

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. skrining 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 ma-  
nažmentu.

## LITERATÚRA

- 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.
- 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.
- Day JO, Mullin S. The genetics of Parkinson's disease and implications for clinical practice. *Genes (Basel).* 2021;12:1006.
- 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.
- Deng X, Yuan L, Jankovic J, Deng H. The role of the *PLA2G6* gene in neurodegenerative diseases. *Ageing Res. Rev.* 2023;89:101957.
- 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.
- 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.
- Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. Genetics in Parkinson disease: Mendelian vs. non-Mendelian inheritance. *Journal of neurochemistry.* 2016;139:59-74.
- Hertz E, Chen Y, Sindransky E. Gaucher disease provides a unique window into Parkinson disease pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2024;20:526-540.
- 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.
- Klein C, Hattori N, Marras C. MDSGene: Closing data gaps in genotype-phenotype correlations of monogenic Parkinson's disease. *J. Parkinsons. Dis.* 2018;8:525-530.
- Kurian MA, Abela L. *DNAJC6* Parkinson Disease. Seattle: University of Washington; 2021.
- 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.
- Lorenzo-Betancor O. Novel compound heterozygous *FBXO7* mutations in a family with early onset Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2020;80:142-147.
- 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.
- 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.
- Menon PJ, Sambin S, Criniere-Boizet B, et al. Genotype-phenotype correlation in *PRKN*-associated Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2024;10:72.
- 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.
- 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.
- Pal G, Cook L, Schulze J, et al. Genetic testing in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2023;38:1384-1396.
- Parlar SC, Grenn FP, Kim JJ, Baluwendraat C, Gan-Or Z. Classification of *GBA1* variants in Parkinson's disease: The *GBA1*-PD browser. *Mov. Disord.* 2023;38:489-495.
- 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.
- Rizig M, Bandres-Cigor S, Makariou 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.
- 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.
- 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.
- Škorvánek M, Kolníková M, et al. Štandardný postup pre skrining zriedkavých geneticky podmienených extrapyramidových ochorení – I. revízia. 2021. Dostupné na: [https://www.health.gov.sk/Zdroje/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/Prevenicia/032-1\\_REVIZIA-Standardny-postup-pre-skrining-zriedkavych-geneticky-podmienenychochoreni.pdf](https://www.health.gov.sk/Zdroje/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/Prevenicia/032-1_REVIZIA-Standardny-postup-pre-skrining-zriedkavych-geneticky-podmienenychochoreni.pdf).
- Toft M, Ross OA. Copy number variation in Parkinson's disease. *Genome Med.* 2010;2:62.
- Tolosa E, Vila M, Klein C, Rascol O. *LRRK2* in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nat. Rev. Neurol.* 2020;16:97-107.
- 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.
- Zech M, Jech R, Boesch S, et al. Monogenic variants in dystonia: an exome-wide sequencing study. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):908-918.
- 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.
- 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.