

OBSAH

Predhovor k 1. vydaniu	13
Predhovor k 2. vydaniu	15
Predhovor k 3. vydaniu	17
Foreword by V. A. McKusick	19

VŠEOBECNÁ ČASŤ

I	ZÁKLADNÉ POZNATKY	23
I-1	Genetika na prahu 21. storočia	23
I-2	DNA, genetický kód, nukleárny a mitochondriálny genóm	25
I-2.1	DNA – poslanie, štruktúra, replikácia a hybridizácia	25
I-2.2	Genetický kód	26
I-2.2.1	Transkripcia – prepis	27
I-2.2.2	Translácia – preklad	29
I-2.3	Sekrécia bielkovín a ich transport do cieľových miest	30
I-2.4	Organizácia ľudského nukleárneho a mitochondriálneho genómu	31
I-2.4.1	Nukleárny genóm a chromozómy	32
I-2.4.2	Gény	33
I-2.4.2.1	Lokus, gén, alela, genotyp a fenotyp	34
I-2.4.2.2	Funkčná rozmanitosť génov	35
I-2.4.2.3	Väzba génov, crossing-over a rekombinácia génov	35
I-2.4.2.4	Génové rodiny	35
I-2.4.3	Typy sekvencií v ľudskej DNA	36
I-2.4.4	Nekódujúca DNA	36
I-3	Základné poznatky o genetických patologických stavoch	37
I-3.1	Terminológia patologických stavov z genetického hľadiska	37
I-3.2	Význam a výskyt genetických patologických stavov	38
I-3.3	Triedenie genetických patologických stavov	39
I-3.4	Mutácie	39
I-3.4.1	Úvodné poznámky	39
I-3.4.2	Triedenie mutácií z kauzálneho hľadiska	39
I-3.4.2.1	Spontánne mutácie	40
I-3.4.2.2	Indukované mutácie	40
I-3.4.2.2.1	Mutagény vytvárané vo vnútrobunkovom prostredí	41
I-3.4.2.2.2	Mutagény v životnom prostredí	41
	Fyzikálneho charakteru	41
	Chemického charakteru	43
	Biologického charakteru	43
I-3.4.3	Základné triedenie mutácií z molekulárneho hľadiska	44
I-3.4.4	Nomenklatúra mutácií	44
I-3.4.5	Oprava mutantnej DNA	45
I-3.4.6	Apoptóza	46
II	DIAGNOSTIKA GENETICKÝCH PATOLOGICKÝCH STAVOV	48
II-1	Osobitosti klinického vyšetrenia genetických pacientov	48
II-1.1	Osobná a rodinná anamnéza	48

II-1.2	Diagnostika na úrovni klinického vyšetrenia	49
II-1.2.1	Malé anomálie	49
II-1.2.2	Veľké anomálie	51
II-1.2.2.1	Malformácie	51
II-1.2.2.2	Dysplázie	51
II-1.2.2.3	Dedičné poruchy metabolizmu ako príčina dysmorfogenézy	52
II-1.2.2.4	Deformácie	52
II-1.2.2.5	Dysrupcie	54
II-1.2.3	Familiárne vývojové varianty	54
II-1.3	Diagnostika na úrovni formálnej genézy: syndróm, sekvencia, asociácia	59
II-1.4	Diagnostika na úrovni kauzálnej genézy	59
II-2	Genetické konzultácie	59
II-2.1	Retrospektívne a prospektívne genetické konzultácie	59
II-2.2	Genetická prognóza	59

III	VYŠETROVACIE METÓDY V KLINICKEJ GENETIKE	61
III-1	Genealogická analýza	61
III-2	Cytogenetické vyšetrenie	62
III-2.1	Vyšetrenie chromatinu X a Y	62
III-2.2	Chromozómová analýza – karyotyp	64
III-2.2.1	Konvenčná metóda	64
III-2.2.2	Autorádiografia	67
III-2.2.3	Prúžkovacie metódy	67
III-2.2.3.1	Fluorescenčné metódy	67
III-2.2.3.2	Ďalšie prúžkovacie metódy	68
III-2.2.3.3	Techniky s vysokou rozlišovaciu schopnosťou (HRT)	69
III-2.3	Prietoková cytometria (prietokové triedenie)	69
III-2.4	Molekulárna cytogenetika	72
III-2.4.1	ISH, FISH, farbenie chromozómov	72
III-2.4.2	Mikrodisekcia chromozómov	79
III-2.5	Ultraštruktúrna cytogenetika	79
III-3	Biochemické vyšetrenie	79
III-3.1	Vyšetrovacie metódy	80
III-3.2	Podозrenie na dedičnú metabolickú poruchu a indikácie na biochemické vyšetrenie ..	82
III-4	Imunologické vyšetrenie	83
III-5	Antropologické vyšetrenie	83
III-6	Molekulárna analýza DNA	84
III-6.1	Molekulárne klonovanie, reštrikčné fragmenty, rekombinantná DNA, DNA-diagnostika	84
III-6.2	Podstata Southernovej hybridizácie	86
III-6.2.1	Priama diagnostika DNA	87
III-6.2.2	Nepriama diagnostika DNA	89
III-6.2.2.1	Väzba s polymorfizmom typu RFLP	89
III-6.2.2.2	Väzba s polymorfizmom typu VNTR	91
III-6.2.2.3	Väzba s markerom so známou sekvenciou DNA	91
III-6.3	Polymerázová reťazová reakcia	93
III-6.3.1	Podstata PCR	93
III-6.3.2	Detekcia mutácií pomocou PCR	95
III-6.3.3	Výhody a nevýhody PCR	96
III-6.3.4	Niektoré možnosti využitia PCR	96
III-6.4	Metódy na skrining mutácií	99
III-6.5	Identifikácia patologických génov	100
III-7	Vyšetrovacie metódy v genotoxikológii	101
III-7.1	Cytogenetická analýza periférnych lymfocytov	101
III-7.2	Kométový test	101
III-7.3	Amesova metóda	101

ŠPECIÁLNA ČASŤ

IV	GENETICKÉ PATOLOGICKÉ STAVY	105
IV-1	Monogénové choroby	106
IV-1.1	Patologické stavy s mendelským (tradičným) typom dedičnosti	106
	Autozómovo dominantný typ dedičnosti	107

	Autozómovo recesívny typ dedičnosti	112
	Dedičnosť viazaná na chromozóm X recesívneho typu	112
	Dedičnosť viazaná na chromozóm X dominantného typu	115
	Dedičnosť viazaná na chromozóm Y	118
IV-1.1.1	Mapovanie a sekvenovanie patologických génov	119
IV-1.1.2	Stručný prehľad niektorých molekulárnogenetických poznatkov dôležitých pre prax v klinickej genetike	128
IV-1.2	Patologické stavy s nemendelským (netradičným) typom dedičnosti	132
IV-1.2.1	Maternálny typ dedičnosti	132
IV-1.2.2	Mozaicizmus	133
IV-1.2.2.1	Somatický mozaicizmus	133
IV-1.2.2.2	Gonádový mozaicizmus	133
IV-1.2.3	Nestabilné opakovanie trinukleotidov	134
IV-1.2.3.1	Syndróm fragilného chromozómu X typu A (syndróm FRAXA)	138
IV-1.2.4	Genómový (génový) imprinting	140
IV-1.2.5	Uniparentálna dizómia	140
IV-1.3	Klasifikácia monogénových chorôb na podklade charakteru defektného génového produktu	140
IV-1.3.1	Enzymopatie	140
IV-1.3.1.1	Enzymopatie Garrodovho typu	149
IV-1.3.1.2	Atypické reakcie na lieky a na činitele vonkajšieho prostredia	153
IV-1.3.1.3	Vitamín-dependentné enzymopatie	156
IV-1.3.1.4	Lysozómové enzymopatie	161
IV-1.3.1.5	Peroxisómové enzymopatie	165
IV-1.3.1.6	OXPHOS-enzymopatie	165
IV-1.3.2	Poruchy génového produktu so špecifickou funkciou	166
IV-1.3.2.1	Dedičné poruchy hemoglobínu	167
IV-1.3.2.1.1	Štruktúrne hemoglobínové varianty	169
IV-1.3.2.1.2	Talasémie	171
IV-1.3.2.1.3	Hereditárne pretrvávanie fetálneho hemoglobínu	171
IV-1.3.2.2	Dedičné poruchy hemostázy	172
IV-1.3.2.2.1	Hemofílie	172
IV-1.3.2.3	Dedičné trombofílie	175
IV-1.3.2.3	Primárne imunodeficitné choroby	175
IV-1.3.2.3.1	Úvodné poznámky	176
IV-1.3.2.3.2	Prehľad primárnych imunodeficitných stavov	182
IV-1.3.2.3.3	Prenatálna diagnostika, detekcia bezpríznakových nositeľov a terapia	183
IV-1.3.2.4	Poruchy hormónov polypeptidového charakteru	187
IV-1.3.2.5	Poruchy bielkovín morfológicko-štruktúrneho charakteru	188
IV-1.3.2.5.1	Dedičné poruchy spojivového tkaniva	190
	Marfanov syndróm	191
	Osteogenesis imperfecta	192
	Ehlersov-Danlosov syndróm	194
	Fenotypy spojené s mutáciami v lokuse COL2A1	194
IV-1.3.2.6	Poruchy niektorých ďalších vybraných génových produktov so špecifickou funkciou ..	194
IV-1.3.2.6.1	Defekty iónových kanálov	195
	vo svalových vláknach	195
	v neurónoch	197
	Cystická fibróza (CFTR)	198
IV-1.3.2.6.2	Porucha dystrofínu pri Duchenneovej a Beckerovej svalovej dystrofii	199
IV-1.3.3	Infekčné glykoproteíny – priónové choroby	201
IV-2	Chromozómové aberácie a varianty	201
IV-2.1	Charakteristika a mechanizmus vzniku chromozómových aberácií	207
IV-2.2	Parížska nomenklatúra chromozómových aberácií	209
IV-2.3	Výskyt chromozómových aberácií a variantov	210
IV-2.4	Klinické a cytogenetické nálezy pri najdôležitejších chromozómových aberáciách	211
IV-2.4.1	Numerické chromozómové aberácie	211
IV-2.4.1.1	Autozómy	211
IV-2.4.1.1.1	Trizómia 21 (Downov syndróm)	213
IV-2.4.1.1.2	Trizómia 13 (Patauov syndróm)	214
IV-2.4.1.1.3	Trizómia 18 (Edwardsov syndróm)	216
IV-2.4.1.1.4	Trizómia 22	216
IV-2.4.1.2	Gonozómy	216

IV-2.4.1.2.1	Turnerov syndróm (monozómia X)	216
IV-2.4.1.2.2	Klinefelterov syndróm	220
IV-2.4.1.2.3	Trizómia X (XXX-syndróm)	222
IV-2.4.1.2.4	XYY-syndróm	222
IV-2.4.1.2.5	Primárne syndrómy s výskytom opačného pohlavia	222
	XX-muži	222
	XY-ženy	219
IV-2.4.2	Štruktúrne chromozómové aberácie	225
IV-2.4.2.1	Štruktúrne aberácie autozómov	225
IV-2.4.2.1.1	Parciálna monozómia 5p- („cri du chat“ syndróm)	226
IV-2.4.2.1.2	Parciálna monozómia 4p- (Wolfov syndróm)	227
IV-2.4.2.2	Štruktúrne aberácie gonozómov	227
IV-2.4.3	Kongenitálne komplexné prestavby chromozómov	227
IV-2.4.4	Syndrómy s defektným reparačným mechanizmom DNA (syndrómy spontánnej instability chromozómov)	227
IV-2.4.4.1	Xeroderma pigmentosum	228
IV-2.4.4.2	Syndróm Fanconiho anémie	229
IV-2.4.4.3	Ataxia teleangiectasia (syndróm Louis-Barovej)	230
IV-2.4.4.4	Bloomov syndróm	232
IV-2.4.4.5	Cockayneov syndróm	233
IV-2.4.5	Syndrómy génov naliehajúcich na seba – mikrolečné syndrómy	234
IV-2.4.6	Mendelská cytogenetika	235
IV-2.4.7	Chromozómové aberácie a potraty	235
IV-3	Patologické stavy s multifaktoriálnym typom dedičnosti	239
IV-3.1	Patologické stavy kvantitatívneho charakteru	240
IV-3.2	Patologické stavy kvalitatívneho charakteru (s prahom)	240
IV-3.2.1	Diabetes mellitus	242
IV-3.2.1.1	Diabetes mellitus typu 1 (DM 1)	245
IV-3.2.1.1.1	Imunitne sprostredkovaný DM 1	245
IV-3.2.1.1.2	Idiopatický DM 1	250
IV-3.2.1.2	Diabetes mellitus typu 2 (DM 2)	250
IV-3.2.1.3	Iné špecifické typy diabetu	251
IV-3.2.1.4	Gestačný diabetes mellitus	252
IV-3.2.2	Ateroskleróza	253
IV-3.2.2.1	Patogenéza aterosklerózy a rizikové faktory	253
IV-3.2.2.2	Dedičné poruchy metabolizmu lipoproteínov	259
IV-3.2.2.3	Ateroskleróza u detí a mladistvých	263
IV-4	Genetické poruchy somatických buniek	265
IV-4.1	Mutácie somatických buniek ako príčina starnutia	265
IV-4.2	Vrodené vývojové chyby podmienené mutáciami somatických buniek	266
IV-4.3	Mutácie somatických buniek pri autoimunitných chorobách	267
IV-4.4	Mutácie somatických buniek pri rakovinových procesoch	268
IV-4.4.1	Úvodné poznámky	268
IV-4.4.2	Protoonkogény – onkogény	269
IV-4.4.2.1	Cytogenetické nálezy ako podklad pre detekciu a výskum onkogénov	273
IV-4.4.3	Tumor-supresorové gény	276
IV-4.4.4	Mutator-gény	280
IV-4.4.5	Metastatický proces	282
IV-4.4.6	Úloha exogénnych karcinogénov pri patogenéze rakovinových procesov	282
IV-4.4.7	Odhad prognózy, monitorovanie liečby, detekcia minimálnej reziduálnej choroby, druhotný výskyt primárnych malígnych nádorov	283
IV-5	Mitochondriálne genetické choroby	287
IV-5.1	Úvodné poznámky	287
IV-5.2	Mitochondriálne choroby	289
IV-5.2.1	Klinické prejavy	289
IV-5.2.2	Výšetrovacie postupy	290
IV-5.2.3	Klasifikácia mitochondriálnych chorôb	292
IV-5.2.4	Genetické konzultácie a liečba	296
V	PREVENCIA GENETICKÝCH PATOLOGICKÝCH STAVOV	298
V-1	Primárna prevencia	298
V-1.1	Plánované rodičovstvo	298
V-1.2	Reprodukcia v optimálnom veku	299

V-1.3	Prevenca mutácií	299
V-1.4	Predkoncepčná starostlivosť	300
V-1.5	Praktická realizácia primárnej prevencie	300
V-2	Sekundárna prevencia	300
V-2.1	Postzygotická prenatálna prevencia	300
V-2.2	Postnatálna prevencia	301
V-2.2.1	Predsypomatický skrining dedičných ochorení	301
V-3	Etické aspekty prevencie genetických patologických stavov	302
V-4	Organizácia prevencie genetických patologických stavov	303
VI	PRENATÁLNA GENETICKÁ DIAGNOSTIKA (PGD)	304
VI-1	Indikácie na PGD	304
VI-2	Metódy PGD a vyšetrovaný materiál	304
VI-2.1	Štandardná amniocentéza	305
VI-2.2	Včasná amniocentéza	305
VI-2.3	Biopsia choriónových klkov	305
VI-2.4	Vyšetrenie krvi a tkanív plodu	307
VI-2.5	Vizuálne vyšetrenie plodu	307
VI-2.5.1	Ultrasonografia	307
VI-2.5.2	Embryoskopia a fetoskopia	309
VI-2.6	Célocentéza	309
VI-2.7	Predimplantačná diagnostika	309
VI-2.8	Trojstupňová ultrasonografia a vyšetrenie periférnej krvi gravidnej ženy	310
VI-2.8.1	Biochemické markery	310
VI-2.8.2	Fetálne bunky	311
VII	SÚČASNÉ A PERSPEKTÍVNE MOŽNOSTI LIEČBY GENETICKY PODMIENENÝCH PATOLOGICKÝCH STAVOV	312
VII-1	Špecifická liečba	312
VII-1.1	Eliminačná diéta	312
VII-1.2	Ďalšie spôsoby liečby	315
VII-2	Transplantácia orgánov	317
VII-3	Produkcia biologicky aktívnych látok dôležitých z terapeutického hľadiska	320
VII-4	Fetálna terapia	321
VII-4.1	Konzervatívny spôsob	322
VII-4.2	Invazívny spôsob	322
VII-5	Génová terapia somatických buniek	323
VII-5.1	Realizácia génovej terapie	323
VII-5.2	Dedičné choroby	325
VII-5.3	Malígne procesy	326
VIII	KLONOVANIE CICAVCOV	328
	Slovník použitých genetických termínov	332
	Dedičné metabolické poruchy – prehľad laboratorných metod k diagnostice DMP v ČR a SR 343	343
	Molekulárnogenetické laboratória v ČR a SR	365
	Literatúra	370
	Zoznam obrázkov	388
	Zoznam tabuliek	391
	Register	394