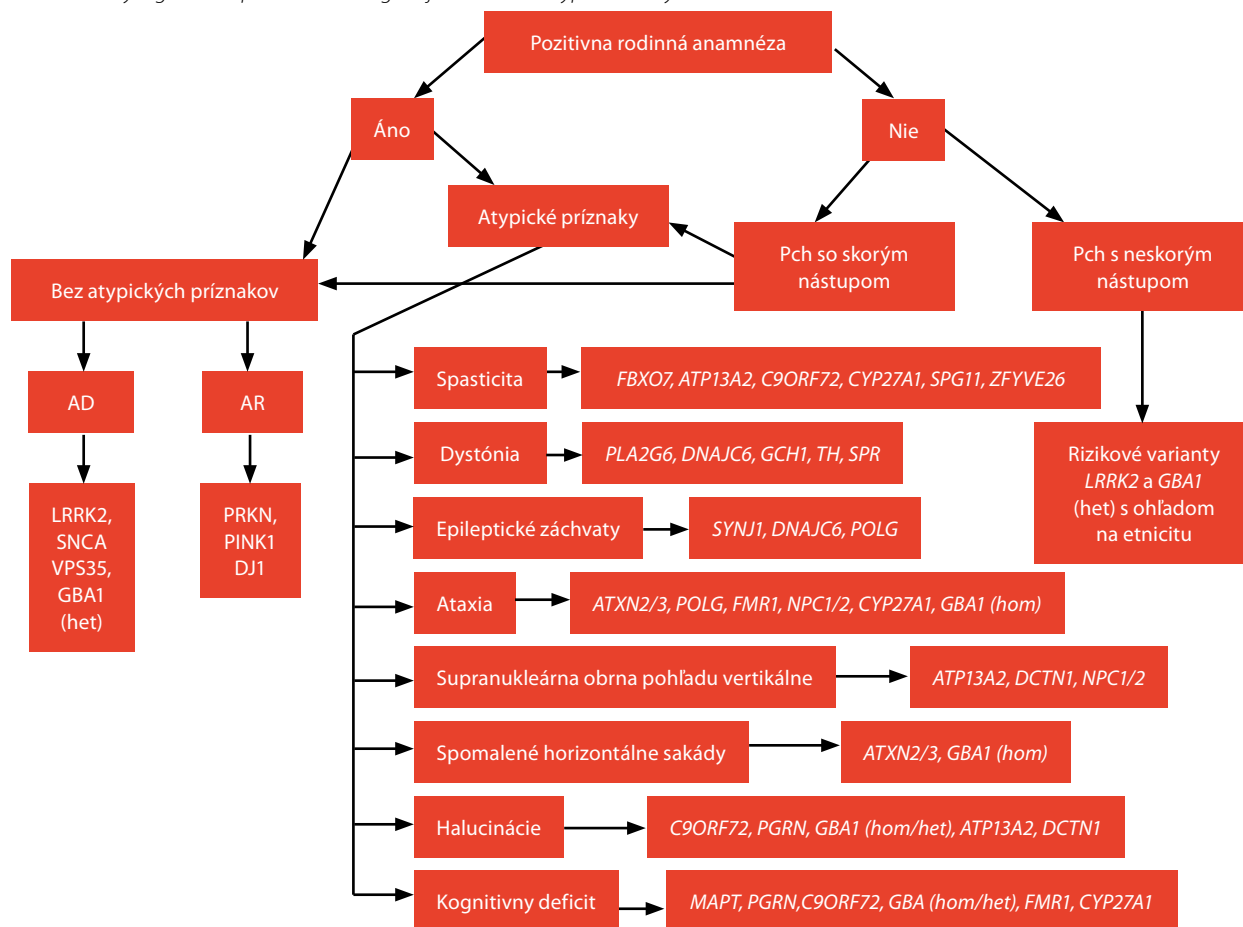
tívnym deficitom a ťažkou autonómnou dysfunkciou (Hernandez, 2016). Fenotyp *VPS35* asociovanej Pch predstavuje L-dopa responzívny parkinsonizmus s neskorším začiatkom, ojedinele sú prítomné aj známky dystónie, kognitívny deficit a psychiatrické komorbidity (Trinh, 2018). *LRRK2* asociovaná Pch je fenotypovo takmer identická so sporadickou formou s neskorým začiatkom, asymetrickým pokojovým tremorom, bradykinézou, rigiditou a posturálnou instabilitou (Tolosa, 2020), zatiaľ čo nositelia heterozygotnej mutácie v *GBA1* géne majú zväčša skorý začiatok Pch s rýchlou progresiou a skorým nástupom kognitívneho deficitu. Častý je tiež výskyt poruchy správania v REM spánku, zrakové halucinácie a neuropsychiatrické komorbidity (Parlar, 2023). Bialelické mutácie v géne *GBA1* navyše zapríčiňujú Gaucherovu chorobu (GD). Tá sa manifestuje 3 formami (1–3), pričom pri type 1 sa môže u pacientov manifestovať Pch. U týchto pacientov sa môžu súčasne vyskytovať aj príznaky typické pre GD – hepatosple-

nomegália, anémia, trombocytopenia a pod., čo môže napomôcť genetickej diagnostike (Hertz, 2024).

Autozomálne recesívne formy Pch

Pre nositeľov bialelických *PRKN* mutácií je charakteristický veľmi skorý nástup ochorenia (asi okolo tretej dekády života) s pomalou progresiou a dobrou odpoveďou na L-dopu, pričom v klinickom obraze môže byť navyše prítomná fokálna dystónia s prevahou na dolných končatinách, retropulzie a hyperreflexia. Kognícia a autonómne funkcie sú zväčša zachované. Rovnako ako pri *SNCA* aj pri *PRKN* sú okrem bodových mutácií v prípade Pch opisované aj chromozómové aberácie – duplikácie a delécie, charakteristické skorším nástupom ochorenia (Menon, 2024). Podobne aj nositeľov *PINK1* a *DJ-1* mutácií charakterizuje fenotyp pomaly progredujúcej Pch so skorým začiatkom, dobrou odpoveďou na L-dopu a ojedinele sa vyskytujúcou fokálnou dystóniou a psychiatrickými komorbiditami (Klein, 2018).

Obr. 1. Základný algoritmus pri fenomenologickej diferenciácii hypokineticých ochorení



Pch – Parkinsonova choroba; AD – autozomálne dominantné; AR – autozomálne recesívne; het – heterozygot; hom – homozygot; CBS – kortikobazálny syndróm; FTD – frontotemporálna demencia

Parkinsonizmus a iné Pch „mimikry“

Okrem vyššie spomenutých poznáme aj gény, ktorých mutácie vedú ku komplexnému fenotypu parkinsonizmu v kombinácii s ďalšími atypickými príznakmi. Mutácie v géne *PLA2G6* vedú k neurodegenerácii s akumuláciou železa v bazálnych gangliách prejavujúcej sa okrem iného aj ako dystónia-parkinsonizmus (Deng, 2023). *FBXO7* mutácie boli opisované u pacientov s kombináciou parkinsonizmu a spasticity (Lorenzo-Betancor, 2020). Fenotyp pri *DNAJC6* mutáciách predstavuje juvenilný parkinsonizmus-dystóniu s oneskoreným psychomotorickým vývojom, spasticitou, myoklonom, časté sú aj epileptické záchvaty (Kurian, 2021). *SYNJ1* mutácie vedú buď k Pch so skorým začiatkom, alebo k infantilnej epileptickej encefalopatii (Lesage, 2021). Fenotypové spektrum *POLG* mutácií zahŕňa okrem ataxie, myoklonickej epilepsie a progresívnej oftalmoplégie aj parkinsonizmus (Borsche, 2021).

Kombinácia parkinsonizmu a vertikálnej supranukleárnej obrny môže byť okrem progresívnej supranukleárnej obrny (PSP) súčasťou aj Kuforovho-Rakebovho syndrómu (spôsobeného mutáciou v géne *ATP13A2*) alebo Perryho syndrómu (mutácia v géne pre *DCTN1*). Mutácie v génoch *MAPT*, *PGRN* a *C9ORF72* vedú k obrazu frontotemporálnej lobárnej degenerácie často s prejavmi parkinsonizmu, ktorý ale skôr pripomína atypický parkinsonizmus (PSP alebo kortikobazálny syndróm (CBS)). Spinocerebelárna ataxia typu 2 a typu 3 môže imitovať fenotyp PSP alebo Pch, kľúčový je MR nález pontocerebelárnej atrofie. Syndróm fragilného X chromozómu (FXTAS) môže fenotypovo pripomínať MSA, zásadný je MR nález T2 hyperintenzity v stredných mozočkových pedunkuloch (MCP sign). Dôležité Pch „mimikry“ predstavujú najmä neurometabolické ochorenia – cerebrotendinózna xantomatóza (AR, *CYP27A1* gén), Gaucherova choroba (AR, *GBA1* gén) alebo Niemannova-Pickova choroba typu C (AR, *NPC2* gén) – vzhľadom na dostupné terapeutické možnosti. Pri všetkých vyššie uvedených nie je vylúčený abnormálny DaT sken nález, a preto nie je toto vyšetrenie smerodajné pre diferenciálnu diagnostiku Pch verus Pch „mimikry“ (Stamelou, 2013) (Obr. 1).

Kedy, koho a čím testovať?

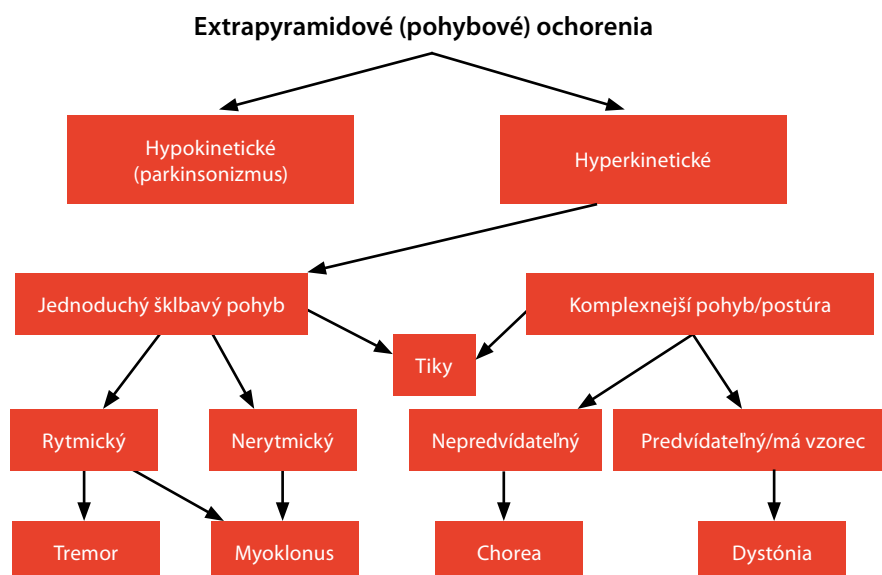
Záujem o genetické vyšetrenie v súčasnosti rapídne narastá, ako medzi klinikmi, tak medzi samotnými pacientmi (Maloney, 2018). V klinickej praxi je aktuálne najviac rozšírené tzv. panelové genetické testovanie založené na metódach next-generation sequencing (NGS), ktoré v sebe zahŕňa vybraný súbor génov asociovaných s monogénovou formou Pch. Nevýhodou panelového testovania je však jeho limitované pokrytie génov, najmä s ohľadom na pokrok vo výskume, keď len v roku 2024 boli publikované 2 nové gény v súvislosti s Pch – *RAB32* (autozomálne dominantná forma Pch s neúplnou penetranciou) (Gustavsson, 2024) a *PSMF1* (autozomálne recesívna forma Pch so skorým nástupom ochorenia) (Magrinelli, 2024). Z tohto dôvodu sa postupne začína uplatňovať technológia celoexómového sekvenovania (WES), event. v budúcnosti až celogenómového sekvenovania (WGS) (Pal, 2023), ako napr. v prípade nového intrónového *GBA1* rizikového variantu dominujúceho v africkej populácii (Rizig, 2023). V prípade väčších chromozómových aberácií – duplikácie génu *PRKN*, event. až triplikácie v prípade *SNCA*, resp. delécie v géne *PRKN*, *PINK1* alebo *DJ1* (Toft, 2010), zostáva zlatým štandardom vyšetrenie MLPA (multiplex ligation probe amplification), i keď novými analytickými postupmi je možné vyšetrenie aj metódou WES alebo WGS (pri short-read WES/WGS je však výrazná limitácia pri väčších aberáciách). Ďalším špecifikom Pch sú aj rizikové varianty v géne pre *GBA1*, pri ktorom

je pre existenciu pseudogénu *GBA1P* nutná obozretná klinická interpretácia výsledkov (Partar, 2023). V prípade Pch „mimikry“ netreba zabúdať na ochorenia z radov repeatových expanzií (*SCA2*, *SCA3*, *FXTAS*, *C9ORF72*), pri ktorých je štandardom vyšetrenie RP (repeat-primed) PCR, resp. WES/WGS v prípade možnosti pokročilých bioinformatických analýz podobne ako pri chromozómových aberáciách. Zaužívaným pravidlom je preferovanie genetického testovania u pacientov so skorším nástupom ochorenia, pozitívnu rodinnou anamnézou pre neurodegeneratívne ochorenie, rýchlou progresiou alebo atypickou klinickou prezentáciou. Identifikácia nositeľov *LRRK2* a *GBA1* je dôležitá aj s ohľadom na aktuálne prebiehajúce klinické skúšania (den Heijer, 2023; Zhu, 2024).

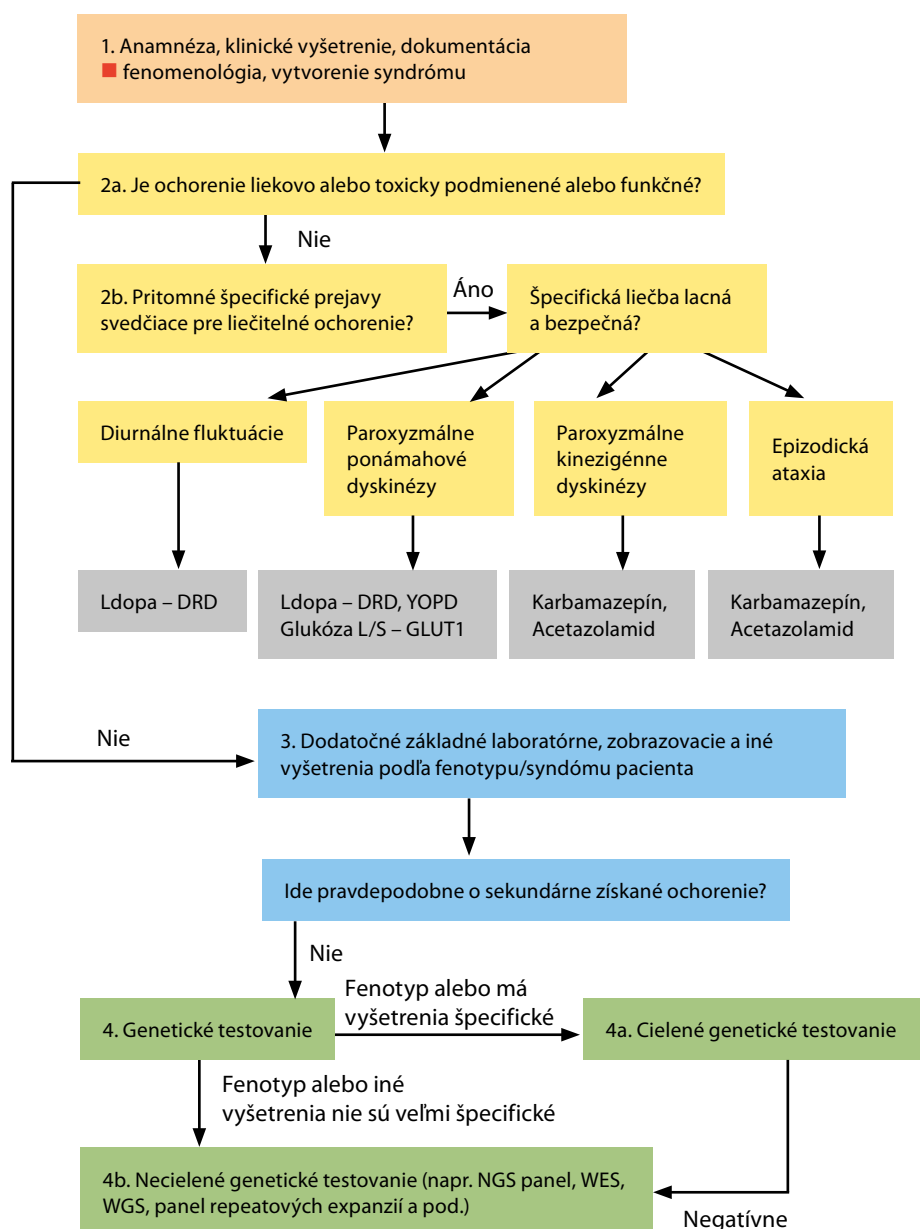
Hyperkinetické ochorenia

Hyperkinetické ochorenia predstavujú v porovnaní s parkinsonizmom podstatne rozsiahlejšiu a heterogénnejšiu skupinu zriedkavých ochorení, často podmienených na monogénovom podklade. Technologický pokrok v priebehu posledného desaťročia v tejto oblasti priniesol významný posun v diagnostickej paradigme najmä s dostupnosťou NGS technológií. Genetické pozadie týchto ochorení je veľmi heterogénne a tvorené stovkami až tisíckami genetických jednotiek, ktoré sú väčšinou zriedkavé alebo ultrazriedkavé (Zech, 2020). Navyše existujú genetické ochorenia, ktoré sú populačne alebo etnicky viac frekvencované, a preto by

Obr. 2. Základný algoritmus pri fenomenologickej diferenciácii hyperkinetických ochorení



Obr. 3. Update algoritmu štandardu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre skrining zriedkavých extrapyramídových ochorení (adaptované zo Škorvánek et al., 2021)



DRD – dopa-responzívna dystónia; YOPD – young-onset Parkinsonova choroba; glukóza L/S – pomer glukózy v mozgovomiechovom moku oproti séru; NGS – next generation sequencing; WES – celoxómová sekvenácia; WGS – celogenómová sekvenácia

sa mali byť zvažované pri diagnostike vždy v danej populácii.

Podobne ako pri parkinsonizme aj pri hyperkinetických ochoreniach je v diferenciálnom diagnostickom procese kľúčovým východiskom klinický fenotyp pacienta a jeho správne syndromologické zaradenie. Diferenciálny diagnostický proces s dôrazom na geneticky podmienené ochorenie by mal prebiehať v nasledujúcich na seba logicky nadväzujúcich krokoch detailne zhrnutých v revidovanom štandarde Ministerstva zdravotníctva SR pre skrining

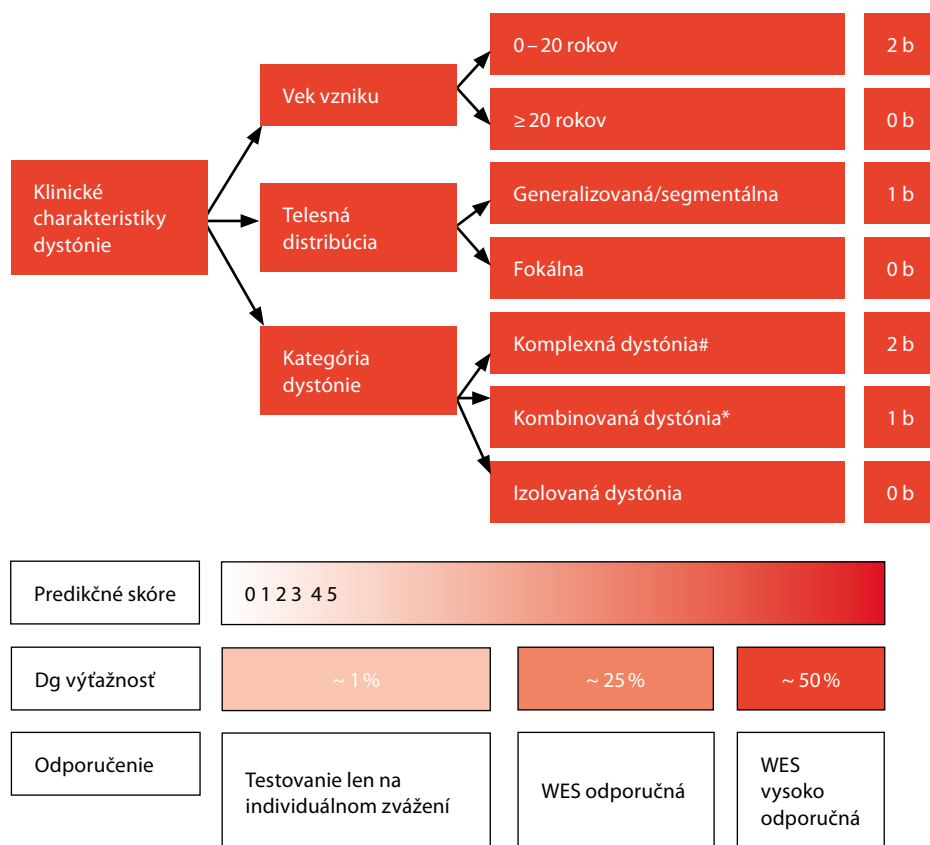
zriedkavých extrapyramídových ochorení (Škorvánek, 2021) (Obr. 2):

- **Fenomenologické zatriedenie pacienta** – určenie dominujúcej extrapyramídovej – hyperkinetickej symptomatológie (Obr. 3) a detailné klinické vyšetrenie zamerané na:
 - **neurologické prejavy** – okrem hyperkinetických prejavov vyšetrenie špecifických porúch okulomotoriky, kognitívnej dysfunkcie, apraxie, behaviorálnych zmien, cerebelárnej dysfunkcie, postoja a chôdze, prítomnosti parkinsonizmu atď.,

- **vyšetrenie, resp. anamnestický rozbor non-neurologických prejavov** – vrátane porúch obličiek, pečene, srdca, hematologického systému, oka, ucha, endokrinného systému, muskuloskeletálneho systému, gastrointestinálneho traktu a kože.
- **Syndromologické zatriedenie pacienta**, teda zatriedenie pacienta do syndromologickej skupiny, podľa ktorej budeme následne realizovať ďalšie diferenciálne diagnostické vyšetrenia – napr. myoklonus-dystónia, dystónia s hluchotou, ataxia s okulomotorickou apraxiou a pod.
- Realizovanie ďalších **doplňujúcich vyšetrení** zameraných na vylúčenie sekundárnej/získanej príčiny ťažkostí pacienta – vrátane štrukturálnej lézie, autoimunitného alebo infekčného ochorenia, metabolických alebo endokrinných porúch a podobne.
- V prípade negatívneho výsledku, resp. nálezu od začiatku vysoko suspektného na genetický pôvod ťažkostí – napr. pozitívna rodinná anamnéza, vznik ťažkostí v detskom veku, špecifické prejavy svedčiacie o konkrétnom genetickom ochorení (napr. kombinácia generalizovanej chorey, behaviorálnych zmien a kognitívnej dysfunkcie v dospelosti – Huntingtonova choroba, alebo ataxia s kataraktou, hnačkami a xantómami šliach – cerebrotendinózna xantomatóza a pod.), realizujeme u pacienta **genetické vyšetrenie**.

Indikácia typu genetického vyšetrenia bude v prvom rade založená na konkrétnom fenotype pacienta. Indikáciu je vhodné realizovať najmä cestou extrapyramídových špecialistov/centier, resp. klinických genetikov so špecializáciou na neurologické ochorenia, ktorí sú znali fenomenológie extrapyramídových ochorení, čo s veľkou pravdepodobnosťou zvýši časovú aj finančnú efektivitu ďalšieho diagnostického/genetického testovania.

V prípade veľmi špecifického klinického nálezu – napr. nález konzistentný s Huntingtonovou chorobou, môžeme testovať cielene jeden konkrétny gén. Takáto indikácia však vo svetle dnešných diagnostických možností dáva zmysel najmä pri ochoreniach, kde pri konkrétnom fenotype je veľmi vysoká pravdepodobnosť zachytenia jedného

Obr. 4. Klinický skórovací algoritmus pre genomické testovanie u pacientov s dystóniou (adaptované podľa Zech, 2021)

#komplexná dystónia – dystónia kombinovaná s inými neurologickými (non-expy) alebo non-neurologickými prejavmi
 *kombinovaná dystónia – dystónia kombinovaná s inými extrapyramídovými prejavmi – napr. myoklonus-dystónia alebo parkinsonizmus-dystónia

konkrétneho ochorenia a naopak pravdepodobnosť zachytenia iného ochorenia je nízka. V prípade typického „huntingtonského“ fenotypu je napríklad pravdepodobnosť potvrdenia Huntingtonovej choroby vyššia ako 95 %, naopak pravdepodobnosť identifikovania iných huntingtonských fenokópií (c9orf72, SCA17, HDL-2 atď.) je veľmi malá (Schneider, 2016).

Ak nález nie je tak špecifický ako v prípade vyššie, je dnes v SR zvyčajne v prvom kroku indikované vyšetrenie NGS panelu, čo však má viacero diagnostických limitácií – panely obsahujú len predšpecifikované gény, a teda nedokážu zachytiť nové genetické ochorenia, fenotyp ochorenia takisto nemusí byť „typický“ a skutočná mutácia môže byť prítomná na inom paneli – napr. pri segmentálnej izolovanej dystónii by sme vyšetrovali dystonický panel, v skutočnosti ale môže mať pacient ochorenie ataxia-telangiektázia, ktorý je zachytený v paneli pre ataxie a nie dystónie (Dzinovic, 2022). V tomto smere sme nedáv-

no publikovali analýzy 1100 WES u pacientov s dystóniou, kde sme preukázali, že až 77 % zachytených génov nie je súčasťou štandardného panelu pre dystónie (Dzinovic, 2022). Výhodnejšie je preto testovanie hyperkinetických ochorení komplexnejšími/necielenými prístupmi, ako WES a WGS, ktoré majú väčšiu diagnostickú výťažnosť, netrpia variabilitou fenotypu, je možné ich po čase reanalyzovať a identifikovať aj nové doteraz neopísané gény a varianty. Napriek tomu nebudú NGS prístupy v tejto skupine pacientov vždy prvotným vyšetrením. Z hľadiska logického sledu indikácie genetických vyšetrení je totiž potrebné zvážiť predovšetkým to, či na základe pacientovho fenotypu pravdepodobnejšie ide o ochorenie zo skupiny tzv. repeatových expanzií alebo o „klasický“ typ genetických mutácií. Pri ochoreniach zo skupiny repeatových expanzií dochádza k patologickému nárastu počtu intragénových nukleotidových repetícií a tieto ochorenia nie sú zachytené pri štandardných analýzach NGS panelov alebo

celého exómu. Do tejto skupiny z častejších ochorení patria najmä ochorenia spojené s choreou – Huntingtonova choroba, c9orf72, SCA17, alebo ochorenia typicky spájané s ataxiou – viaceré autozomálne dominantné spinocerebelárne ataxie (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 atď.), DRPLA, Friedreichova ataxia, syndróm ataxie/tremoru pri fragilnom X chromozóme (FXTAS), CANVAS, FGF14 a iné, ktoré majú často dominantne hypekinetický fenotyp. V prípade, ak je diagnóza repeatovej expanzie menej pravdepodobná a klinický fenotyp nie je veľmi špecifický pre jedno konkrétne ochorenie, je dnes štandardom začínať genetické testovanie niektorým z NGS prístupov opísaných vyššie. Aj štandardné WES alebo WGS, ktoré je výrazným pokrokom v genetickej diagnostike, má však svoje technické limitácie – existujú oblasti DNA s horším pokrytím sekvenovania a problematické môžu byť aj niektoré komplikovanejšie „copy number variations – CNVs“, teda delécie, duplikácie alebo iné komplikovanejšie štruktúrne chromozomálne aberácie. V prípade recesívnych ochorení s identifikovaným patogénnym variantom len na jednej alele, ale inak s klasickým fenotypom pre dané genetické ochorenie, je vhodné zvážiť dodatočné vyšetrenie prítomnosti CNV na druhej alele niektorým komplementárnym genetickým testom, ako napr. MLPA a pod. Indikáciu genetického vyšetrenia je preto ideálne robiť v úzkej spolupráci s neurológom, s neurológom – extrapyramídovým špecialistom, a klinickým genetikom, ktorý má navyše významnú úlohu v oblasti genetického poradenstva. Kľúčovým vodidlom aj v smere genetického testovania je väčšinou fenotyp/syndróm pacienta. Dobrým príkladom je napr. dystónia, kde z klinických predikčných algoritmov (Obr. 4) (Zech, 2021) vieme, že pri celoxómovej sekvenácii u pacienta s izolovanou idiopatickou fokálnou dystóniou a vznikom v dospelosti je diagnostická výťažnosť vyšetrenia na úrovni 1 – 2 % – genetické vyšetrenie u týchto pacientov je teda indikované len vo výnimočných prípadoch. Naopak u pacientov s komplexnou generalizovanou dystóniou (dystónia v kombinácii s inými neurologickými alebo non-neurologickými prejavmi) a vznikom vo veku mladšom ako 21 rokov je diagnostická výťažnosť WES na úrovni 50 %, a je teda vysoko indikovaná. Okrem toho

pri niektorých fenotypoch môže aj pri zdanlivo sporadickom ochorení ísť u veľkej časti pacientov o genetické ochorenie – dobrým príkladom sú už spomínané expanzie v génoch *FGF14* alebo *RFC1* (CANVAS) u pacientov s late-onset ataxiou. Vzdelávanie sa v tejto oblasti alebo referovanie pacientov do špecializovaných centier je preto rozhodujúce pre včasné odhalenie ochorenia. V neposlednom rade je potrebné podotknúť, že v diferenciálnej diagnostike je nevyhnutné prednostne myslieť najmä na vylúčenie liečiteľných ochorení, napr. dopa-responzívnej dystónie, Wilsonovej choroby, Niemannovej-Pickovej choroby typu C a pod.

Nové trendy v genetickej diagnostike hyperkinetických ochorení sa zameriavajú najmä na sofistikovanejšie analytické spracovanie štandardných short-readových WES a WGS sekvenovaní, napr. skríning repeatových expanzií, ktoré je možné najmä pri WGS zachytiť s pomerne vysokou presnosťou (Ibanez, 2022). Druhým výrazným pokrokom, ktorý sa nateraz využíva skôr vo výskume, ale očakávame jeho transfer aj do bežnej klinickej praxe v priebehu najbližších rokov, je long-read sekvenovanie vrátane sekvenovania jednotlivých diagnosticky komplikovaných génov, ale aj long-read WGS, ktoré je citlivejšie najmä pri diagnostike repeatových expan-

zií a ďalších typov mutácií, ktoré je technicky ťažšie zachytiť klasickým short-read WGS. V poslednom rade prichádza diagnostický posun aj s využitím dodatočných multiomics analýz (epigenóm, transkriptóm, proteóm), ktoré dokážu funkčne overiť patogenicitu genetických variantov nejasného významu, príkladom je analýza epigenetického/metyláčného vzorca u nositeľov mutácie KMT2B s dystóniou (Mirza-Schreiber, 2022). Tieto sofistikované prístupy zvyšujú pravdepodobnosť genetickej diagnostiky pacientov a dávajú do budúcnosti prísľub efektívnejšieho personalizovaného prístupu k ich manažmentu.

LITERATÚRA

1. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2020 Feb;19(2):170-178. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30287-X. Epub 2019 Sep 11.
2. Borsche M, Pereira SL, Klein C, Grünewald A. Mitochondria and Parkinson's disease: Clinical, molecular, and translational aspects. *J. Parkinsons. Dis.* 2021;11:45-60.
3. Day JO, Mullin S. The genetics of Parkinson's disease and implications for clinical practice. *Genes (Basel).* 2021;12:1006.
4. den Heijer JM, Kruithof AN, Moerland M, et al. A phase 1B trial in GBA1-associated Parkinson's disease of BIA-28-6156, a glucocerebrosidase activator. *Mov. Disord.* 2023;38:1197-1208.
5. Deng X, Yuan L, Jankovic J, Deng H. The role of the PLA2G6 gene in neurodegenerative diseases. *Ageing Res. Rev.* 2023;89:101957.
6. Dzinovic I, Boesch S, Škorvánek M, et al. Genetic overlap between dystonia and other neurologic disorders: A study of 1,100 exomes. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;102:1-6.
7. Gustavsson EK, Follett J, Trinh J, et al. RAB32 Ser71Arg in autosomal dominant Parkinson's disease: linkage, association, and functional analyses. *Lancet Neurol.* 2024;23:603-614.
8. Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. Genetics in Parkinson disease: Mendelian vs. non-Mendelian inheritance. *Journal of neurochemistry.* 2016;139:59-74.
9. Hertz E, Chen Y, Sindransky E. Gaucher disease provides a unique window into Parkinson disease pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2024;20:526-540.
10. Ibañez K, Polki J, et al. Whole genome sequencing for the diagnosis of neurological repeat expansion disorders in the UK: a retrospective diagnostic accuracy and prospective clinical validation study. *Lancet Neurol.* 2022;21(3):234-245.
11. Klein C, Hattori N, Marras C. MDSGene: Closing data gaps in genotype-phenotype correlations of monogenic Parkinson's disease. *J. Parkinsons. Dis.* 2018;8:S25-S30.
12. Kurian MA, Abela L. DNAJC6 Parkinson Disease. Seattle: University of Washington; 2021.
13. Lesage S, Mangone G, Tesson Ch, et al. Clinical variability of SYNJ1-associated early-onset parkinsonism. *Front. Neurol.* 2021;25:12:648457. doi: 10.3389/fneur.2021.648457. eCollection 2021.
14. Lorenzo-Betancor O. Novel compound heterozygous FBXO7 mutations in a family with early onset Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2020;80:142-147.
15. Magrinelli F, Tesson CH, et al. PSMF1 variants cause a phenotypic spectrum from early-onset Parkinson's disease to perinatal lethality by disrupting mitochondrial pathways. *medRxiv.* 2024. doi:10.1101/2024.06.19.24308302.
16. Maloney KA, Aleadden D, Coelln R, et al. Parkinson's disease: Patients' knowledge, attitudes, and interest in genetic counseling. *J. Genet. Couns.* 2018;27:1200-1209.
17. Menon PJ, Sambin S, Criniere-Boizet B, et al. Genotype-phenotype correlation in PRKN-associated Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2024;10:72.
18. Mirza-Schreiber N, Zech M, Wilson R, et al. Blood DNA methylation provides an accurate biomarker of KMT2B-related dystonia and predicts onset. *Brain.* 2022;145(2):644-654.
19. Nalls MA, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol.* 2019;18:1091-1102.
20. Pal G, Cook L, Schulze J, et al. Genetic testing in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2023;38:1384-1396.
21. Parlar SC, Grenn FP, Kim JJ, Baluwendrat C, Gan-Or Z. Classification of GBA1 variants in Parkinson's disease: The GBA1-PD browser. *Mov. Disord.* 2023;38:489-495.
22. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997;276:2045-2047.
23. Rizig M, Bandres-Cigor S, Makarios MB, et al. Identification of genetic risk loci and causal insights associated with Parkinson's disease in African and African admixed populations: a genome-wide association study. *Lancet Neurol.* 2023;22:1015-1025.
24. Schneider SA, Bird T. Huntington's Disease, Huntington's Disease Look-Alikes, and Benign Hereditary Chorea: What's New? *Mov Disord Clin Pract.* 2016;3(4):342-354.
25. Stamelou M, Quinn NP, Bhatia KP. "Atypical" atypical parkinsonism: new genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, or multiple system atrophy-a diagnostic guide. *Mov. Disord.* 2013;28:1184-1199.
26. Škorvánek M, Kolníková M, et al. Štandardný postup pre skríning zriedkavých geneticky podmienených extrapyramidových ochorení – I. revízia. 2021. Dostupné na: https://www.health.gov.sk/Zdroje/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/Prevencia/032-1_REVIZIA-Standardny-postup-pre-skrining-zriedkavych-geneticky-podmieneny-ochoreni.pdf.
27. Toft M, Ross OA. Copy number variation in Parkinson's disease. *Genome Med.* 2010;2:62.
28. Tolosa E, Vila M, Klein C, Rascol O. LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nat. Rev. Neurol.* 2020;16:97-107.
29. Trinh J, Zeldenrust FMJ, Huang J, et al. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes SNCA, LRRK2, VPS35: MDSGene systematic review. *Mov. Disord.* 2018;33:1857-1870.
30. Zech M, Jech R, Boesch S, et al. Monogenic variants in dystonia: an exome-wide sequencing study. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):908-918.
31. Zech M, Jech R, Boesch S, et al. Scoring Algorithm-Based Genomic Testing in Dystonia: A Prospective Validation Study. *Mov Disord.* 2021;36:1959-1964.
32. Zhu H, Hixson P, Ma W, Sun J. Pharmacology of LRRK2 with type I and II kinase inhibitors revealed by cryo-EM. *Cell Discov.* 2024;10:10.