

OBSAH

Predhovor k prvému vydaniu	13
Predhovor k druhému vydaniu	15
Predhovor k tretiemu vydaniu	17
Foreword by V. A. McKusick	19
Predhovor k štvrtému vydaniu	21
 VŠEOBECNÁ ČASŤ	
I	ZÁKLADNÉ POZNATKY
I-1	Genetika na prahu 21. storočia
I-1.1	Human Genome Project (HGP)
I-1.2	Proteóm – proteomika
I-2	DNA, genetický kód, nukleárny a mitochondriálny genóm
I-2.1	DNA – poslanie, štruktúra, replikácia a hybridizácia
I-2.2	Genetický kód
I-2.2.1	Transkripcia – prepis
I-2.2.2	Translácia – preklad
I-2.3	Sekrécia bielkovín a ich transport do cieľových miest
I-2.4	Organizácia ľudského nukleárneho a mitochondriálneho genómu
I-2.4.1	Nukleárny genóm a chromozómy
I-2.4.2	Gény
I-2.4.2.1	Lokus, gén, alela, genotyp a fenotyp
I-2.4.2.2	Funkčná rozmanitosť génov
I-2.4.2.3	Väzba génov, crossing-over a rekombinácia génov
I-2.4.2.4	Génové rodiny
I-2.4.3	Typy sekvencií v ľudskej DNA
I-2.4.4	Nekódujúca DNA
I-3	Základné poznatky o genetických patologických stavoch
I-3.1	Terminológia patologických stavov z genetického hľadiska
I-3.2	Význam a výskyt genetických patologických stavov
I-3.3	Triedenie genetických patologických stavov
I-3.4	Mutácie
I-3.4.1	Úvodné poznámky
I-3.4.2	Triedenie mutácií z kauzálneho hľadiska
I-3.4.3	Základné triedenie mutácií z molekulárneho hľadiska
I-3.4.4	Nomenklatúra mutácií
I-3.4.5	Oprava mutantnej DNA
I-3.4.6	Apoptóza
II	DIAGNOSTIKA GENETICKÝCH PATOLOGICKÝCH STAVOV
II-1	Osobitosti klinického vyšetrenia genetických pacientov
II-1.1	Osobná a rodinná anamnéza
II-1.2	Diagnostika na úrovni klinického vyšetrenia
II-1.2.1	Malé anomálie
II-1.2.2	Veľké anomálie
II-1.2.2.1	Malformácie
II-1.2.2.2	Dysplázie
II-1.2.2.3	Dedičné poruchy metabolizmu ako príčina dysmorfofenézy
II-1.2.2.4	Deformácie
II-1.2.2.5	Dysrupcie
II-1.2.3	Familiárne vývinové varianty

II-1.3	Diagnostika na úrovni formálnej genézy: syndróm, sekvencia, asociácia	60
II-1.4	Diagnostika na úrovni kauzálnej genézy	64
II-2	Genetické konzultácie	65
II-2.1	Retrospektívne a prospektívne genetické konzultácie	65
II-2.2	Genetická prognóza	65
III	VYŠETROVACIE METÓDY V KLINICKEJ GENETIKE	67
III-1	Genealogická analýza	67
III-2	Cytogenetické vyšetrenie	68
III-2.1	Vyšetrenie chromatinu X a Y	68
III-2.2	Chromozómová analýza - karyotyp	70
III-2.2.1	Konvenčná metóda	70
III-2.2.2	Autorádiografia	73
III-2.2.3	Prúžkovacie metódy	73
III-2.2.3.1	Fluorescenčné metódy	73
III-2.2.3.2	Ďalšie prúžkovacie metódy	73
III-2.2.3.3	Techniky s vysokou rozlišovaciu schopnosťou (HRT)	75
III-2.3	Prietoková cytometria (prietokové triedenie)	75
III-2.4	Molekulárna cytogenetika	78
III-2.4.1	ISH, FISH, farbenie chromozómov	78
III-2.4.2	Mikrodisekcia chromozómov	85
III-2.5	Ultraštruktúrna cytogenetika	85
III-3	Biochemické vyšetrenie	86
III-3.1	Vyšetrovacie metódy	86
III-3.2	Podозrenie na dedičnú metabolickú poruchu a indikácie na biochemické vyšetrenie ..	87
III-4	Imunologické vyšetrenie	89
III-5	Antropologické vyšetrenie	89
III-6	Molekulárna analýza DNA	90
III-6.1	Molekulárne klonovanie, reštrikčné fragmenty, rekombinantná DNA, DNA-diagnostika	90
III-6.2	Podstata Southernovej hybridizácie	92
III-6.2.1	Priama diagnostika DNA	93
III-6.2.2	Nepriama diagnostika DNA	94
III-6.2.2.1	Väzba s polymorfizmom typu RFLP	94
III-6.2.2.2	Väzba s polymorfizmom typu VNTR	96
III-6.2.2.3	Väzba s markermi so známou sekvenciou DNA	97
III-6.3	Polymerázová refazová reakcia	98
III-6.3.1	Podstata PCR	99
III-6.3.2	Detekcia mutácií pomocou PCR	101
III-6.3.3	Výhody a nevýhody PCR	102
III-6.3.4	Niektoré možnosti využitia PCR	102
III-6.4	Metódy na skríning mutácií	105
III-6.5	Identifikácia patologických génov	105
III-7	Vyšetrovacie metódy v genotoxikológii	106
III-7.1	Cytogenetická analýza periférnych lymfocytov	106
III-7.2	Kometový test	107
III-7.3	Amesova metóda	107

ŠPECIÁLNA ČASŤ

IV	GENETICKÉ PATOLOGICKÉ STAVY	111
IV-1	Monogénové choroby	112
IV-1.1	Patologické stavy s mendelským (tradičným) typom dedičnosti	112
IV-1.1.1	Mapovanie a sekvenovanie patologických génov	124
IV-1.1.2	Stručný prehľad niektorých molekulárnogenetických poznatkov dôležitých pre prax v klinickej genetike	134
IV-1.2	Patologické stavy s nemendelským (netradičným) typom dedičnosti	137
IV-1.2.1	Maternálny typ dedičnosti	138
IV-1.2.2	Mozaicizmus	138
IV-1.2.2.1	Somatický mozaicizmus	138
IV-1.2.2.2	Gonádový mozaicizmus	138
IV-1.2.3	Nestabilné opakovanie trinukleotidov	139
IV-1.2.3.1	Syndróm fragilného chromozómu X typu A (syndróm FRAXA)	139

IV-1.2.4	Genómový (génový) imprinting	143
IV-1.2.5	Uniparentálna dizómia	145
IV-1.3	Klasifikácia monogénových chorôb na podklade charakteru génového produktu	145
IV-1.3.1	Enzymopatie	146
IV-1.3.1.1	Enzymopatie Garrodovho typu	146
IV-1.3.1.2	Atypické reakcie na lieky a na činitele vonkajšieho prostredia	154
IV-1.3.1.3	Vitamín-dependentné enzymopatie	158
IV-1.3.1.4	Lyozómové enzymopatie	161
IV-1.3.1.5	Peroxisómové enzymopatie	166
IV-1.3.1.6	OXPPOS-enzymopatie	170
IV-1.3.2	Poruchy génového produktu so špecifickou funkciou	170
IV-1.3.2.1	Dedičné poruchy hemoglobínu	170
IV-1.3.2.1.1	Štruktúrne hemoglobínové varianty	172
IV-1.3.2.1.2	Talasémie	173
IV-1.3.2.1.3	Hereditárne pretrvávajúce fetálneho hemoglobínu (HPFH)	176
IV-1.3.2.2	Dedičné poruchy hemostázy	176
IV-1.3.2.2.1	Hemofílie	176
IV-1.3.2.2.2	Dedičné trombofílie	177
IV-1.3.2.3	Primárne imunodeficitné choroby	180
IV-1.3.2.3.1	Úvodné poznámky	180
IV-1.3.2.3.2	Prehľad primárnych imunodeficitných stavov	180
IV-1.3.2.3.3	Prenatálna diagnostika, detekcia bezpríznakových nositeľov a terapia	186
IV-1.3.2.4	Alergie (M. Buc)	187
IV-1.3.2.4.1	Anafylaxia	187
IV-1.3.2.4.2	Atopia	188
IV-1.3.2.4.3	Ličba alergií	198
IV-1.3.2.5	Poruchy hormónov polypeptidového charakteru	199
IV-1.3.2.6	Poruchy bielkovín morfológicko-štruktúrneho charakteru	203
IV-1.3.2.6.1	Dedičné poruchy spojivového tkaniva	205
IV-1.3.2.7	Poruchy niektorých ďalších vybraných génových produktov so špecifickou funkciou ..	211
IV-1.3.2.7.1	Defekty iónových kanálov	211
IV-1.3.2.7.2	Porucha dystrofínu pri Duchenneovej a Beckerovej svalovej dystrofii	215
IV-1.3.3	Infekčné glykoproteíny – príónové choroby	215
IV-2	Chromozómové aberácie a varianty	218
IV-2.1	Charakteristika a mechanizmus vzniku chromozómových aberácií	218
IV-2.2	Parížska nomenklatura chromozómových aberácií	224
IV-2.3	Výskyt chromozómových aberácií a variantov	225
IV-2.4	Klinické a cytogenetické nálezy pri najdôležitejších chromozómových aberáciách	226
IV-2.4.1	Numerické chromozómové aberácie	226
IV-2.4.1.1	Autozómy	226
IV-2.4.1.1.1	Trizómia 21 (Downov syndróm)	227
IV-2.4.1.1.2	Trizómia 13 (Patauov syndróm)	230
IV-2.4.1.1.3	Trizómia 18 (Edwardsov syndróm)	231
IV-2.4.1.1.4	Trizómia 22	231
IV-2.4.1.2	Gonozómy	232
IV-2.4.1.2.1	Turnerov syndróm (monozómia X)	232
IV-2.4.1.2.2	Klinefelterov syndróm	236
IV-2.4.1.2.3	Trizómia X (XXX-syndróm)	238
IV-2.4.1.2.4	XYY-syndróm	238
IV-2.4.1.2.5	Primárne syndrómy s výskytom opačného pohlavia	238
IV-2.4.2	Štruktúrne chromozómové aberácie	241
IV-2.4.2.1	Štruktúrne aberácie autozómov	241
IV-2.4.2.1.1	Parciálna monozómia 5p ⁻ („cri du chat“ syndróm)	242
IV-2.4.2.1.2	Parciálna monozómia 4p ⁻ (Wolfov syndróm)	243
IV-2.4.2.2	Štruktúrne aberácie gonozómov	243
IV-2.4.3	Kongenitálne komplexné prestavby chromozómov	243
IV-2.4.4	Syndrómy s defektným reparačným mechanizmom DNA (syndrómy spontánnej instability chromozómov)	243
IV-2.4.4.1	Xeroderma pigmentosum	244
IV-2.4.4.2	Syndróm Fanconiho anémie	246
IV-2.4.4.3	Ataxia teleangiectasia (syndróm Louis-Barovej)	247
IV-2.4.4.4	Bloomov syndróm	249
IV-2.4.4.5	Cockayneov syndróm	249

IV-2.4.5	Syndrómy génov naliehajúcich na seba – mikrodelečné syndrómy	249
IV-2.4.6	Mendelská cytogenetika	250
IV-2.4.7	Chromozómové aberácie a potraty	252
IV-3	Patologické stavy s multifaktoriálnym (komplexným) typom dedičnosti	254
IV-3.1	Patologické stavy kvantitatívneho charakteru	255
IV-3.2	Patologické stavy kvalitatívneho charakteru (s prahom)	256
IV-3.2.1	Diabetes mellitus (E. Martinka)	257
IV-3.2.1.1	Genetika diabetes mellitus	261
IV-3.2.2	Ateroskleróza (R. Pullmann)	274
IV-3.2.2.1	Patogenéza aterosklerózy	274
IV-3.2.2.2	Dedičné poruchy metabolizmu lipoproteínov	288
IV-3.2.2.3	Ateroskleróza u detí a mladistvých	293
IV-4	Genetické poruchy somatických buniek	295
IV-4.1	Mutácie somatických buniek ako príčina starnutia	295
IV-4.2	Vrodené vývinové chyby podmienené mutáciami somatických buniek	298
IV-4.3	Mutácie somatických buniek pri autoimunitných chorobách	298
IV-4.4	Mutácie somatických buniek pri rakovinových procesoch	299
IV-4.4.1	Úvodné poznámky	299
IV-4.4.2	Protoonkogény – onkogény	301
IV-4.4.2.1	Cytogenetické nálezy ako podklad pre detekciu a výskum onkogénov	304
IV-4.4.3	Tumor-supresorové gény	307
IV-4.4.4	Mutator-gény	311
IV-4.4.5	Metastatický proces	314
IV-4.4.6	Úloha exogénnych karcinogénov pri patogenéze rakovinových procesov	314
IV-4.4.7	Odhad prognózy, monitorovanie liečby, detekcia minimálnej reziduálnej choroby, druhotný výskyt primárnych malígnych nádorov	314
IV-5	Mitochondriálne genetické choroby	318
IV-5.1	Úvodné poznámky	318
IV-5.2	Mitochondriálne choroby	320
IV-5.2.1	Klinické prejavy	320
IV-5.2.2	Vyšetrovacie postupy	321
IV-5.2.3	Klasifikácia mitochondriálnych chorôb	323
IV-5.2.4	Genetické konzultácie a liečba	327
V	PREVENCIA GENETICKÝCH PATOLOGICKÝCH STAVOV	329
V-1	Primárna prevencia	329
V-1.1	Plánované rodičovstvo	329
V-1.2	Reprodukcia v optimálnom veku	330
V-1.3	Prevencia mutácií	330
V-1.4	Predkoncepčná starostlivosť	330
V-1.5	Praktická realizácia primárnej prevencie	331
V-2	Sekundárna prevencia	331
V-2.1	Postzygotická prenatálna prevencia	331
V-2.2	Postnatálna prevencia	332
V-2.2.1	Predsypomatický skrining dedičných ochorení	332
V-3	Organizácia prevencie genetických patologických stavov	333
VI	PRENATÁLNA GENETICKÁ DIAGNOSTIKA (PGD)	334
VI-1	Indikácie na PGD	334
VI-2	Metódy PGD a vyšetrovaný materiál	334
VI-2.1	Štandardná amniocentéza	335
VI-2.2	Včasná amniocentéza	335
VI-2.3	Biopsia choriónových kĺvkov (CVS)	335
VI-2.4	Vyšetrenie krvi a tkanív plodu	337
VI-2.5	Vizuálne vyšetrenie plodu	337
VI-2.5.1	Ultrasonografia (USG)	337
VI-2.5.2	Embryoskopia a fetoskopia	338
VI-2.6	Célocentéza	339
VI-2.7	Predimplantačná diagnostika	339
VI-2.8	Trojstupňová ultrasonografia a vyšetrenie periférnej krvi gravidnej ženy	340
VI-2.8.1	Biochemické markery	340
VI-2.8.2	Fetálne bunky	340

VII	SÚČASNÉ A PERSPEKTÍVNE MOŽNOSTI LIEČBY GENETICKY PODMIENENÝCH PATOLOGICKÝCH STAVOV	342
VII-1	Špecifická liečba	342
VII-1.1	Eliminačná diéta	342
VII-1.2	Ďalšie spôsoby liečby	346
VII-2	Transplantácia orgánov	347
VII-3	Produkcia biologicky aktívnych látok dôležitých z terapeutického hľadiska	350
VII-4	Fetálna terapia	352
VII-4.1	Konzervatívny spôsob	352
VII-4.2	Invazívny spôsob	352
VII-5	Génová terapia somatických buniek	353
VII-5.1	Realizácia génovej terapie	353
VII-5.2	Dedičné choroby	355
VII-5.3	Maligné procesy	356
VIII	KLONOVANIE CICAVCOV	358
IX	NIEKTORÉ ETICKÉ PROBLÉMY V KLINICKEJ GENETIKE	363
	Slovník použitých genetických termínov	367
	Prehľad laboratórnych metód a pracovísk DMP v ČR a SR	378
	Literatúra	406
	Zoznam obrázkov	426
	Zoznam tabuliek	429
	Register	432