

OBSAH

PREDHOVOR	3
1. ZÁKLADNÉ POZNATKY O GENETICKÝCH PATOLOGICKÝCH STAVOCH	5
1.1 Význam a výskyt genetických patologických stavov	6
1.2 Triedenie genetických patologických stavov	6
2. MONOGÉNOVÉ OCHORENIA	7
2.1 Patologické stavy s autozómovo dominantným typom dedičnosti	7
2.2 Patologické stavy s autozómovo recesívnym typom dedičnosti	7
2.3 Na chromozóm X viazaný recesívny typ dedičnosti	13
2.4 Na chromozóm X viazaný dominantný typ dedičnosti	17
2.5 Syndróm mentálnej retardácie s fragilným chromozómom X (FX)	18
2.6 Podstata monogénových ochorení	19
2.6.1 Patologický gén - lokalizácia a štruktúra	19
2.6.2 Produkt patologického génu - základný charakter defektu na úrovni polypeptidu	27
2.6.2.1 Defekty enzýmov (enzymopatie)	27
2.6.2.1.1 Vrodené omyly metabolizmu v Garrodovom poňatí	27
2.6.2.1.2 Atypické reakcie na lieky	31
2.6.2.1.3 Atypické reakcie na činitele vonkajšieho prostredia	34
2.6.2.1.4 Vitamínovo-dependentné vrodené metabolické poruchy	35
2.6.2.1.5 Lyzozómové ochorenia	36
2.6.2.1.6 Peroxizómové ochorenia	39
2.6.2.2 Poruchy bielkovín so špecifickou funkciou	41
2.6.2.3 Poruchy bielkovín štrukturálneho charakteru	41
2.6.2.4 Ostatné klinickogenetické jednotky rozličného charakteru	46
3. CHROMOZÓMOVÉ ABERÁCIE A VARIANTY	48
3.1 Charakteristika a mechanizmus vzniku chromozómových aberácií	48
3.2 Parížska nomenklatúra chromozómových aberácií	54
3.3 Výskyt chromozómových aberácií a variantov	56
3.4 Klinické a cytogenetické nálezy pri najdôležitejších chromozómových aberáciách	58
3.4.1 Numerické chromozómové aberácie	58
3.4.1.1 Autozómy	58
3.4.1.1.1 Trizómia 21 (Downov syndróm)	58
3.4.1.1.2 Trizómia 13 (Patauov syndróm)	61
3.4.1.1.3 Trizómia 18 (Edwardsov syndróm)	62
3.4.1.1.4 Trizómia 22	64
3.4.1.2 Gonozómy	64
3.4.1.2.1 Turnerov syndróm (monozómia X)	64
3.4.1.2.2 Klinefelterov syndróm	68
3.4.1.2.3 Trizómia X	70
3.4.1.2.4 XYY-syndróm	70
3.4.1.2.5 XX-muži	70
3.4.1.2.6 Hermaphroditismus verus	70
3.4.1.2.7 XY-ženy	71

3.4.2	Štruktúrálné chromozómové aberácie	72
3.4.2.1	Štruktúrálné aberácie autozómov	72
3.4.2.1.1	Parciálna monozómia 5p	72
3.4.2.1.2	Parciálna monozómia 4p (Wolfov syndróm)	73
3.4.2.2	Štruktúrálné aberácie gonozómov	73
3.4.3	Kongenitálne komplexné prestavby chromozómov	73
3.4.4	Syndrómy s defektným reparačným mechanizmom DNA	74
3.4.4.1	Xeroderma pigmentosum	74
3.4.4.2	Syndróm Fanconiho anémie	75
3.4.4.3	Ataxia teleangiectasia	75
3.4.4.4	Bloomov syndróm	76
3.4.4.5	Cockayneov syndróm	76
3.4.5	Syndrómy na seba naliehajúcich génov	77
4.	PATOLOGICKÉ STAVY S MULTIFAKTORIÁLNYM TYPOM DEDIČNOSTI	79
4.1	Kvantitatívneho charakteru	80
4.2	Kvalitatívneho charakteru (s prahom)	80
4.2.1	Diabetes mellitus	82
4.2.2	Ateroskleróza	84
5.	GENETICKÉ PORUCHY SOMATICKÝCH BUNIEK	88
5.1	Mutácie somatických buniek ako príčina starnutia	88
5.2	Vrodené vývinové chyby podmienené mutáciami somatických buniek	89
5.3	Mutácie somatických buniek pri rakovinových procesoch	89
6.	MITOCHONDRIÁLNE GENETICKÉ OCHORENIA	97
6.1	Leberova hereditárna neuropatia optiku	98
6.2	Mitochondriálne myopatie	98
7.	DIAGNOSTIKA GENETICKY PODMIENENÝCH PATOLOGICKÝCH STAVOV	100
7.1	Zvláštnosti vyšetrenia genetických pacientov	100
7.1.1	Diagnostika na úrovni klinického vyšetrenia	100
7.1.1.1	Malé anomálie	101
7.1.1.2	Anomálie veľkého rázu	102
7.1.1.2.1	Malformácie	102
7.1.1.2.2	Dysplázie	102
7.1.1.2.3	Dedičné poruchy metabolizmu	103
7.1.1.2.4	Deformity	103
7.1.1.3	Familiárne vývojové varianty	103
7.1.2	Diagnostika na úrovni formálnej genézy	104
7.1.3	Diagnostika na úrovni kauzálnej genézy	105
7.2	Diagnostické metódy lekárskej genetiky	107
7.2.1	Genealogická analýza	108
7.2.2	Cytogenetické vyšetrenie	109
7.2.2.1	Chromozómová analýza	109
7.2.2.1.1	Konvenčná metóda	109
7.2.2.1.2	Autorádiografia	112
7.2.2.1.3	Prúžkovacie metódy	113
7.2.2.1.4	Techniky s vysokou rozlišovacou schopnosťou	114
7.2.2.1.5	Prietoková cytometria	116
7.2.2.1.6	Hybridizácia in situ	116
7.2.2.1.7	Ultraštruktúrová cytogenetika	116
7.2.2.2	Vyšetrenie X-chromatínu a Y-chromatínu	117
7.2.3	Biochemické vyšetrenie	119
7.2.3.1	Vyšetrovacie metódy	120
7.2.3.2	Podozrenie na dedičnú metabolickú poruchu a indikácie k biochemickému vyšetreniu	121
7.2.4	Imunologické vyšetrenie	122
7.2.5	Antropogenetické vyšetrenie	122
7.2.6	Molekulárna analýza DNA	122
7.2.6.1	Priama diagnostika DNA	125
7.2.6.2	Nepriama diagnostika DNA	125
7.2.6.3	Reverzná genetika	126
7.2.6.4	Polymerázová reťazová reakcia	126

7.2.7 Prenatálna genetická diagnostika	127
7.2.7.1 Indikácie	127
7.2.7.2 Spôsoby vyšetrenia	127
8. PREVENCIA GENETICKÝCH PATOLOGICKÝCH STAVOV	130
8.1 Primárna prevencia	130
8.1.1 Plánované rodičovstvo	131
8.1.2 Reprodukcia v optimálnom veku	131
8.1.3 Prevencia mutácií	131
8.1.3.1 Spontánne mutácie	132
8.1.3.2 Indukované mutácie	132
8.1.3.2.1 Mutagény fyzikálneho rázu	132
8.1.3.2.2 Mutagény chemického rázu	133
8.1.4 Predkoncepčná starostlivosť	134
8.1.5 Genetické konzultácie	135
8.1.5.1 Retrospektívne a prospektívne konzultácie	135
8.1.5.2 Genetická prognóza	135
8.1.5.3 Praktická realizácia primárnej prevencie	136
8.2 Sekundárna prevencia	136
8.2.1 Postzygotická prenatálna prevencia	137
8.2.2 Postnatálna prevencia	137
8.2.2.1 Predsymptomatický skríning dedičných ochorení	137
8.2.2.2 Špecifická liečba genetických patologických stavov	138
8.2.2.3 Fetálna terapia	140
8.2.2.4 Génová terapia	140
8.3 Etické aspekty prevencie genetických patologických stavov	142