

OBSAH

Predhovor k 1. vydaniu	13
Predhovor k 2. vydaniu	15
1 ZÁKLADNÉ POZNATKY O GENETICKÝCH PATOLOGICKÝCH STAVOCH	17
1.1 Význam a výskyt genetických patologických stavov	18
1.2 Triedenie genetických patologických stavov	18
1.3 Príčiny vzniku genetických patologických stavov	19
1.3.1 Spontánne mutácie	19
1.3.2 Indukované mutácie	19
1.3.2.1 Mutagény fyzikálneho charakteru	19
1.3.2.2 Mutagény chemického charakteru	21
1.3.2.3 Mutagény biologického charakteru	22
Literatúra	22
2 MONOGÉNOVÉ CHOROBY	23
2.1 Patologické stavy s mendelským (klasickým) typom dedičnosti	24
2.1.1 Patologické stavy s autozómovo dominantným typom dedičnosti	24
2.1.2 Patologické stavy s autozómovo recesívnym typom dedičnosti	29
2.1.3 Patologické stavy s dedičnosťou viazanou na chromozóm X recesívneho typu	31
2.1.4 Patologické stavy s dedičnosťou viazanou na chromozóm X dominantného typu	35
2.1.5 Podstata monogénových chorôb	35
2.1.5.1 Základné poznatky o štruktúre génu a genetickom kóde	35
2.1.5.2 Lokalizácia a štruktúra patologického génu	37
2.1.5.2.1 Mapovanie génov	37
2.1.5.2.2 Molekulová analýza DNA (sekvencovanie génov)	46
2.2 Netradičný (nemendelský) typ dedičnosti	53
2.2.1 Cytoplazmatická dedičnosť	53
2.2.2 Mozaicizmus	53
2.2.2.1 Somatický mozaicizmus	53
2.2.2.2 Gonádový mozaicizmus	54
2.2.3 Nestabilné opakovania trinukleotidov (unstable trinucleotide repeats, trinucleotide expansion)	54
Syndróm fragilného chromozómu X, typ A (syndróm FRAXA)	56
2.2.4 Genómový imprinting	58
2.2.5 Uniparentálna dizómia	59
2.3 Produkt patologického génu – základný charakter defektu na úrovni polypeptidu	59
2.3.1 Defekty enzýmov (enzymopatie)	59
2.3.1.1 Vrodené chyby metabolizmu v Garrodovom poňatí	59
2.3.1.2 Atypické reakcie na lieky	65
2.3.1.3 Atypické reakcie na činitele vonkajšieho prostredia	68
2.3.1.4 Vitamínodependentné dedičné metabolické poruchy	69

2.3.1.5 Lysozomové poruchy	70
2.3.1.6 Peroxizomové poruchy	75
2.3.2 Poruchy bielkovín so špecifickou funkciou	78
2.3.2.1 Dedičné poruchy hemoglobínu	78
2.3.2.1.1 Hemoglobinopatie	79
2.3.2.1.2 Talasémie	80
2.3.2.1.3 Talasemické hemoglobinopatie	81
2.3.2.2 Poruchy hormónov polypeptidového charakteru	81
2.3.2.3 Primárne imunodeficitné choroby	83
2.3.2.3.1 Základné imunologické poznámky k preberanej problematike	83
2.3.2.3.2 Prehľad primárnych imunodeficitných stavov	85
Imunodeficitné stavy prevažne z poruchy tvorby protilátok	85
Kombinované imunodeficitné choroby	88
„Iné“ dobre definované imunodeficitné choroby	89
2.3.2.3.3 Prenatálna diagnostika, detekcia klinicky bezpríznakových nositeľov a génová terapia	89
2.3.3 Poruchy bielkovín morfológicko-štruktúrneho charakteru	90
Dedičné poruchy spojivového tkaniva.....	91
Marfanov syndróm	92
Osteogenesis imperfecta	94
Ehlersov-Danlosov syndróm	94
2.3.4 Poruchy bielkovín iného charakteru	96
Literatúra	96

3 CHROMOZÓMOVÉ ABERÁCIE A VARIANTY

3.1 Charakteristika a mechanizmus vzniku chromozómových aberácií	101
3.2 Parížska nomenklatúra chromozómových aberácií	107
3.3 Výskyt chromozómových aberácií a variantov	108
3.4 Klinické a cytogenetické nálezy pri najdôležitejších chromozómových aberáciách	109
• 3.4.1 Numerické chromozómové aberácie	110
3.4.1.1 Autozómy	110
3.4.1.1.1 Trizómia 21 (Downov syndróm)	110
3.4.1.1.2 Trizómia 13 (Patauov syndróm)	113
3.4.1.1.3 Trizómia 18 (Edwardsov syndróm)	113
3.4.1.1.4 Trizómia 22	114
3.4.1.2 Gonozómy	116
3.4.1.2.1 Turnerov syndróm (monozómia X)	116
3.4.1.2.2 Klinefelterov syndróm (47, XXY) a jeho varianty	119
3.4.1.2.3 Trizómia X (XXX-syndróm)	121
3.4.1.2.4 XYY-syndróm	121
3.4.1.2.5 XX-muži	121
3.4.1.2.6 Hermaphroditismus verus	121
3.4.1.2.7 XY-ženy	121
Overzierov syndróm (agonadizmus)	122
Swyerov syndróm	122
Syndróm testikulárnej feminizácie (Morrisov syndróm)	122
• 3.4.2 Štruktúrne chromozómové aberácie	123
3.4.2.1 Štruktúrne aberácie autozómov	123
3.4.2.1.1 Parciálna monozómia 5p- („cri du chat“ syndróm)	123
3.4.2.1.2 Parciálna monozómia 4p- (Wolfov syndróm)	124
3.4.2.2 Štruktúrne aberácie gonozómov	124
3.4.3 Kongenitálne komplexné prestavby chromozómov	125
3.4.4 Syndrómy s defektným reparačným mechanizmom DNA (syndrómy spontánnej nestability chromozómov).....	125

3.4.4.1 Xeroderma pigmentosum	126
3.4.4.2 Syndróm Fanconiho anémie	127
3.4.4.3 Ataxia teleangiectasia (syndróm Louis-Barovej)	129
3.4.4.4 Bloomov syndróm	130
3.4.4.5 Cockayneov syndróm	130
3.4.5 Syndrómy génov naliehajúcich na seba (SNG, contiguous gene syndromes) – mikrolečné syndrómy	131
3.4.6 Mendelská cytogenetika	133
3.4.7 Chromozómové aberácie a potraty	133
Literatúra	135
4 PATOLOGICKÉ STAVY S MULTIFAKTORIÁLNYM TYPOM DEDIČNOSTI	137
4.1 Patologické stavy kvantitatívneho charakteru	138
4.2 Patologické stavy kvalitatívneho charakteru (s prahom)	138
4.2.1 Diabetes mellitus	140
4.2.1.1 Inzulíndependentný diabetes mellitus (DM typu I)	140
4.2.1.2 Noninzulíndependentný diabetes mellitus (DM typu II)	143
4.2.2 Ateroskleróza	145
4.2.2.1 Patogenéza aterosklerózy	145
4.2.2.2 Exogénne faktory	146
4.2.2.3 Lipoproteíny	146
4.2.2.4 Dedičné poruchy metabolizmu lipoproteínov	150
Literatúra	154
5 GENETICKÉ PORUCHY SOMATICKÝCH BUNIEK	156
5.1 Mutácie somatických buniek ako príčina starnutia	156
5.2 Vrodené vývinové chyby podmienené mutáciami somatických buniek	157
5.3 Mutácie somatických buniek pri autoimunitných chorobách	157
5.4 Mutácie somatických buniek pri rakovinových procesoch	158
Literatúra	166
6 MITOCHONDRIÁLNE GENETICKÉ OCHORENIA	168
Literatúra	174
7 DIAGNOSTIKA GENETICKÝCH PATOLOGICKÝCH STAVOV	175
7.1 Osobitosti klinického vyšetrenia genetických pacientov	175
7.1.1 Diagnostika na úrovni klinického vyšetrenia	175
7.1.1.1 Malé anomálie	175
7.1.1.2 Veľké anomálie	178
7.1.1.2.1 Malformácie	178
7.1.1.2.2 Dysplázie	178
7.1.1.2.3 Dedičné poruchy metabolizmu	179
7.1.1.2.4 Deformácie	179
7.1.1.3 Familiárne vývinové varianty	180
7.1.2 Diagnostika na úrovni formálnej genézy	181
7.1.3 Diagnostika na úrovni kauzálnej genézy	183
7.2 Diagnostické metódy lekárskej genetiky	184
7.2.1 Genealogická analýza	184
7.2.2 Cytogenetické vyšetrenie	184
7.2.2.1 Chromozómová analýza (karyotyp)	185
7.2.2.1.1 Konvenčná metóda	185
7.2.2.1.2 Autorádiografia	188
7.2.2.1.3 Prúžkovacie metódy	188
Fluorescenčné metódy	188

Ďalšie průžkovacie metódy	189
7.2.2.1.4 Techniky s vysokou rozlišovacou schopnosťou (HRT)	190
7.2.2.1.5 Prietoková cytometria	192
7.2.2.1.6 Molekulová cytogenetika	193
Hybridizácia in situ (ISH)	193
Mikrodisekcia chromozómov a FISH	197
7.2.2.1.7 Ultraštruktúrna cytogenetika	198
7.2.2.2 Vyšetrenie chromatinu X a Y	199
7.2.3 Biochemické vyšetrenie	200
7.2.3.1 Vyšetrovacie metódy	201
7.2.3.2 Podozrenie na dedičnú metabolickú poruchu a indikácie na biochemické vyšetrenie	203
7.2.4 Imunologické vyšetrenie	204
7.2.5 Antropologické vyšetrenie	205
7.2.6 Molekulová analýza DNA	205
7.2.6.1 Priama diagnostika DNA	208
7.2.6.2 Nepriama diagnostika DNA pomocou väzby s RFLP	209
7.2.6.3 Pozičné klonovanie (reverzná genetika)	211
7.2.6.4 Polymerázová reťazová reakcia	211
7.2.7 Prenatálna genetická diagnostika	214
7.2.7.1 Indikácie	214
7.2.7.2 Metódy PGD a vyšetrovaný materiál	214
7.2.7.2.1 Amniocentéza (štandardná)	214
7.2.7.2.2 Včasná amniocentéza	215
7.2.7.2.3 Biopsia choriónových klkov	215
7.2.7.2.4 Krv a tkanivá plodu	216
7.2.7.2.5 Vizuálne vyšetrenie plodu	216
7.2.7.2.6 Predimplantačná diagnostika	217
7.2.7.2.7 Skrining krvného séra gravidnej ženy	218
Rachischíza	218
Trizómia 21	218
7.2.8 Vyšetrovacie metódy v genotoxikológii	219
7.2.8.1 Cytogenetická analýza periférnych lymfocytov	219
7.2.8.2 Kométový test	219
7.2.8.3 Amesova metóda	219
Literatúra	219

8 PREVENCIA GENETICKÝCH PATOLOGICKÝCH STAVOV	222
8.1 Primárna prevencia	222
8.1.1 Plánované rodičovstvo	222
8.1.2 Reprodukcia v optimálnom veku	223
8.1.3 Prevencia mutácií	223
8.1.4 Predkoncepčná starostlivosť	223
8.1.5 Genetické konzultácie	224
8.1.5.1 Retrospektívne a prospektívne genetické konzultácie	224
8.1.5.2 Genetická prognóza	224
8.1.6 Praktická realizácia primárnej prevencie	225
8.2 Sekundárna prevencia	226
8.2.1 Postzygotická prenatálna prevencia	226
8.2.2 Postnatálna prevencia	226
8.2.2.1 Predsymptomatický skrining dedičných ochorení	226
8.2.2.2 Špecifická liečba genetických patologických stavov	227
8.2.2.2.1 Eliminačná diéta	227
8.2.2.2.2 Ďalšie spôsoby špecifickej liečby	228
8.2.2.2.3 Transplantácia orgánov pri dedičných metabolických chorobách	228

8.3 Etické aspekty prevencie genetických patologických stavov	230
8.4 Organizácia prevencie genetických patologických stavov	231
Literatúra	232

9 FETÁLNA A GÉNOVÁ TERAPIA	233
9.1 Fetálna terapia	233
9.1.1 Konzervatívny spôsob terapie	233
9.1.2 Invazívny spôsob terapie	233
9.2 Génová terapia	234
9.2.1 Úvodné poznámky	234
9.2.2 Náhrada patologického génu normálnym, funkčne plne výkonným génom	234
Literatúra	236

SLOVNÍK POUŽITÝCH GENETICKÝCH TERMÍNOV	238
Literatúra	245

ZOZNAM OBRÁZKOV	247
ZOZNAM TABULIEK	249
REGISTER	251