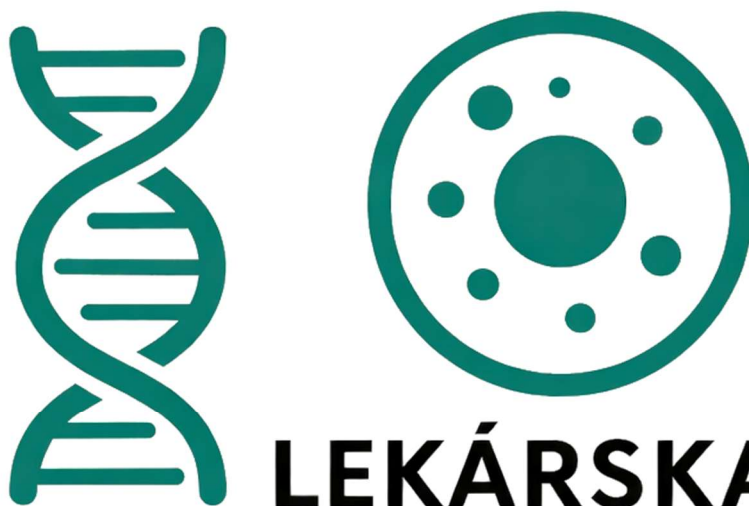


**Ľubica Milošovičová
Štefan Harsányi
a kolektív**



**LEKÁRSKA
BIOLÓGIA A GENETIKA 2
REPETITÓRIUM
A SÚBOR MODELOVÝCH OTÁZOK**

Vysokoškolská učebnica pre pregraduálne štúdium na lekárskech fakultách

2026
Univerzita Komenského v Bratislave

© Autori 2026

RNDr. Ľubica Milošovičová, PhD

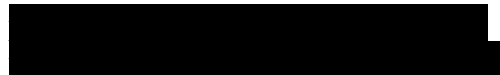
MUDr. Štefan Harsányi, PhD.

RNDr. Daniela Klimová, PhD.

MUDr. Martina Čulenová, PhD.

Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, Ústav lekárskej biológie, genetiky
a klinickej genetiky

Recenzenti



Publikácia je šírená pod licenciou Creative Commons CC BY – SA 4.0 (vyžaduje sa: povinnosť uvádzať pôvodného autora, povinnosť odvodené dielo zdieľať pod rovnakou licenciou ako pôvodné dielo).
Viac informácií o licencií a použití diela:

<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>

Vydavateľ

Univerzita Komenského v Bratislave, 2026

ISBN ????????????????? (online)

Obsah

	Predhovor	3
1.	Ľudský genóm, jeho organizácia. Typy DNA (jadrový a mitochondriálny genóm) (Ľubica Milošovičová)	4
2.	Základné metódy humánnej genetiky (Štefan Harsányi)	15
3.	Monogénová dedičnosť (Štefan Harsányi)	27
4.	Polygénna a multifaktoriálna dedičnosť (Štefan Harsányi)	45
5.	Dentálne aspekty vrodených vývinových chorôb (Daniela Klimová)	60
6.	Cytogenetika. Metódy v cytogenetike (Ľubica Milošovičová)	72
7.	Chromozómové aberácie (Ľubica Milošovičová)	83
8.	Gametogenéza. Ontogenéza. Etapy intrauterinného vývoja (Ľubica Milošovičová)	94
9.	Regulácia a deregulácia bunkového cyklu (Ľubica Milošovičová)	108
10.	Mutagenéza a reparačné mechanizmy (Ľubica Milošovičová)	120
11.	Génová terapia (Daniela Klimová)	122
12.	Teratológia, teratogenéza (Štefan Harsányi)	145
13.	Epigenetika, alternatívne použitie genetickej informácie, mechanizmy diferenciácie (Daniela Klimová)	150
14.	Biologické aspekty regeneratívnej medicíny. Biológia a jej využitie v pokročilých terapiách (Martina Čulenová)	169
	Použitá literatúra	182

Predhovor

Milí študenti,

predkladaný materiál je určený ako sprievodca štúdiom druhého semestra lekárskej biológie a genetiky. Tentoraz sa zameriava na komplexnejšie témy, ktoré nadväzujú na základné poznatky o bunke a rozširujú ich. Ide o oblasti, ktoré majú priamy presah do klinického myslenia a modernej medicíny.

Text zahŕňa kľúčové tematické okruhy druhého semestra a je doplnený o súbor modelových otázok. Tie sú rozdelené do 14 kapitol podľa obsahu prednášok a praktických cvičení. Ich cieľom je pomôcť Vám lepšie si utriediť a upevniť poznatky, nie však nahradiť odporúčanú študijnú literatúru. Ku každej kapitole je pripojený aj kľúč správnych odpovedí, ktorý slúži na rýchlu spätnú väzbu a sebakontrolu.

Našou ambíciou bolo vytvoriť materiál, ktorý Vám bude oporou pri príprave na skúšky, ale zároveň prispeje k hlbšiemu pochopeniu biologických a genetických princípov dôležitých pre ďalšie štúdium aj budúcu prax. Veríme, že Vám pomôže učiť sa systematickejšie, prehľadnejšie a s väčšou istotou.

S prianím veľa úspechov v štúdiu,

Lubica Milošovičová, Štefan Harsányi a kolektív

Milý študenti,

v prípade, že narazíte na chybu akéhokoľvek charakteru, prosím kontaktujte MUDr. Štefana Harsányiho, PhD. (stefan.harsanyi@fmed.uniba.sk). Vaše postrehy zapracujeme do textu. (aktualizované 18.5.2026)

Ďakujeme.

1. Ľudský genóm, jeho organizácia. Typy DNA (jadrový a mitochondriálny genóm).

Ľudský genóm predstavuje celkovú genetickú informáciu človeka, ktorá je uložená vo forme DNA a pozostáva z jadrového a mitochondriálneho genómu. Ich vzájomná spolupráca je nevyhnutná pre správne fungovanie bunky, najmä v oblasti energetického metabolizmu.

Jadrový genóm sa nachádza v jadre buniek a je organizovaný do 23 párov chromozómov (22 párov autozómov a 1 pár gonozómov). DNA jadrového genómu má lineárnu štruktúru a je silne kondenzovaná v podobe chromatínu, ktorý vzniká navinutím DNA na histónové proteíny. Jadrový genóm má približne 20 500 génov a tvoria ho v 30% gény a k nim patriace sekvencie (10% kódujúca a 90% nekódujúca DNA) a 70% tvorí extragenómová DNA. **Kódujúca DNA** tvorí len malú časť genómu (1-2%) a zahŕňa exóny, ktoré priamo určujú aminokyselinovú sekvenciu proteínov. **Nekódujúca DNA** predstavuje väčšinu genómu a zohráva významnú úlohu v regulácii génovej expresie, štruktúrnej organizácii chromozómov a evolučných procesoch. Nekódujúcu DNA tvoria pseudogény, fragmenty génov, intróny a neprekladané oblasti. **Extragenómovú DNA** tvoria v 60% unikátne sekvencie, alebo sekvencie s malým počtom kópií a 40% tvoria mierne alebo vysoko repetitívne sekvencie (tandemové, zhukové a roztrúsené opakovania).

Okrem jadrovej DNA je súčasťou ľudského genómu aj **mitochondriálna DNA** (mtDNA) nachádzajúca sa v mitochondriách, ktorá sa v každej bunke nachádza v mnohých kópiách. Tvorí ju kruhová molekula DNA, ktorá je v oblasti D-slučky prítomná v trojvláknovej forme. Mitochondriálny genóm obsahuje 37 génov a tvorí ho 22 génov pre tRNA, 2 gény pre rRNA a 13 génov kódujúcich polypeptidy. mtDNA rastlín a živočíchov je bohatá na G a C. Vlákno bohaté na G sa nazýva ťažký reťazec - H (*heavy*) a vlákno bohaté na C je ľahký reťazec - L (*light*). Na rozdiel od jadrového genómu, mtDNA neobsahuje intróny, vyznačuje sa vysokou hustotou génov a zvýšenou mierou mutačnej variability. mtDNA sa dedí **matrilinárne** (od matky) a je dôležitá pre štúdium evolúcie, ale aj pre diagnostiku niektorých dedičných ochorení.

Variabilita ľudského genómu je pomerne nízka. Genetické rozdiely medzi jednotlivcami sú spôsobené predovšetkým **jednonukleotidovými polymorfizmami** (*single nucleotide polymorphism* - SNP) alebo **variáciami počtu kópií** (*copy number variation* - CNV), ktoré môžu ovplyvňovať vlastnosti jedinca a náchylnosť na ochorenia.

Samotné gény sa skladajú z exónov, intrónov a regulačných oblastí. **Exóny** kódujú informáciu pre tvorbu proteínov, zatiaľ čo **intróny** sú nekódujúce sekvencie, ktoré sa počas spracovania RNA odstraňujú. Okrem génov obsahuje genóm aj **regulačné sekvencie**, ako sú promótor, enhancer alebo silencer, ktoré riadia kedy a v akej miere sa jednotlivé gény exprimujú. Súčasťou genómu sú aj **opakujúce sa sekvencie**, ako sú krátke tandemové repetície (*short tandem repeats* - STR), dlhé repetitívne úseky alebo transpozóny (LINE a SINE). Niektoré gény sú zastúpené ako pseudogény – ide o nefunkčné zvyšky génov, ktoré vznikli mutáciami. Aj keď repetitívne sekvencie priamo nekódujú proteíny, majú zásadný význam pre štruktúru chromozómov, reguláciu génovej expresie a evolučnú dynamiku genómu. **Tandemové opakovania** sú sekvencie, ktoré sa nachádzajú za sebou v priamom slede. Rozoznávame niekoľko takýchto opakovaní ako sú satelitná DNA, minisatelitové opakovania satelitná DNA a disperzné opakovania. **Mikrosatelity** sa nachádzajú predovšetkým v centromérach a pericentromerických oblastiach. Tvorí dôležitú súčasť štruktúrnej architektúry chromozómov a zabezpečujú stabilitu a správne rozchádzanie chromozómov počas delenia bunky. **Minisatelitové opakovania** pozostávajú z krátkych sekvencií (10-60) bp opakujúcich

sa v stovkách až tisíckach kópií, pričom ich počet je medzi jedincami veľmi variabilný. **Mikrosatelity** (STR - krátke tandemové repetície), sú vysoko polymorfné, tvoria ich 2-5 bp opakujúce sa nukleotidové repetície, pričom najčastejšie sú dinukleotidové CA opakovania. **Disperzné opakovania** sú rozptýlené po celom genóme a nie sú usporiadané v priamom slede. Patria k nim **LINE** (*Long Interspersed Nuclear Elements*) dlhé retrotranspozóny (približne 6-7 kb), ktoré sa môžu samostatne kopírovať a vkladať do genómu. Kódujú proteíny nevyhnutné pre vlastnú retrotranspozíciu, najmä reverznú transkriptázu a endonukleázu. Ich prítomnosť môže viesť k mutáciám a genomickej instabilite.

Najvýznamnejšou skupinou u človeka sú LINE-1 (L1) elementy, ktoré tvoria približne 17% genómu. Ďalším typom sú **SINE** (*Short Interspersed Nuclear Elements*) kratšie retrotranspozóny (≈100–300 bp), podieľajúce sa na regulácii expresie génov, alternatívnom zostrihu a evolúcii genómu. V ľudskom genóme je najznámejším príkladom **Alu sekvencia** (približne 300 bp) a v genóme sa vyskytuje vo viac než jednom milióni kópií. Amplifikácia Alu sekvencií významne prispela k štruktúrnej diverzite genómu, no zároveň je spájaná s rekombináciou a niektorými genetickými ochoreniami. **Transpozóny** sú mobilné genetické elementy, ktoré sa môžu presúvať v rámci genómu. Ich aktivita môže spôsobiť inzercie, delécie alebo reorganizácie DNA, čo môže viesť k genetickým chorobám alebo evolučným zmenám.

Tabuľka: Molekulárna organizácia genómu a typy genetických elementov

Štruktúra	Charakteristika	Funkcia
Exóny	Kódujúce sekvencie génov Zostávajú v mRNA po zostrihu	Nesú informáciu pre syntézu proteínov
RNA gény (rRNA, tRNA)	Nekódujú proteín, ale funkčnú RNA Organizované v klastroch	Podieľajú sa na translácii
Intróny	Nekódujúce časti génov Nie sú súčasťou výslednej mRNA	Odstraňujú sa počas splicingu
Regulačné sekvencie	Riadiace oblasti DNA Promótory, enhancery, silencers	Regulujú expresiu génov
Pseudogény	Nefunkčné kópie génov	Evolučný význam
miRNA gény	Kódujú malé nekódujúce RNA Viažu sa na mRNA a inhibujú transláciu	Regulácia génovej expresie
Tandemové opakovania	Sekvencie za sebou v priamom slede Satelitná DNA, minisatelity, mikrosatelity	Štruktúra chromozómov
Satelitná DNA	Repetitívna DNA	Stabilita chromozómov
Minisatelity	10–60 bp repetície, stovky až tisíce kópií	Vysoká variabilita
Mikrosatelity	2–5 bp repetície, hlavne CA opakovania	Vysoká polymorfnosť
Disperzné opakovania	Rozptýlené v genóme LINE, SINE	Evolúcia a štruktúra genómu
LINE (L1)	~6–7 kb retrotranspozóny Tvoria ~17 % genómu	Môžu spôsobovať mutácie
SINE (Alu)	~100–300 bp retrotranspozóny >1 milión kópií	Regulácia expresie, alternatívny zostrih
Transpozóny	Mobilné elementy Môžu viesť k ochoreniam	Inzercie, delécie, reorganizácie DNA

Okrem proteín-kódujúcich génov existuje veľké množstvo **RNA génov** (cca 60 000), ktoré kódujú rRNA a tRNA a sú organizované do veľkých génových zoskupení (klastrov). Malé nekódujúce jednovláknové RNA molekuly (dlhé 21 až 23 nukleotidov), tzv. **mikroRNA** (miRNA), sa podieľajú na regulácii génovej expresie. Čiastočne sa viažu na mRNA (zvyčajne

v 3'UTR) čím inhibujú jej transláciu. miRNA vznikajú transkripciou, ale neprekladajú sa do proteínu. miRNA sa nachádzajú v rôznych organizmoch (ľudia, rastliny, živočíchy) a ich sekvencie sa nachádzajú v nekódujúcich oblastiach genómu.

Projekt ľudského genómu

Projekt ľudského genómu HUGO (*Human Genome Project* - HGP) bol medzinárodný vedecký projekt, ktorý sa zaoberal **mapovaním a sekvenovaním celého ľudského genómu**. Poskytol neoceniteľné poznatky o genetike a genomike, ale zároveň zdôraznil dôležitosť riešenia etických a sociálnych problémov spojených s používaním genetických informácií. Ústredným cieľom HGP bolo určiť úplnú sekvenciu ľudského genómu. To zahŕňalo identifikáciu a mapovanie všetkých génov, nekódujúcich sekvencií a regulačných prvkov, ktoré tvoria ľudskú DNA. Cieľom projektu bolo identifikovať všetky gény v ľudskom genóme a určiť ich funkcie. Hrubé prečítanie ľudského genómu sa označuje ako **Deň G** a **projekt bol úspešne ukončený 15. 4. 2003** (čo bolo 2 roky pred plánovaným termínom). Vytvoril **referenčný Ľudský genóm**, ktorý sa stal základom pre genetický výskum, medicínu a biotechnológie. HUGO mal niekoľko kľúčových cieľov a to **stanovenie úplnej sekvencie ľudskej DNA, identifikáciu všetkých génov ľudskej DNA, mapovanie genetických variácií** (vytvorenie genetickej mapy a fyzických máp) **zálohovanie získaných informácií** (tvorba počítačových databáz), **riešenie etických, právnych a sociálnych otázok**, ktoré projekt vytvoril.

Po projekte ľudského genómu nasledovali aj ďalšie nové genómové projekty. **Projekt rozmanitosti ľudského genómu** („*Human Genome Diversity Project*“), ktorého cieľom bolo analyzovať polymorfizmov ľudského genómu. **Projekt 1000 genómov** („*1000 Genomes Project*“) vytvoril katalóg bežných genetických variácií u ľudí, pričom použil vzorky od ľudí, ktorí sa dobrovoľne prihlásili a vyhlásili, že sú zdraví - 2500 neidentifikovaných osôb z 20-tich populácií sveta. **Encyklopédia prvkov DNA** (ENCODE – „*Encyclopedia Of DNA Elements*“), ktorého cieľom je identifikovať všetky funkčné prvky v genóme človeka a myši. **Projekt ľudského proteómu** („*Human Proteome Project*“) sa zameriaval na komplexný opis proteínov v ľudskom tele, vrátane ich funkcií, bunkovej lokalizácie, väzby na príslušné gény a kvantifikácie proteínových produktov vznikajúcich génovou expresiou. **Projekt ľudského mikrobiómu** („*Human Microbiome Project*“), ktorý charakterizoval mikrobiálne spoločenstvá (baktérie, archeóny, vírusy a huby) v rôznych častiach ľudského tela, ako aj analýzu ich vplyvu na fyziologické procesy, zdravie a vznik ochorení. **Biogenóm Zeme** („*Earth BioGenome*“) zmapoval genómy všetkých známych živých rastlinných a živočíšnych druhov na Zemi.



Modelové otázky

1. Aké boli kľúčové ciele projektu „Ľudský genóm“:

- a. stanovenie úplnej sekvencie ľudskej DNA
- b. identifikácia všetkých génov ľudskej DNA
- c. mapovanie genetických variácií
- d. zálohovanie získaných informácií

2. Aké ďalšie projekty nadväzujú na projekt Ľudského genómu (HGP):

- a. projekt 1000 génov
- b. projekt rozmanitosti Ľudského genómu
- c. ECOCODE
- d. projekt Ľudského mikrobiómu

3. Aké sú možné dôsledky genetického testovania?

- a. môže spôsobiť frustráciu, najmä ak neexistuje liečba
- b. výsledky testovania sa vzťahujú len na testovanú osobu a nie na ostatných členov rodiny
- c. môže odhaliť citlivé informácie, napríklad skutočné otcovstvo
- d. genetická informácia je už dnes v plnej miere prístupná cez mobilné aplikácie

4. Alu sekvencie majú:

- a. vysoký obsah GC
- b. vysoký obsah AT
- c. dĺžku 3000 bp
- d. dĺžku 300 bp

5. Alu sekvencie patria medzi:

- a. retropseudogény
- b. retrotranspozóny
- c. retrovírusy
- d. endogénne retrovírusy

6. Alu sekvencie:

- a. sú retropseudogény
- b. tvoria 23% genómu človeka
- c. ich dĺžka je 300 bp
- d. patria medzi SINE sekvencie

7. Alu sekvencie:

- a. obsahujú veľa guanínu
- b. obsahujú veľa cytozínu
- c. tvoria 3% genómu človeka
- d. tvoria 1% genómu človeka

8. Cieľom projektu Ľudský genóm bolo:

- a. vytvorenie fyzikálnych máp ľudskej DNA
- b. identifikácia všetkých génov ľudskej DNA
- c. stanovenie úplnej sekvencie ľudskej DNA
- d. vytvorenie genetickej mapy ľudskej DNA

9. Čo tvorí jadrový genóm:

- a. kódujúca DNA
- b. nekódujúca DNA
- c. mitochondriálna DNA
- d. extragénová DNA

10. D slučka mitochondriálnej DNA:

- a. neobsahuje kódujúce sekvencie
- b. obsahuje kódujúce sekvencie
- c. je dôležitá pri reparácii
- d. je dôležitá pri replikácii

11. Génové rodiny môžu byť:

- a. klasické, majú rovnakú sekvenciu v celom géne
- b. superrodiny, kódujú funkčne odlišné produkty
- c. kódujúce produkty s krátkymi aminokyselinovými motívmi, majú rovnaký len krátky DNA motív, ale v iných oblastiach génu sa líšia
- d. superrodiny, kódujú funkčne príbuzné produkty

12. Gény v mitochondriálnej DNA sú:

- a. regulačné
- b. štruktúrne
- c. pre rRNA
- d. pre tRNA

13. Gény v ľudskej DNA rozdeľujeme na:

- a. obrovské
- b. dystrofin
- c. stredné
- d. malé

14. Jadrová DNA je:

- a. dvojvláknová
- b. lineárna
- c. cirkulárna
- d. chromozomálna DNA

15. K najmenším génom v ľudskej DNA patrí gén pre:

- a. pre-mRNA
- b. mRNA
- c. t-RNA
- d. dystrofin

16. K vysoko repetitívnym DNA sekvenciám patria:

- a. tandemovo usporiadané
- b. unikátne
- c. disperzné
- d. transpozibiné elementy

17. Kedy bol úspešne dokončený projekt HUGO:

- a. 1999
- b. 2003
- c. 2010
- d. 2025

18. Koľko génov je kódovaných mitochondriálnou DNA?

- a. 36
- b. 35
- c. 37
- d. 38

19. Ktoré tvrdenia o mikroRNA (miRNA) sú pravdivé?

- a. sú dlhé 21 až 23 nukleotidov a regulujú génovú expresiu
- b. vznikajú transláciou z nekódujúcich oblastí DNA
- c. viažu sa na mRNA a typicky inhibujú transláciu
- d. kódujú malé regulačné proteíny

20. Ktoré tvrdenia o mikrosatelitnej DNA sú pravdivé?

- a. obsahuje repeticie dlhé 9 až 65 nukleotidov
- b. je vysoko polymorfná a často využívaná ako genetický marker
- c. najčastejšie obsahuje trinukleotidové CA opakovania
- d. dá sa ľahko analyzovať pomocou PCR

21. Ľahký reťazec v mitochondriálnej DNA obsahuje veľa:

- a. adenínu
- b. tymínu
- c. guanínu
- d. cytozínu

22. LINE1 (*long interspersed nuclear elements*) patria medzi:

- a. retrovírusy
- b. endogénne retrovírusy
- c. retropseudogény
- d. retrotranspozóny

23. LINE1 (*long interspersed nuclear elements*):

- a. nemajú LTR sekvencie
- b. majú LTR sekvencie
- c. kódujú reverznú transkriptázu
- d. nekódujú reverznú transkriptázu

24. LTR retrotranspozóny sú:

- a. endogénne retrovírussy
- b. HERV (*human endogenous retroviruses*)
- c. SINE (*short interspersed nuclear elements*)
- d. retrovirus-like elements

25. Medzi endogénne retrovírussy patria:

- a. HERV (*human endogenous retroviruses*)
- b. Alu sekvencie
- c. RTLV (*retrovirus-like elements*)
- d. LINE1 (*long interspersed nuclear elements*)

26. Mitochondriálna DNA je v oblasti D slučky:

- a. lineárna
- b. trojvláknová
- c. dvojvláknová
- d. jednovláknová

27. Mitochondriálna DNA je:

- a. dvojvláknová
- b. lineárna
- c. cirkulárna
- d. nekódujúca

28. Ktoré tvrdenie o génových rodinách je vo všeobecnosti pravdivé?

- a. príkladom je gén hemoglobínu *
- b. príkladom je gén inzulínu
- c. všetky majú *locus controlling region*
- d. všetci členovia zdieľali jeden spoločný promótor

29. Posledným kompletne osekvenovaným chromozómom je:

- a. X
- b. Y
- c. 21
- d. 1

30. Reťazce v mitochondriálnej DNA sú:

- a. ultra ľahký
- b. ťažký
- c. ľahký
- d. stredne ťažký

31. Ťažký reťazec v mitochondriálnej DNA obsahuje veľa:

- a. adenínu
- b. tymínu
- c. guanínu
- d. cytozínu

32. Transpozibilné elementy:

- a. majú intróny
- b. nemajú intróny
- c. sú zakončené polyA sekvenciou
- d. sú zakončené čiapočkou

33. Transpozibilné elementy:

- a. nie sú dôležité pre evolúciu
- b. môžu preskočiť na iné miesto v tom istom chromozóme
- c. môžu sa presunúť na iný chromozóm
- d. nemôžu sa presunúť na iný chromozóm

34. Živočíšna mitochondriálna DNA obsahuje veľa:

- a. adenínu
- b. guanínu
- c. tymínu
- d. cytozínu

35. V ťažkom reťazci mitochondriálnej DNA je uložená informácia o štruktúre:

- a. 12 proteínov
- b. 2 rRNA
- c. 14 tRNA
- d. 13 proteínov

36. Aké ďalšie genómové projekty nasledovali po Projekte ľudského genómu?

- a. projekt ľudského mikrobiómu
- b. projekt rozmanitosti ľudského genómu
- c. projekt ľudského proteómu
- d. projekt na riešenie etických problémov

37. Čo bolo cieľom projektu 1000 genómov?

- a. riešenie etických problémov
- b. projekt analyzoval genómy viac než 2 500 jedincov z desiatok populácií
- c. vytvoril katalóg bežných genetických variácií u ľudí
- d. identifikovať bežné aj zriedkavé genetické varianty

38. Na čo dnes slúžia výsledky z projektu 1000 genómov?

- a. poskytol základ pre výskum genetických ochorení
- b. poskytol základ pre výskum personalizovanej medicíny
- c. poskytol základ pre výskum ľudského mikrobiómu
- d. poskytol nástroj na pochopenie evolúcie a migrácie ľudských populácií

39. Čím sa zaoberal projekt Encyklopédia prvkov DNA?

- a. vytvoril podklad pre štúdium dedičných chorôb
- b. identifikáciou evolúciou a migráciou ľudských populácií
- c. identifikáciou všetkých funkčných prvkov v genóme človeka a myši
- d. analýzou intrónov

40. Čo skúmal Projekt ľudského proteómu?

- a. kompletný súbor všetkých bielkovín v ľudskom tele
- b. analyzoval polymorfizmy v ľudskom genóme
- c. prepojil gény s konkrétnymi proteínmi a ich funkciami
- d. štruktúru, funkciu, množstvo a vzájomné interakcie proteínov

41. Na čo sa zameral Projekt ľudského mikrobiómu?

- a. skúmal ľudské proteíny, ich funkcie
- b. zameriaval sa na mikrobióm čreva, ústnej dutiny, kože, nosa, pošvy a močových ciest
- c. množstvo proteínov vznikajúcich expresiou génov
- d. charakterizoval mikrobiálne spoločenstvá v rôznych častiach ľudského tela

42. Čo mapoval projekt Biogenómu Zeme?

- a. mikrobióm
- b. genetickú diverzitu života na Zemi
- c. zmapoval genómy všetkých známych živých rastlinných a živočíšnych druhov na Zemi
- d. genóm len prokaryotických organizmov na Zemi

43. Ktoré typy variácií genomických sekvencií priamo prispievajú ku genetickej variabilite?

- a. jednonukleotidové polymorfizmy
- b. mitochondriálna DNA
- c. variácie počtu kópií
- d. nekódujúca RNA

44. Z čoho sa skladajú gény?

- a. intróny
- b. exóny
- c. kódujúce sekvencie
- d. nekódujúce sekvencie

45. Na čom sa podieľajú tzv. mikroRNA (miRNA)?

- a. na tvorbe jadrovej RNA
- b. na tvorbe mitochondriálnej DNA
- c. ovplyvňujú variácie počtu génových kópií
- d. na regulácii génovej expresie

46. Čo je ľudský genóm?

- a. súbor všetkej DNA v ľudskej bunke
- b. súbor všetkých bielkovín v tele
- c. súbor všetkých RNA molekúl v tele
- d. súbor mitochondriálnej DNA

47. Aký podiel genómu tvorí kódujúca DNA (gény)?

- a. menej ako 1%
- b. asi 1-2%
- c. asi 10-15%
- d. viac ako 30%

48. Aký význam má projekt ľudského genómu pre medicínu?

- a. pomáha vytvárať nové technológie
- b. znižuje počet genetických ochorení
- c. umožňuje lepšie pochopiť dedičné choroby
- d. prispieva k personalizovanej medicíne

49. Čo sú to jednonukleotidové polymorfizmy?

- a. variácie v jednej báze DNA medzi jednotlivcami
- b. špeciálne typy bielkovín
- c. variácie v jednej báze v mtDNA
- d. variácie v jednej báze RNA medzi jednotlivcami

50. Koľko génov má približne ľudský genóm?

- a. menej ako 1000
- b. 1 000 – 5 000
- c. 20 000 – 25 000
- d. 100 000 – 200 000

51. Gény sa v bunke nevyskytujú:

- a. v mitochondriách
- b. v jadrových ribozómoch
- c. v jadre
- d. v jadrovom obale

52. Ktoré štruktúry patria medzi kódujúce časti genómu?

- a. intróny
- b. exóny
- c. RNA gény (rRNA, tRNA)
- d. Satelitná DNA

53. Regulačné sekvencie:

- a. zahŕňajú promótory
- b. ovplyvňujú mieru expresie génov
- c. zahŕňajú enhancery a silencers
- d. kódujú aminokyseliny

54. Čo platí o miRNA:

- a. kódujú proteíny
- b. inhibujú transláciu
- c. viažu sa na mRNA (najčastejšie v 3'UTR)
- d. kódujú reverznú transkriptázu

55. Transpozóny:

- a. sú mobilné genetické elementy
- b. môžu spôsobiť inzercie alebo delécie
- c. sú vždy neaktívne v ľudskom genóme
- d. podieľajú sa na evolučných zmenách

Klíč k modelovým otázkám

1. SSSS	20. NSNS	39. NNSN
2. SSNS	21. NNNS	40. SNSS
3. SNSN	22. NNNS	41. NSNS
4. SNNS	23. SNSN	42. NSSN
5. NSNN	24. SSNS	43. SNSN
6. NSSS	25. SNSN	44. SSSS
7. SSNN	26. NSNN	45. NNNS
8. SSSS	27. SNSN	46. SNNN
9. SSNS	28. SNNN	47. NSNN
10. SNNS	29. NSNN	48. NSSS
11. SNSS	30. NSSN	49. SNNN
12. NSSS	31. NNSN	50. NNSN
13. SNSS	32. NSSN	51. NSNS
14. SSNS	33. NSSN	52. NSSN
15. NNSN	34. NSNS	53. SSSN
16. SNSS	35. NSSS	54. NSSN
17. NSNN	36. SSSN	55. SSNS
18. NNSN	37. NSSS	
19. SNSN	38. SSNS	

2. Základné metódy humánnej genetiky.

Genetika človeka má viacero špecifik, ktoré vyplývajú z etických a praktických obmedzení. U ľudí nie je možné používať experimentálne kríženie ako v genetike rastlín a živočíchov. Napriek tomu je cieľ rovnaký - určiť, do akej miery je sledovaný znak alebo ochorenie podmienené dedičnosťou a do akej miery prostredím, a zároveň vedieť výsledky využiť v medicíne pri diagnostike, prevencii a hodnotení genetického rizika. V **klinickej genetike** sa preto opierame o metódy, ktoré pracujú s prirodzene sa vyskytujúcimi rodinami a populáciami, najmä o gemelologickú (analýza dvojčiat) a genealogickú (analýza rodokmeňov) metódu, doplnené populačno-genetickým prístupom. Tieto prístupy sú prakticky orientované: umožňujú odhad rizika opakovania ochorenia v rodine, identifikáciu možného nosičstva patologických alel a v mnohých prípadoch cielené indikovanie ďalších genetických vyšetrení.

Gemelologická metóda je založená na porovnaní monozygotných a dizygotných dvojčiat. **Monozygotné** (jednovaječné) dvojčatá vznikajú rozdelením jedinej zygoty v raných štádiách vývinu, preto majú za bežných okolností totožný genotyp. Ak sa medzi nimi objavia rozdiely vo fenotype, pripisujú sa najmä negenetickému vplyvu, rozdielu v intrauterinnom prostredí, náhodným vývojovým odchýlkam alebo neskorším environmentálnym faktorom. **Dizygotné** (dvojvaječné) dvojčatá vznikajú oplodnením dvoch rôznych vajíčok dvomi spermiami. Geneticky sú si podobné ako bežní súrodenci, teda v priemere zdieľajú približne polovicu genetickej výbavy. Podstata metódy spočíva v tom, že pre konkrétny znak alebo ochorenie hodnotíme zhodu výskytu v páre (**konkordanciu**) a nezohdu (**diskordanciu**) zvlášť u jednovaječných a dvojvaječných dvojčiat. Ak je znak silne geneticky podmienený, očakáva sa výrazne vyššia konkordancia u monozygotných dvojčiat než u dizygotných. Ak je rozhodujúce prostredie, rozdiel medzi týmito skupinami sa znižuje.

Na kvantifikáciu podielu dedičnosti sa často používa **heritabilita (dedivosť)**, označovaná H . V jednoduchom prístupe sa odhaduje porovnaním percenta konkordancie u monozygotných dvojčiat (K_{MZ}) a u dizygotných dvojčiat (K_{DZ}) vzťahom $H = (K_{MZ} - K_{DZ}) / (1 - K_{DZ})$. Hodnota H sa pohybuje od 0 do 1. Ak je K_{MZ} veľmi vysoká a zároveň výrazne prevyšuje K_{DZ} , H sa približuje k 1 a znak má silnú genetickú zložku (typicky znaky s jednoduchým genetickým základom). Ak sa K_{MZ} približuje K_{DZ} , H sa blíži k 0, čo naznačuje prevahu negenetických vplyvov. V praxi je dôležité chápať, že **heritabilita nehovorí o „genetickosti“ jednotlivca**, ale o podiele genetických rozdielov na variabilite znaku v konkrétnej populácii a v konkrétnych podmienkach prostredia. V učebných a praktických úlohách sa tento princíp využíva aj na porovnávanie dedivosti rôznych ochorení na základe známych hodnôt K_{MZ} a K_{DZ} .

Genealogická metóda (rodokmeňová analýza) spočíva v zostavení štandardného rodokmeňa a v jeho vyhodnotení. Rodokmeň je prehľadné znázornenie príbuzenských vzťahov v rodine s vyznačením sledovaného znaku (napríklad ochorenia) pomocou dohodnutých symbolov. Prvého vyšetreného člena rodiny, cez ktorého sa rodokmeň „otvára“, označujeme ako proband. Môže ísť o pacienta s ochorením alebo o príbuzného, ktorý je v danom čase vyšetrený ako prvý.

V klinickej praxi sa údaje získavajú najmä anamnesticky a z dokumentácie, pričom cieľom je zachytiť **minimálne tri generácie**, ideálne aj širšie príbuzenstvo. V novorodeneckom období (prvých 28 dní) sa často prejaví veľká časť vrodených vývojových chýb. Ak nález naznačuje genetické ochorenie, dieťa je odoslané do ambulancie lekárskej genetiky, kde býva jedným z prvých krokov práve dôsledná genealogická analýza doplnená o klinické vyšetrenie a zhodnotenie dostupných konziliárnych nálezov. Na základe rodokmeňa a fenotypu potom genetik cielené plánuje ďalšie vyšetrenia.

Rodokmeňová analýza umožňuje určiť pravdepodobný typ dedičnosti. Kľúčové je rozlíšiť, či je gén pre znak lokalizovaný na autozómoch alebo na pohlavných chromozómoch, a či sa znak správa ako dominantný alebo recesívny. Z toho vyplývajú **štyri základné „klasické“ typy rodokmeňov**: autozómovo dominantný, autozómovo recesívny, dominantný viazaný na chromozóm X a recesívny viazaný na chromozóm X.

Pri **autozómovo dominantnej dedičnosti** sa znak typicky vyskytuje v každej generácii, postihnutí majú často postihnutého rodiča a prenos je možný z otca na syna aj z matky na syna či dcéru. Keďže dominantná patologická alela býva v populácii zriedkavá, často sa predpokladá, že postihnutý jedinec je heterozygot, a ak sa páruje so zdravým partnerom, riziko postihnutia potomka je približne 50 %.

Pri **autozómovo recesívnej dedičnosti** naopak bývajú rodičia postihnutého fenotypovo zdraví, ale sú prenášači (heterozygoti). Postihnutie sa môže „objaviť“ medzi súrodencami bez zjavného výskytu v predchádzajúcej generácii a pri páre dvoch prenášačov je riziko postihnutého dieťaťa typicky 25 %.

Dôležitým praktickým momentom je, že pri zriedkavých recesívnych ochoreniach je častejšia **konsangvinita** (príbuzenské sobáš), najmä v izolovaných populáciách, čo zvyšuje pravdepodobnosť, že sa v zygotе stretnú dve rovnaké recesívne patologické alely. Pri dedičnosti viazanej na chromozóm X má rodokmeň osobitné znaky, lebo muži sú pre X-chromozóm **hemizygotní**.

Pri **X-dominantnej dedičnosti** postihnutý otec odovzdáva svoj X-chromozóm všetkým dcéram, takže všetky dcéry budú postihnuté. Synom však otec odovzdáva Y-chromozóm, a preto sú (ak je matka zdravá) zdraví.

Pri **X-recesívnej dedičnosti** bývajú postihnutí najmä chlapci, pričom postihnutý muž odovzdá mutovaný X všetkým dcéram, ktoré sú potom prenášačky, a typickým znakom v rodokmeni môže byť „preskakovanie“ generácií (napríklad starý otec – vnuk cez matku prenášačku).

Genealogická metóda neslúži iba na pomenovanie typu dedičnosti, ale aj na **odhad rizika** opakovania ochorenia v rodine, **identifikáciu** pravdepodobných **prenášačov** pri recesívnych ochoreniach a na **plánovanie genetického testovania**. Pri interpretácii je dôležité myslieť aj na javy, ktoré môžu rodokmeň „skresľovať“. Patria sem: **neúplná penetrancia** (jedinec s rizikovým genotypom nemusí mať prejavovaný fenotyp), **variabilná expresivita** (rôzna závažnosť prejavov) či neskorý nástup ochorenia, keď sa znak objaví až v dospelosti. Tieto pojmy sa v praxi často riešia aj pri modelových úlohách a pri interpretácii rodinných údajov.

V súčasnosti navyše platí, že otázky **biologického rodičovstva** alebo nejasných príbuzenských vzťahov sa dajú odborne riešiť pomocou analýzy DNA, čo významne zvyšuje spoľahlivosť genealogických záverov.

Populačná genetika posúva pohľad z úrovne rodiny na úroveň populácie. Zaoberá sa tým, ako často sa v populácii vyskytujú jednotlivé alely a genotypy, ako sa mení genofond a ktoré faktory tieto zmeny spôsobujú. Populáciu chápeme ako súbor jedincov jedného druhu žijúcich v reprodukčnom kolektíve so spoločným genofondom. **Genofond** je súhrn všetkých alel prítomných v populácii a môžeme si ho predstaviť aj cez „gametový fond“ (alely v gamétach) alebo „zygotový fond“ (alely v zygotách), ktoré spolu tvoria genetickú výbavu populácie. Z praktického medicínskeho hľadiska je populačná genetika dôležitá najmä pre pochopenie

výskytu dedičných ochorení, nosičstva a rizika v rôznych skupinách obyvateľstva, ako aj pre preventívne programy.

Genofond sa mení náhodnými aj zákonitými faktormi. V malých populáciách sa výrazne uplatňuje náhoda, teda **genetický drift** (génový posun), keď sa alelové frekvencie medzi generáciami menia už len tým, že sa do ďalšej generácie prenesie náhodný výber gamét. Vo veľkých populáciách sa viac uplatnia zákonité faktory, najmä mutácie, selekcia a migrácia. **Mutácie** sú zdrojom nových alel pre populačnú genetiku a medicínu. Relevantné sú najmä dedičné mutácie a alelové varianty s dopadom na funkciu proteínu. **Selekcia** (prírodný výber) ovplyvňuje, či nositeľ určitej alely zanechá potomstvo, negatívna selekcia odstraňuje z genofondu silne škodlivé alely, kým pozitívna selekcia môže v špecifických podmienkach zvýhodniť nositeľov (klasickým vysvetľovaným príkladom je výhoda heterozygotov pre kosáčikovú anémiu v oblastiach s maláriou). **Migrácia** premiešava genofond medzi populáciami a mení lokálne frekvencie mutácií. Moderné genetické metódy umožňujú spätne sledovať historické pohyby populácií podľa distribúcie variantov DNA.

Dôležitým východiskom populačnej genetiky je **Hardyho–Weinbergov zákon**. V **panmiktickej populácii** (náhodné párovanie geneticky nepríbuzných jedincov) a pri splnení ideálnych podmienok sa po jednej generácii ustáli rovnováha alelových a genotypových frekvencií. Ak označíme frekvenciu dominantnej alely ako „p“ a recesívnej ako „q“, platí rovnovážny stav „ $p + q = 1$ “. Genotypové frekvencie označujeme ako „ p^2 “ (dominantní homozygoti), „ $2pq$ “ (heterozygoti) a „ q^2 “ (recesívni homozygoti), teda „ $(p + q)^2 = 1$ “. Tento model sa v praxi používa na odhad nosičstva recesívnych ochorení a na kontrolu, či pozorované frekvencie genotypov zodpovedajú očakávaniu v danej populácii. Aby rovnováha platila, populácia musí byť panmiktická, dostatočne veľká a nesmie byť ovplyvňovaná selekciou, migráciou ani mutáciami. V reálnom svete sa tieto podmienky nikdy nenaplnia dokonale, no zákon je veľmi užitočný ako referenčný rámec.

Ak v populácii prevažuje **inbríding** (nenáhodné párovanie geneticky príbuzných jedincov), dochádza k posunu genotypových frekvencií. Rastie podiel homozygotov a klesá podiel heterozygotov (vyjadrený ako Wrightov koeficient inbreedingu - F). To je z medicínskeho hľadiska podstatné najmä preto, že sa zvyšuje pravdepodobnosť homozygotného stavu pre zriedkavé recesívne patologické alely, a tým aj výskyt recesívnych ochorení. Ďalšími typmi reprodukčných populácií sú **homogamia** (preferovanie párov s podobným fenotypom, čo môže zvyšovať výskyt konkrétnych fenotypov u potomkov) a **panmixia** ako ideálny model náhodného párovania. Populačno-genetické uvažovanie sa tak prepája s klinickou genetikou. Pomáha vysvetliť, prečo majú niektoré ochorenia odlišnú frekvenciu v rôznych regiónoch, etnických skupinách alebo izolátoch, a prečo je v niektorých rodinách riziko recesívnych ochorení vyššie.

Na okraji týchto metód, ale v praxi veľmi významne, stojí aj **forenzná genetika**. Ide o samostatný odbor, ktorý využíva najmä molekulovo-genetické postupy na identifikáciu osôb a biologických stôp v súdnej praxi, pri hromadných nešťastiach alebo pri sporoch o biologické príbuzenské vzťahy (napríklad paternitné analýzy). Príbuzenské analýzy v forenznej praxi sa obsahovo prelínajú s genealogickým myslením, pričom DNA dôkazy dokážu potvrdiť alebo vyvrátiť biologické väzby s vysokou spoľahlivosťou. Zároveň sa rozvíjajú prístupy ako genetická genealógia či geno-geografia, ktoré spájajú genetické dáta s rodinnou anamnézou a s historicko-populačnými súvislosťami. V medicíne to môže rozširovať možnosti odhadu rizika dedičných ochorení v rámci rodín a generácií, hoci vždy s dôrazom na etické a právne pravidlá práce s genetickými údajmi.



Modelové otázky

1. Čo určuje hodnotu H (dedivosť)?

- a. podiel genotypu na manifestácii výsledného fenotypu
- b. podiel fenotypových variácií spôsobených environmentálnymi faktormi
- c. genetická variácia v rámci populácie
- d. stupeň genetickej podobnosti medzi príbuznými

2. Čo znamená, keď $H = 0,3$?

- a. na manifestácii výsledného fenotypu sa podieľa na 30% genotyp
- b. na manifestácii výsledného fenotypu sa podieľa na 30% prostredie
- c. na manifestácii výsledného fenotypu sa podieľa na 3% genotyp
- d. na manifestácii výsledného fenotypu sa podieľa na 70% prostredie

3. Čo znamená, keď $H = 0,95$?

- a. na manifestácii výsledného fenotypu sa podieľa na 5% genotyp
- b. na manifestácii výsledného fenotypu sa podieľa na 5% prostredie
- c. na manifestácii výsledného fenotypu sa podieľa na 0,95% genotyp
- d. na manifestácii výsledného fenotypu sa podieľa na 0,5% prostredie

4. Čo je to genealogická metóda?

- a. analýza výskumu dvojčiat
- b. analýza rodokmeňa
- c. metóda používaná v genetike človeka
- d. populačná analýza

5. Matematické vyjadrenie Hardy-Weinbergovho zákona je:

- a. $(p + q)^2 = 1$
- b. $p - q = 1$
- c. $p^2 + 2pq + q^2 = 1$
- d. $2pq = 1$

6. Čo predstavuje premenná „p“ v Hardy-Weinbergovom zákone?

- a. frekvenciu heterozygotov
- b. frekvenciu dominantnej alely
- c. frekvenciu recesívnej alely
- d. frekvenciu zdravých jedincov

7. Čo predstavuje premenná „q“ v Hardy-Weinbergovom zákone?

- a. frekvenciu heterozygotov
- b. frekvenciu dominantnej alely
- c. frekvenciu recesívnej alely
- d. frekvenciu zdravých jedincov

8. Čo predstavuje premenná „2pq“ v Hardy-Weinbergovom zákone?

- a. frekvenciu heterozygotov
- b. frekvenciu dominantnej alely
- c. frekvenciu recesívnej alely
- d. frekvenciu zdravých homozygotov

9. Čo predstavuje premenná „p²“ v Hardy-Weinbergovom zákone?

- a. frekvenciu heterozygotov
- b. frekvenciu dominantnej alely
- c. frekvenciu recesívnej alely
- d. frekvenciu dominantných homozygotov

10. Čo predstavuje premenná „q²“ v Hardy-Weinbergovom zákone?

- a. frekvenciu heterozygotov
- b. frekvenciu dominantnej alely
- c. frekvenciu recesívnej alely
- d. frekvenciu recesívnych homozygotov

11. Ak je populácia v Hardy-Weinbergovej rovnováhe, tak pre ňu platí, že:

- a. populácie je pamniktická a nedochádza v nej k selekcii
- b. populácie je pamniktická a nedochádza v nej k mutácii
- c. populácie je pamniktická a nedochádza v nej k migrácii
- d. populácie nie je pamniktická

12. Prečo má genetika človeka svoje špecifiká oproti genetickému výskumu rastlín a živočíchov?

- a. genetika človeka sa nezameriava na dedičnosť patologických znakov
- b. u ľudí nie je možné vykonávať experimentálne kríženie
- c. pretože ľudia majú odlišnú štruktúru DNA ako rastliny a živočíchy
- d. pretože genetické štúdie u ľudí musia rešpektovať etické obmedzenia

13. Čo je cieľom klinickej genetiky?

- a. vykonávať experimentálne kríženie ľudských jedincov
- b. diagnostikovať dedičné ochorenia a stanoviť pravdepodobnosť ich výskytu
- c. vylúčiť potrebu prenatálneho testovania genetických ochorení
- d. určiť genetickú prognózu a podstatu geneticky podmienených porúch

14. Medzi metódy používané v humánnej genetike patria:

- a. gemelologická – výskum dvojčiat
- b. genealogická – rodokmeňová
- c. populačná
- d. cytogenetická

15. Čo umožňuje genealogická metóda v humánnej genetike?

- a. stanovenie typu dedičnosti sledovaného znaku na základe analýzy rodokmeňov
- b. určenie pravdepodobnosti mutácie v mitochondriálnej DNA
- c. pri recesívne dedičných ochoreniach identifikovať nositeľov patologickej alely
- d. stanovenie poradia génov na chromozóme pomocou rekombinačných frekvencií

16. Ktoré tvrdenia o zostavovaní genealogického rodokmeňa sú pravdivé?

- a. rodokmeň má zachytávať najmenej tri generácie, ideálne štyri
- b. členovia generácií sa označujú rímskymi číslami zľava doprava
- c. legenda je súčasťou rodokmeňa a obsahuje doplňujúce údaje
- d. identifikácia biologického otca nie je z genetického hľadiska podstatná

17. Ktoré tvrdenia o gemelologickej metóde sú správne?

- a. používa sa na stanovenie podielu dedičných a nededičných faktorov na znaku
- b. vychádza z porovnania monozygotných a dizygotných dvojčiat
- c. je založená na experimentálnom krížení vybraných jedincov
- d. nevyužíva hodnotenie konkordancie a diskordancie

18. Ako vznikajú monozygotné (jednovaječné) dvojčatá ?

- a. oplodnením dvoch rôznych vajíčok dvomi spermiami
- b. rozdelením zárodka (moruly) vo včasných štádiách embryogenézy
- c. vždy majú odlišný genotyp
- d. vznikajú pôvodne z jednej zygoty

19. Ktoré tvrdenia o monozygotných dvojčatách sú správne?

- a. majú za normálnych okolností úplne rovnaký genotyp
- b. koeficient príbuznosti je 100 %
- c. všetky fenotypické odlišnosti medzi nimi sú spôsobené negenetickými faktormi
- d. koeficient príbuznosti je 50 %

20. Ako vznikajú dizygotné (dvojvaječné) dvojčatá ?

- a. rozdelením jednej zygoty na dve časti
- b. oplodnením dvoch rôznych vajíčok dvomi rôznymi spermiami
- c. vyvíjajú sa v maternici v tom istom čase
- d. majú koeficient príbuznosti 100 %

21. Ktoré tvrdenia o dizygotných dvojčatách sú správne?

- a. koeficient príbuznosti ich genotypov je 50 %
- b. majú genetickú výbavu ako iní súrodenci
- c. majú úplne rovnaký genotyp
- d. všetky fenotypické rozdiely sú výlučne genetické

22. Čo sa v gemelologickej metóde porovnáva medzi MZ a DZ dvojčatami?

- a. zhodnosť (konkordancia) výskytu rovnakej formy znaku
- b. nezhodnosť (diskordancia) výskytu rovnakej formy znaku
- c. poradie génov na chromozóme
- d. priamo mutačný tlak v populácii

23. Čo vyjadruje veličina H (heritabilita, dedivosť)?

- a. podiel dedičnosti a prostredia na vytváraní určitého znaku
- b. koeficient príbuznosti medzi súrodencami
- c. výskyt alel v genofonde populácie
- d. typ reprodukčnej populácie

24. Ktoré premenné sa používajú vo vzorci na výpočet H?

- a. K_{MZ} – percento konkordancie znaku u monozygotných dvojčiat
- b. K_{DZ} – percento konkordancie znaku u dizygotných dvojčiat
- c. p – frekvencia dominantnej alely
- d. q – frekvencia recesívnej alely

25. Kedy je znak úplne dedične podmienený?

- a. keď $K_{MZ} = 100 \%$
- b. keď $H = 1$
- c. keď $K_{MZ} = K_{DZ}$
- d. keď $H = 0$

26. Ktorý príklad predstavuje úplne dedične podmienený znak?

- a. krvné skupiny
- b. spontánne potraty
- c. migrácia populácie
- d. mŕtvonarodené deti

27. Kedy je H rovná nule?

- a. keď sa K_{MZ} rovná K_{DZ}
- b. keď je znak úplne ovplyvnený negenetickými faktormi
- c. keď $K_{MZ} = 100 \%$
- d. keď $K_{DZ} = 0 \%$

28. Čo je podstatou genealogickej metódy?

- a. zhotovenie a analýza štandardného rodokmeňa
- b. priama analýza DNA polymorfizmov
- c. výskum dvojčiat
- d. hodnotenie genofondu celej populácie

29. Ktoré údaje sa pri genealogickej analýze sledujú okrem patologických stavov a anomálií?

- a. spontánne potraty
- b. mŕtvonarodené deti
- c. poruchy fertility
- d. ceny liekov

30. Ako sa nazýva člen rodiny, od ktorého sa začína genealogická analýza?

- a. proband
- b. mutant
- c. zygota
- d. gaméta

31. Ktoré tvrdenia o získavaní údajov pre rodokmeň sú správne?

- a. údaje treba podľa možnosti získať z viacerých zdrojov
- b. údaje treba objektivizovať (napr. zdravotné záznamy, matriky)
- c. stačí ústne tvrdenie bez overenia
- d. údaje sa nepoužívajú na zostavenie schémy

32. Ktoré pravidlá zostavenia rodokmeňa sú správne?

- a. rodokmeň má zachytiť najmenej tri generácie
- b. generácie sa označujú rímskymi číslami od najstaršej po najmladšiu
- c. členovia v generácii sa označujú arabskými číslami zľava doprava
- d. rodokmeň sa má vyhnúť zachyteniu širšieho príbuzenstva

33. Ktoré tvrdenia o obsahu genealogickej schémy (rodokmeňa) sú správne?

- a. rodokmeň má byť rozpracovaný do šírky aj do hĺbky
- b. súčasťou rodokmeňa je legenda s dôležitými údajmi
- c. rodokmeň sa označuje len písmenami bez čísel
- d. v legende sa neuvádzajú odchýlky v symboloch

34. Ako možno identifikovať každého člena rodiny v rodokmeni?

- a. pomocou súradníc (číslo generácie / číslo poradia v generácii)
- b. len podľa mena a priezviska
- c. len podľa dátumu narodenia
- d. pomocou hodnoty H

35. Čo je z genetického hľadiska najdôležitejšie pri genealogickej analýze, aj keď to niekedy nie je jednoduché?

- a. zistiť skutočných biologických rodičov, najmä otca
- b. zistiť veľkosť gametového fondu
- c. zistiť len geografickú polohu rodiny
- d. určiť mutačný tlak bez DNA

36. Ako sa dá v súčasnosti riešiť odborná stránka problému zistenia biologickej príbuznosti?

- a. identifikáciou osôb metódami analýzy DNA
- b. výlučne rodinnými spomienkami
- c. experimentálnym krížením
- d. len pomocou Hardy–Weinbergovho zákona

37. Čím sa zaoberá populačná genetika?

- a. genetickými javmi na úrovni celej populácie alebo jej časti
- b. výskytom alel v genofonde a genotypov v populácii
- c. experimentálnym krížením človeka
- d. výlučne diagnostikou jedného pacienta bez rodiny

38. Ktoré tvrdenia o populácii sú správne?

- a. populácia je súbor jedincov jedného druhu žijúcich v reprodukčnom kolektíve
- b. členovia populácie sú potenciálne schopní sa navzájom krížiť
- c. populácia má spoločný genofond
- d. populácia je vždy tvorená len príbuznými jedincami

39. Čo je genofond (*gene pool*)?

- a. súhrn všetkých génov (alel) členov určitej reprodukčnej populácie
- b. súbor alel iba v zygotách
- c. súbor alel iba v gamétach
- d. zoznam všetkých chromozómových aberácií v rodine

40. Ktoré tvrdenia o gamétovom a zygotovom fonde sú pravdivé?

- a. gamétový fond je množina všetkých alel v gamétach jedincov populácie
- b. zygotový fond je súbor alel v zygótach vzniknutých v populácii
- c. genofond si môžeme predstaviť ako súhrn gamétového a zygotového fondu populácie
- d. gamétový fond zahŕňa len recesívne alely

41. Ktoré faktory spôsobujú zmenu genofondu?

- a. génový posun (genetický drift)
- b. mutácie
- c. selekcia
- d. migrácia

42. V akých populáciách sa výrazne uplatňujú náhodné zmeny genofondu?

- a. v početne malých populáciách
- b. vo veľkých populáciách, kde ich účinok neprekrývajú náhodné zmeny
- c. v panmiktických populáciách bez ohľadu na veľkosť
- d. v populáciách, kde prebieha len pozitívna selekcia

43. Čo je genetický drift (génový posun)?

- a. náhodná zmena génových frekvencií medzi generáciami v malých populáciách
- b. zákonitý dôsledok migrácie vo veľkých populáciách
- c. proces, pri ktorom sa sleduje výskyt alel v gamétach
- d. rovnovážny stav genotypových frekvencií po jednej generácii

44. Ktoré tvrdenia platia o selekcii?

- a. selekcia ovplyvňuje, či sa nositeľ mutácie môže zúčastniť reprodukcie
- b. negatívna selekcia je častejšia
- c. pozitívna selekcia je zriedkavejšia
- d. selekcia nemá vplyv na genofond

45. Ktorý príklad predstavuje pozitívnu selekciu?

- a. výhoda heterozygotov pre alelu kosáčikovitej anémie v oblastiach endemických pre maláriu
- b. vznik moruly v embryogenéze
- c. úplná zhoda genotypu u MZ dvojčiat
- d. Hardy–Weinbergova rovnováha

46. Čo je migrácia v populačnej genetike?

- a. premiestňovanie veľkých skupín obyvateľstva
- b. faktor s dôsledkami na distribúciu mutácií v lokálnych populáciách
- c. proces bez vplyvu na výskyt mutácií
- d. forma homogamie

47. Ktoré oblasti študuje populačná genetika človeka?

- a. distribúciu genetických odlišností – mutácií a polymorfizmov v populácii
- b. rozvoj genetických odlišností pomocou selekcie, migrácie a genetického driftu
- c. výlučne genealogickú analýzu rodín
- d. len diagnostiku novorodencov v prvých 28 dňoch

48. Ktoré typy reprodukčných populácií rozoznávame?

- a. panmixia
- b. homogamia
- c. inbríding
- d. gamétový fond

49. Ktoré tvrdenia o panmixii sú správne?

- a. ide o dostatočne rozsiahlu populáciu s náhodným párovaním geneticky nepríbuzných jedincov
- b. je to otvorená populácia bez zásadných obmedzení (napr. geografických)
- c. v takejto populácii úplne platia pravidlá náhody pri kombinácii alel a výskyte genotypov
- d. je to populácia s nenáhodným párovaním príbuzných jedincov

50. Ktoré tvrdenia o inbrídingu sú pravdivé?

- a. ide o nenáhodné párovanie geneticky príbuzných jedincov
- b. u ľudí k nemu dochádza najmä v izolátoch (geografických, etnických, religióznych, ekonomických)
- c. výrazne zvyšuje pravdepodobnosť narodenia jedincov – homozygotov pre mutovanú alelu
- d. je typický len pre panmiktické populácie

51. Dedičné ochorenia sú spôsobené zmenami genetického materiálu rôzneho charakteru, ako napríklad:

- a. monogénové
- b. multifaktoriálne
- c. mitochondriálne
- d. infekčné

52. Ktorá z nasledujúcich možností je ďalší typ genetickej zmeny súvisiaci s dedičnými ochoreniami?

- a. aberácie chromozómov
- b. zmeny krvného tlaku
- c. poruchy glykemickej krivky
- d. deficit vitamínov

53. Praktická aplikácia genetických poznatkov v medicíne umožňuje:

- a. stanoviť riziko výskytu geneticky podmieneného stavu v rodine (genetická prognóza)
- b. v niektorých prípadoch prenatalne potvrdiť alebo vylúčiť geneticky podmienené postihnutie plodu
- c. nahradiť všetky klinické vyšetrenia iba rodokmeňom
- d. poznať podstatu rozličných geneticky podmienených patologických stavov

54. Populačná genetika:

- a. využíva modelovanie a porovnáva modelovú populáciu s reálnou populáciou
- b. má výrazné preventívne a medicínsko-praktické zameranie
- c. je založená na experimentálnom krížení ľudí
- d. sleduje výskyt alel v genofonde a genotypov v populácii

55. Podľa metodického prístupu má populačná genetika dva základné odbory:

- a. teoretická genetika populácií, ktorej základom sú matematické modely
- b. empirická genetika populácií
- c. cytogenetická genetika populácií
- d. forenzná genetika populácií

56. Ktoré tvrdenia o homogamii sú správne?

- a. ide o preferovanie sobášov a rodičovstva medzi fenotypovo podobnými jedincami
- b. môže zvýšiť pravdepodobnosť výskytu rovnakej formy patologických fenotypov u potomkov
- c. ide o náhodné párovanie geneticky nepříbuzných jedincov
- d. znižuje pravdepodobnosť výskytu rovnakých fenotypov u potomkov

57. Na základe Wrightovho koeficientu inbrídingu (F) dochádza v populácii v porovnaní s panmiktickou populáciou k:

- a. zvýšeniu frekvencie obidvoch typov homozygotov na úkor heterozygotov
- b. zníženiu frekvencie heterozygotov
- c. zvýšeniu frekvencie heterozygotov a zníženiu homozygotov
- d. zachovaniu frekvencií genotypov podľa Hardyho-Weinbergovej rovnováhy

58. Z nasledujúcich tvrdení je pravdivé:

- a. v novorodeneckom období sa prejaví väčšina vrodených vývojových chýb
- b. pri podozrení na genetické ochorenie odosielame dieťa do ambulancie lekárskej genetiky
- c. prvým krokom je vždy analýza DNA bez potreby analýzy rodokmeňa
- d. minimálne trojgeneračný rodokmeň je súčasťou genealogickej analýzy v prvom kroku

59. Hlavnými odvetviami forenzej genetiky sú:

- a. kriminalistická genetika
- b. identifikačná genetika
- c. skúmanie biologických príbuzenských vzťahov (napr. paternitná analýza)
- d. gemelologická metóda

60. Forenzná genetika sa v praxi využíva najmä na:

- a. identifikáciu osôb a biologických stôp v súdnej praxi
- b. liečbu monogénových ochorení pomocou génovej terapie
- c. určovanie výlučne krvnej skupiny AB0 pri transfúziách
- d. potvrdzovanie alebo vyvracanie biologických príbuzenských vzťahov (napr. maternitné analýzy)

Klíč k modelovým otázkám

1. SNNN	21. SSNN	41. SSSS
2. SNNS	22. SSNN	42. SNNN
3. NSNN	23. SNNN	43. SNNN
4. NSSN	24. SSNN	44. SSSN
5. SNSN	25. NSNN	45. SNNN
6. NSNN	26. SNNN	46. SSNN
7. NNSN	27. SSNN	47. SSNN
8. SNNN	28. SNNN	48. SSSN
9. NNNS	29. SSSN	49. SSSN
10. NNNS	30. SNNN	50. SSSN
11. SSSN	31. SSNN	51. SSSN
12. NSNS	32. SSSN	52. SNNN
13. NSNS	33. SSNN	53. SSNS
14. SSSS	34. SNNN	54. SSNS
15. SNSN	35. SNNN	55. SSNN
16. SNSN	36. SNNN	56. SSNN
17. SSNN	37. SSNN	57. SSNN
18. NSNS	38. SSSN	58. SSNS
19. SSSN	39. SNNN	59. SSSN
20. NSSN	40. SSSN	60. SNNN

3. Monogénová dedičnosť.

Monogénová dedičnosť označuje prenos znakov a ochorení, pri ktorých je konkrétna forma znaku podmienená mutáciou alebo variantom **jedného génu v jednom lokuse**. Takéto znaky môžu byť **normálne** (napríklad krvné skupiny) alebo **patologické** (genetické ochorenia). Podľa toho, či sa daný lokus nachádza na autozóme alebo na pohlavnom chromozóme, rozlišujeme **autozómovú** a **gonozómovú** dedičnosť. Z hľadiska vzťahu alel sa monogénové znaky môžu dediť **dominantne** alebo **recesívne**, pričom **dominancia** môže byť **úplná**, **neúplná** (intermediárna) alebo **kodominantná**.

Základným biologickým podkladom monogénovo podmienených patologických stavov je najčastejšie **mutácia na úrovni génu** (tzv. bodová mutácia v širšom zmysle), ktorá vedie k zmene syntézy alebo funkcie génového produktu, spravidla proteínu. **Dôsledok mutácie** závisí nielen od jej typu a rozsahu, ale najmä od polohy: ak mutácia zasiahne promótor, transkripcia nemusí prebehnúť a proteín sa nevytvorí. Ak zasiahne miesto kódujúce aktívne centrum proteínu, proteín môže vzniknúť, ale je nefunkčný.

Alela je konkrétna verzia génu v danom lokuse. **Genotyp** je súbor alel jedinca (a zároveň aj konkrétna kombinácia alel pre určitý znak), **fenotyp** je súbor znakov jedinca alebo konkrétna forma jedného znaku. **Homozygot** má pre daný gén dve rovnaké alely, **heterozygot** dve rozdielne alely. Zložený heterozygot má dve rozdielne mutované alely toho istého génu, pričom mutácie sú na odlišných miestach a vedú k produkcii odlišných izoproteínov. **Hemizygot** je jedinec s jednou aktívnou alelou pre daný gén, typicky muž pre gény uložené v heterologickej časti chromozómu X. **Lokus** je miesto uloženia génu na chromozóme, pričom lokusy génov sú usporiadané lineárne. Pri niektorých systémoch je dôležitý **multialelizmus** (viac ako dve alely v populácii) a odlišné formy dominancie: pri **úplnej dominancii** jedna dominantná alela stačí na prejav znaku a fenotypovo nerozoznáme heterozygota od dominantného homozygota. Pri **neúplnej dominancii** sa na prejave podieľajú obe alely a výsledok môže byť intermediárny. Pri kodominancii sa obe alely prejavujú nezávisle a vznikajú dva fenotypové prejavy naraz (klasicky krvná skupina AB).

V **klinickej praxi** však vzťah medzi genotypom a fenotypom často nie je „jedna mutácia = jedno ochorenie“. Ten istý klinický obraz môže vzniknúť rôznymi mutáciami a niekedy aj v rôznych génoch. Rozlišujeme alelickú a lokusovú heterogenitu. **Alelická heterogenita** vyjadruje stav, keď rôzne mutácie v tom istom géne môžu viesť k rovnakému alebo fenotypovo príbuznému ochoreniu (napr. rôzne mutácie v géne *DMD*, ktoré vedú k Duchenneovej alebo Beckerovej svalovej dystrofii). Rozdiel často súvisí s tým, či mutácia zachováva **čítací rámec**. O **lokusovej heterogenite** hovoríme v prípade, ak rovnaký fenotyp môže byť spôsobený mutáciami v rôznych génoch (napr. vrodená hluchota alebo retinitis pigmentosa, kde podobný klinický obraz môže vzniknúť poruchou mnohých odlišných génov).

Pre **klinickú prax** sú zásadné pojmy penetrancia a expresivita. **Penetrancia** vyjadruje, u koľkých nositeľov rovnakého genotypu sa fenotyp prejaví (udáva sa ako percento). Úplne penetrantný gén sa prejaví u všetkých nositeľov, neúplne penetrantný len u časti. **Expresivita** vyjadruje stupeň prejavu (napríklad ľahký, stredný, ťažký priebeh), pričom variabilná expresivita znamená, že nositelia rovnakej mutácie môžu mať rozdielnú závažnosť prejavov. Tieto dva javy vysvetľujú, prečo niektoré monogénové ochorenia v rodokmeni „vyzerajú“ netypicky alebo prečo sa rovnaké ochorenie môže klinicky prejavovať rôzne, vrátane odlišného veku nástupu.

Autozómovo dominantná dedičnosť znamená, že lokus je na autozóme a na prejav znaku stačí jedna dominantná alela. Postihnutie sa typicky vyskytuje rovnako často u mužov aj u žien a v rodine sa objavuje často v každej generácii, čo vytvára tzv. **vertikálny prenos**. Prenos z otca na syna je možný. Ak sú obaja rodičia heterozygoti, teoreticky 75 % potomkov bude mať dominantnú formu znaku. Ak jedinec nemá dominantnú formu, je recesívny homozygot. Ak sú obaja rodičia nositeľmi recesívnej formy, dominantná forma u potomka vznikne len ako **mutácia de novo**.

V klinickej genetike je tiež praktické pochopiť, ako sa alela „stane“ autozómovo dominantnou. Často ide o mechanizmy ako **haploinsuficiencia** (jedna funkčná kópia génu nestačí), **gain-of-function** (získanie novej alebo zvýšenej funkcie) alebo **dominantný negatívny efekt** (mutovaný produkt ruší funkciu normálneho).

Medzi najznámejšie normálne znaky s jednoduchým typom dedičnosti patria **krvné skupiny**. V **systéme AB0** sú fenotypy určené prítomnosťou **aglutinogénov** na povrchu erytrocytov a v sére sa nachádzajú prirodzené protilátky – **aglutiníny**. Tento systém je typickým príkladom multialelizmu (alely A, B, 0), kde sú A a B navzájom kodominantné a obe dominujú nad alelou 0. Preto existuje 6 genotypových kombinácií, ale len 4 fenotypy (A, B, AB, 0). Z klinického hľadiska je dôležité, že pri fenotype A alebo B nevieme z fenotypu priamo určiť genotyp, lebo môže ísť o AA alebo A0, resp. BB alebo B0, a pri genetických výpočtoch rizika je potrebné rátať s oboma možnosťami.

Rh systém sa v základnom prístupe správa autozómovo dominantne: Rh⁺ jedinec má antigén na erytrocytoch, Rh⁻ ho nemá, pričom Rh⁻ je recesívny homozygot. Vysvetľujeme to Fisherovou teóriou, v lokuse môžu byť alely CDE, kde rozhodujúca je dominantná alela D a antigénový produkt alely d sa nedokazuje.

Autozómovo dominantné ochorenia majú viacero typických znakov. V rodokmeni sa spravidla objavujú vo viacerých generáciách, postihnutý jedinec má zvyčajne postihnutého rodiča a výskyt nie je viazaný na pohlavie. Z manželstva heterozygotne postihnutého a zdravého jedinca je teoretický pomer postihnutých a nepostihnutých detí 1 : 1. V praxi však do obrazu vstupuje selekcia: pri život ohrozujúcich stavoch pôsobí negatívna selekcia a takéto ochorenia potom často pozorujeme ako mutácie *de novo*. Výnimkou sú ochorenia s neskorým nástupom alebo s takým priebehom, ktorý nebráni reprodukcii. Typickým príkladom je **Huntingtonova choroba**, degeneratívne ochorenie bazálnych ganglií s progresívnymi choreatickými pohybmi a demenciou, s priemerným začiatkom v dospelosti. Molekulárny základ je expanzia tripletu CAG v príslušnom lokuse, pričom platí, že čím väčšia expanzia, tým skorší nástup a ako praktická metóda detekcie sa používa PCR.

Medzi ďalšie príklady autozómovo dominantných ochorení patria **neurofibromatóza typu 1 a typ 2** s variabilnou expresivitou a **achondroplázia**, kde sa zdôrazňuje, že dominantní homozygoti nie sú životaschopní a u heterozygotov môže byť obraz menej závažný pri neúplnej dominancii.

Autozómovo recesívna dedičnosť patologických znakov znamená, že na prejav ochorenia musia byť prítomné identické patologické alely na oboch lokusoch, teda postihnutý je spravidla recesívny homozygot. Ochorenie sa typicky neobjavuje v každej generácii a často sa vyskytuje medzi súrodencami postihnutého (**horizontálny typ dedičnosti**). Rodičia sú zvyčajne klinicky zdraví heterozygoti (**prenášači**), a pri páre dvoch prenášačov je teoretické riziko postihnutého dieťaťa 25 %. Zároveň môžeme povedať, že u ľudí môže byť skutočné rozdelenie genotypov v

malých rodinách náhodné. Pri autozómovo recesívnych ochoreniach bývajú rodičia častejšie príbuzní a typickým produktom patologického génu je enzýmový defekt, teda **enzymopatia**, často sa prejavujúca ako dedičná metabolická porucha.

Medzi príklady autozómovo recesívnych ochorení patria: alkaptonúria, cystická fibróza, fenyلكetonúria a ďalšie. **Alkaptonúria** je porucha metabolizmu fenylalanínu a tyrozínu s hromadením kyseliny homogentizovej, tmavnutím moču a ukladaním ochrnotického pigmentu v spojivových tkanivách, s neskoršími kĺbovými komplikáciami. Uvádza sa aj výrazne vyšší výskyt na Slovensku a viac typov mutácií v zodpovednom géne, pričom v diagnostike sa spomína PCR a následné potvrdenie sekvenovaním.

Cystická fibróza je spôsobená poruchou transportu chloridových iónov a vody v exokrinných žľazách s tvorbou viskózneho hlienu. Je častá v populácii bielej rasy a uvádza sa konkrétna mutácia v gén *CFTR* (konkrétne F508del).

Fenyلكetonúria je vrodená porucha metabolizmu aminokyselín, často zachytená novorodeneckým skríningom, s poškodením enzýmu fenylalanín hydrolázy a typickými klinickými prejavmi pri neliečení aj tu sa uvádza veľký počet známych mutácií a možnosť prenatálnej diagnostiky pomocou DNA analýzy.

Gonozómová dedičnosť je viazaná na pohlavné chromozómy X a Y. Dôležitým rozdielom oproti autozómom je, že muž má len jeden chromozóm X, a preto je hemizygot pre gény uložené v heterologickej časti X. V dôsledku toho sa recesívne alely na X u mužov často prejavujú už pri prítomnosti jedinej patologickej alely. Chromozóm X patrí medzi väčšie chromozómy a je na ňom veľké množstvo génov, zatiaľ čo chromozóm Y je malý a dedičnosť viazaná na Y (holandrická) sa v humánnej klinickej genetike považuje za málo prakticky významnú.

Pri X-viazanej dominantnej dedičnosti je patologický gén na chromozóme X a typicky prevládajú ženy medzi postihnutými, pričom prenos z otca na syna nie je možný. Ak je matka heterozygot, riziko pre synov aj dcéry je 50 %. Postihnutý muž nemá postihnutých synov, ale všetky jeho dcéry budú postihnuté. U mužov býva priebeh často ťažší až letálny, a u heterozygotných žien môže normálna alela zmierňovať účinok patologickej alely. Takéto jednotky sú zriedkavejšie aj preto, že tu často pôsobí negatívna selekcia. Ako príklady sa uvádzajú **hypofosfatemická rachitída rezistentná na vitamín D** a **Rettov syndróm**. Pri hypofosfatemickej rachitíde je popísaný deficit fosforu so zníženou reabsorpciou v proximálnom tubule obličky, klinický obraz rachitídy a informácia, že fyziologické dávky vitamínu D nemajú terapeutický účinok. Pri Rettovom syndróme sa zdôrazňuje výskyt takmer výlučne u dievčat, spočiatku zdanlivo normálny vývin a následná regresia so stratou reči a vedomého používania rúk, a dedičnosť ako X-viazaná dominantná s neúplnou penetranciou a variabilnou expresivitou.

Pri X-viazanej recesívnej dedičnosti prevažujú medzi postihnutými muži a prenos z otca na syna nie je možný. Ak je otec zdravý a matka je prenášačka, pravdepodobnosť postihnutia synov je 50 %, dcéry sú spravidla nepostihnuté, ale približne 50 % z nich môže byť prenášačkami. Postihnutý otec odovzdá patologickú alelu všetkým dcéram, ktoré budú prenášačky (ak od matky dostanú normálnu alelu). U prenášačiek sa môžu objaviť miernejšie prejavy v závislosti od **inaktivácie chromozómu X podľa Lyonovej hypotézy**, čo súvisí s mozaikovitou buniek a tým, ktorý X chromozóm je v danej bunke aktívny. **Inaktivácia X** je pritom spravidla **náhodný proces** prebiehajúci v ranom embryonálnom vývine (v

jednotlivých bunkách sa náhodne „vypne“ buď maternálny alebo paternálny X chromozóm), a preto vzniká mozaika buniek s odlišne aktívnym X chromozómom. Pri výrazne nerovnomernej inaktivácii sa môžu patologické prejavy zvýrazniť aj u prenášačiek.

Medzi príklady X-viazaných recesívnych ochorení patria **hemofília A** (deficit koagulačného faktora VIII) a **hemofília B** (deficit faktora IX), **Duchennova svalová dystrofia** a **Beckerova svalová dystrofia** (obidve súvisia s génom pre dystrofin, pričom ide o rôzne mutácie alely toho istého génu – interalelická heterogenita), **daltonizmus** (červeno-zelená farbosleposť), **adrenoleukodystrofia** a **Fabryho choroba**. Pri hemofíliách sa zdôrazňuje typické krvácanie a fakt, že dostupné náhrady koagulačných faktorov významne zlepšujú klinický priebeh. Pri Duchennovej dystrofii sa uvádza ťažký progresívny priebeh s letálnym koncom v mladom veku a veľký gén *DMD* s častými deléciami exónov. Beckerova dystrofia má neskorší začiatok a miernejší priebeh.

Y-viazaná (holandrická) dedičnosť je podmienená génmi uloženými na chromozóme Y. Týka sa výlučne mužov, pretože len muži majú chromozóm Y (karyotyp 46, XY). Typickým znakom je prenos z otca na všetkých synov, pričom dcéry nemôžu byť postihnuté ani prenášačky, pretože chromozóm Y nezdedia. V porovnaní s X chromozómom obsahuje Y chromozóm výrazne menej génov. Väčšina z nich súvisí so spermatogenezou a mužskou fertilitou. Z klinického hľadiska sa Y-viazané ochorenia vyskytujú zriedkavo a často ide skôr o poruchy mužskej plodnosti (napr. mikrodelecie oblasti AZF). Rodokmeňový obraz je preto jednoduchý: postihnutí sú len muži a znak sa prenáša striktne po mužskej línii bez preskakovania generácií (ak je postihnutý otec a má synov).

Monogénová dedičnosť prepája molekulárny základ (mutácia → zmenený proteín alebo zmenená expresia) s typickými rodokmeňovými vzorcami prenosu. Dominantné ochorenia sa častejšie prejavujú „vertikálne“ naprieč generáciami, recesívne „horizontálne“ medzi súrodencami. Pri gonozómovej dedičnosti je kľúčová hemizygotnosť mužov pre X-chromozóm a mozaikovitosť žien v dôsledku inaktivácie X, čo výrazne ovplyvňuje frekvenciu postihnutia a klinickú variabilitu.

Typ dedičnosti	Kde je gén	Typický obraz	Prenos otec-syn	Kľúčové riziká
Autozómovo dominantná (AD)	autozóm	často v každej generácii, muži=ženy	možný	heterozygot×zdravý 1:1 heterozygot×heterozygot 3:1 pri znaku: dvaja heterozygoti = 75 % dominantný fenotyp
Autozómovo recesívna (AR)	autozóm	často medzi súrodencami, nie v každej generácii, muži=ženy	možný	dvaja heterozygoti = 25 % postih. heterozygot×postihnutý 1:1
X-viazaná dominantná (XD)	X	viac žien, muži často ťažší/letálny priebeh	nie je možný	heterozygotná matka → 50 % synovia aj dcéry postihnutý otec → všetky dcéry postihnuté, synovia nie
X-viazaná recesívna (XR)	X	viac mužov, ženy často prenášačky (niekedy prejavy pri Lyonovej hypotéze)	nie je možný	prenášačka matka + zdravý otec→50% synovia postihnutí a 50 % dcéry prenáš. postihnutý otec → dcéry prenášačky (ak od matky normálny X)
Y-viazaná (holandrická)	Y	postihnutí iba muži, výskyt v každej generácii po mužskej línii	vždy	postihnutý otec → 100 % synov postihnutých dcéry nikdy nie sú postihnuté



Modelové otázky

1. Vysvetlite dedičnosť Rh faktora:

- a. Rh faktor sa dedí autozomálne dominantne, čo znamená, že stačí jedna kópia Rh pozitívnej alely, aby sa u jedinca prejavil Rh pozitívny znak.
- b. Rh faktor sa dedí autozomálne recesívnym spôsobom, pričom na vyjadrenie Rh negatívneho znaku sú potrebné dve kópie Rh negatívnej alely
- c. Rh faktor je ovplyvnený genetickými faktormi aj faktormi prostredia, pričom gén určuje krvnú skupinu len za určitých podmienok
- d. dedičnosť Rh faktora je recesívna a viazaná na pohlavie

2. Jediniec, ktorý má pre konkrétny gén len jednu alelu sa nazýva:

- a. hemizygot
- b. heterozygot
- c. dominantný homozygot
- d. recesívny homozygot

3. Frekvencia s akou sa u nositeľov genotypu skutočne prejaví znak sa nazýva:

- a. úplná dominancia
- b. kodominancia
- c. variabilná expresivita
- d. penetrancia

4. Alela je:

- a. konkrétna forma génu, ktorá sa nachádza v špecifickej polohe na chromozóme
- b. verzia genetickej informácie
- c. frekvencia výskytu znakov v konkrétnej populácii
- d. štruktúrny alebo funkčný znak organizmu

5. Lokus je:

- a. pozícia génu na chromozóme
- b. alternatívna forma génu
- c. oblasť génu na centrozóme
- d. frekvencia znaku v populácii

6. Expresivita je:

- a. frekvencia výskytu znaku
- b. stupeň prejavu alely (napr. miera klinických prejavov)
- c. jav, kedy sa znak vyskytuje u viacerých členov rodiny v rovnakej forme
- d. vyjadrovaná obvykle v % výskytu v populácii

7. Penetrancia je:

- a. frekvencia výskytu znaku zo všetkých nositeľov určitého genotypu
- b. stupeň prejavu alely (napr. miera klinických prejavov)
- c. jav, kedy sa znak vyskytuje u viacerých členov rodiny v rovnakej forme
- d. vyjadrovaná obvykle v % výskytu znaku u nositeľov rovnakého genotypu

8. Kodominancia znamená, že:

- a. znak je podmienený environmentálnymi vplyvmi, ktorý má rovnaký fenotyp ako geneticky podmienený znak
- b. na tvorbe fenotypu sa podieľajú obidve alely, nezávisle od seba
- c. znak sa vyskytuje u viacerých členov rodiny v rovnakej forme
- d. vznikajú dva fenotypové prejavy, kódované jedným párom alel

9. Intermediarita znamená, že:

- a. znak je podmienený environmentálnymi vplyvmi, a má rovnaký fenotyp ako geneticky podmienený znak
- b. na tvorbe znaku sa podieľajú obidve alely nezávisle od seba
- c. na tvorbe znaku sa prejavujú obidve alely rovnakou mierou
- d. vznikajú dva rôzne fenotypové prejavy

10. Neúplná dominancia je:

- a. znak podmienený environmentálnymi vplyvmi, ktorý má rovnaký fenotyp ako geneticky podmienený znak
- b. jav kedy sa na tvorbe znaku podieľajú obidve alely nezávisle od seba
- c. keď sa na tvorbe znaku prejavujú obidve alely rovnakou mierou
- d. vznik dvoch rôznych fenotypových prejavov

11. U heterozygota sa pri intermediarite podieľa na tvorbe znaku:

- a. len dominantná alela
- b. len jedna alela
- c. alely v závislosti na vzdialenosti od centroméry
- d. obidve alely

12. O minoritných génoch platí, že:

- a. jednotlivý gén má malý účinok na fenotyp
- b. jednotlivý gén má malý účinok na formovanie znaku
- c. jednotlivý gén má veľký účinok na fenotyp
- d. mutácia jedného génu väčšinou nezmení formu znaku

13. Gonozómová dedičnosť:

- a. nemá klinický význam
- b. neexistuje
- c. ide pri nej o prenos génov lokalizovaných na chromozómoch X a Y
- d. ide pri nej o prenos génov lokalizovaných na autozómoch X a Y

14. Monogénovo dedičné sú znaky:

- a. pri ktorých sú fenotypy podmienené génmi v jednom lokuse
- b. podmienené jedným alelovým párom
- c. podmienené vždy jednou alelou
- d. podmienené prostredím

15. Podľa umiestnenia lokusu poznáme monogénovú dedičnosť:

- a. dominantnú
- b. recesívnu
- c. autozómovú
- d. gonozómovú

16. Variabilná expresivita znamená, že:

- a. u nositeľov rovnakej patologickej alely sa sleduje rozdielna závažnosť fenotypu
- b. gén sa prejaví u všetkých nositeľov
- c. znak sa dedí len cez mužov
- d. znak má vždy kontinuálnu distribúciu

17. Matka má krvnú skupinu 0 a dieťa krvnú skupinu A. Určite krvnú skupinu možného otca:

- a. B0
- b. A0
- c. AB
- d. AA

18. Medzi ochorenia s autozómovo dominantným typom dedičnosti patria:

- a. achondroplázia
- b. Huntingtonova choroba
- c. alkaptonúria
- d. cystická fibróza

19. Huntingtonova choroba patrí medzi ochorenia:

- a. s autozómovo dominantným typom dedičnosti
- b. s autozómovo recesívnym typom dedičnosti
- c. s X-viazaným dominantným typom dedičnosti
- d. s X-viazaným recesívnym typom dedičnosti

20. Achondroplázia je ochorenie:

- a. autozomálne dominantné
- b. autozomálne recesívne
- c. gonozomálne recesívne
- d. gonozomálne dominantné

21. Pri autozomálne dominantnej dedičnosti:

- a. lokalizácia génu je na niektorom autozóme
- b. zdraví členovia rodiny majú len postihnuté deti
- c. zdraví členovia rodiny môžu preniesť ochorenie na svoje deti
- d. gén je lokalizovaný na niektorom gonozóme

22. Ochorenie spôsobujúca alela sa dedí autozómovo dominantne. Jeden z rodičov je heterozygot a druhý recesívny homozygot. Pravdepodobnosť výskytu ochorenia u ich potomkov je:

- a. 75%
- b. 25%
- c. 50%
- d. všetci budú postihnutí

23. Pri autozomálne dominantnej dedičnosti:

- a. lokalizácia patologického génu je na niektorom autozóme
- b. zdraví členovia rodiny neprenášajú ochorenie na svoje deti
- c. zdraví členovia rodiny môžu preniesť ochorenie na svoje deti
- d. gén je lokalizovaný na autozóme, resp. gonozóme

24. Pri ochorení dedičnom autozómovo dominantne:

- a. postihnutý jedinec môže byť homozygot dominantný
- b. postihnutý jedinec môže byť homozygot recesívny
- c. postihnutý jedinec nemôže byť homozygot dominantný
- d. postihnutý jedinec môže byť heterozygot

25. Muž, ktorý má neurofibromatózu typu 2, má so zdravou ženou zdravého syna a chorú dcéru. Platí tvrdenie:

- a. muž má mutáciu v géne *NF1* na chromozóme 22
- b. muž má mutáciu v géne *NF2* na chromozóme 17
- c. muž má mutáciu v géne *NF2* na chromozóme 22
- d. chorá dcéra má genotyp dominantného homozygota

26. Pri autozomálne recesívnej dedičnosti ochorenia:

- a. postihnutý jedinec má obyčajne postihnutých rodičov
- b. rodičia postihnutých nikdy nie sú vzájomne príbuzní
- c. v potomstve 2 zdravých osôb nikdy nie sú postihnuté deti
- d. v potomstve 2 zdravých osôb môžu byť aj postihnuté deti

27. Medzi ochorenia s autozomálne recesívnym typom dedičnosti patria:

- a. hemofília A
- b. daltonizmus
- c. alkaptonuria
- d. cystická fibróza

28. Fenylketónúria patrí medzi ochorenia:

- a. autozomálne dominantné
- b. autozomálne recesívne
- c. s X-viazaným dominantným typom dedičnosti
- d. s X-viazaným recesívnym typom dedičnosti

29. Cystická fibróza patrí medzi ochorenia s:

- a. autozómovo dominantným typom dedičnosti
- b. autozómovo recesívnym typom dedičnosti
- c. X-viazaným dominantným typom dedičnosti
- d. X-viazaným recesívnym typom dedičnosti

30. Pri autozomálne recesívnej dedičnosti:

- a. rodičia sú obyčajne postihnutí
- b. produktom patologického génu je najčastejšie defektný enzým
- c. pomer pohlaví medzi postihnutými je 3:1
- d. pomer pohlaví medzi postihnutými je 1:3

31. Ochorenie spôsobujúca alela sa dedí autozómovo recesívne. Jeden z rodičov je dominantný homozygot a druhý heterozygot. Pravdepodobnosť výskytu ochorenia u ich potomkov je:

- a. žiadne dieťa nebude postihnuté
- b. 50%
- c. 25%
- d. všetky deti sú postihnuté

32. Cystická fibróza:

- a. patrí medzi zriedkavé nededičné metabolické poruchy
- b. dedí sa autozómovo dominantne
- c. dedí sa autozómovo recesívne
- d. patrí medzi časté nededičné metabolické poruchy

33. Fábryho choroba patrí medzi ochorenia s:

- a. autozómovo dominantným typom dedičnosti
- b. autozómovo recesívnym typom dedičnosti
- c. X-viazaným dominantným typom dedičnosti
- d. X-viazaným recesívnym typom dedičnosti

34. S akou pravdepodobnosťou, budú mať rodičia pri X recesívnom type dedičnosti choré deti, ak je matka prenášačka a otec je chorý?

- a. synovia budú s pravdepodobnosťou 50% zdraví a 50% pravdepodobnosťou chorí
- b. všetci synovia budú chorí
- c. všetky dcéry budú choré
- d. dcéry budú choré s pravdepodobnosťou 50% alebo s 50% zdravé (prenášačky)

35. Medzi ochorenia s X-viazaným recesívnym typom dedičnosti patria:

- a. hemofília A
- b. daltonizmus
- c. alkaptonúria
- d. cystická fibróza

36. Medzi ochorenia s X-viazaným recesívnym typom dedičnosti patria:

- a. hemofília A
- b. Duchennova muskulárna dystrofia
- c. Rettov syndróm
- d. cystická fibróza

37. S akou pravdepodobnosťou pri X-recesívnom type dedičnosti budú mať rodičia, keď matka je zdravá a otec je nositeľom patologického znaku, choré deti?

- a. dcéry budú na 50% zdravé a na 50% prenášačky, synovia budú zdraví
- b. všetci synovia budú chorí
- c. všetky dcéry budú choré
- d. dcéry budú na 100% zdravé prenášačky a synovia budú zdraví

38. S akou pravdepodobnosťou pri X recesívnom type dedičnosti budú mať rodičia choré deti, keď sú matka aj otec chorí?

- a. dcéry budú s pravdepodobnosťou 50% zdravé a s pravdepodobnosťou 50% choré
- b. všetci synovia budú chorí
- c. všetky dcéry budú choré
- d. dcéry budú s pravdepodobnosťou 50% choré a s pravdepodobnosťou 50% prenášačky

39. Hemofília A je:

- a. najčastejšia dedičná porucha krvnej zrážanlivosti
- b. podmienená chýbaním faktora IX
- c. podmienená chýbaním faktora XI
- d. podmienená chýbaním faktora III

40. S akou pravdepodobnosťou pri X recesívnom type dedičnosti budú mať rodičia choré deti, keď je matka chorá a otec je zdravý?

- a. dcéry budú s pravdepodobnosťou 50% zdravé a s pravdepodobnosťou 50% choré
- b. všetci synovia budú chorí
- c. všetky dcéry budú choré
- d. dcéry budú s pravdepodobnosťou 100% zdravé, ale budú prenášačky

41. Pri X-viazanom recesívnom type dedičnosti, dostanú od postihnutého otca patologickú alelu:

- a. len synovia
- b. len dcéry
- c. 50% dcér a 50% synov
- d. všetci synovia a všetky dcéry

42. Hemofília B patrí medzi ochorenia:

- a. s autozómovo dominantným typom dedičnosti
- b. s autozómovo recesívnym typom dedičnosti
- c. s X-viazaným dominantným typom dedičnosti
- d. s X-viazaným recesívnym typom dedičnosti

43. Pri X-viazanom recesívnom type dedičnosti:

- a. od postihnutého otca dostanú patologický gén len synovia
- b. od postihnutého otca dostanú patologický gén len dcéry
- c. od postihnutého otca dostane patologický gén 50% dcér a 50% synov
- d. od postihnutého otca dostanú patologický gén všetci synovia a všetky dcéry

44. Je možné, aby žena, prenášačka X-viazaného recesívneho ochorenia, mala fenotypové prejavy? Ak áno, za akých okolností?

- a. áno, keď vo väčšine buniek dôjde k inaktivácii chromozómu X, ktorý nesie dominantnú alelu
- b. nie
- c. áno, keď vo väčšine buniek dôjde k inaktivácii chromozómu X, ktorý nesie recesívnu alelu
- d. áno, ale iba ak je recesívna alela od matky

45. S akou pravdepodobnosťou pri X-dominantnom type dedičnosti budú mať rodičia, keď matka je zdravá a otec je nositeľom patologického znaku, zdravé deti?

- a. všetky dcéry budú prenášačky
- b. 50:50
- c. všetky dcéry budú zdravé
- d. všetci synovia budú zdraví

46. S akou pravdepodobnosťou budú mať rodičia pri X-dominantnom type dedičnosti, choré deti, keď matka je zdravá a otec je chorý?

- a. všetky dcéry budú prenášačky
- b. všetci synovia budú chorí
- c. všetky dcéry budú zdravé
- d. 50:50

47. Medzi ochorenia s X-viazaným dominantným typom dedičnosti patria:

- a. hyperfosfatemická rachitída rezistentná na vitamín D
- b. daltonizmus
- c. hypofosfatemická rachitída rezistentná na vitamín D
- d. Rettov syndróm

48. Pri X-viazanom dominantnom type dedičnosti:

- a. u mužských pacientov možno očakávať ťažký až letálny priebeh ochorenia
- b. mužskí pacienti majú všeobecne ľahší priebeh ochorenia
- c. postihnutý muž má všetky dcéry zdravé
- d. postihnutý muž bude mať chorých synov

49. Pri X viazanom dominantnom type prenosu ochorenia:

- a. u mužských pacientov má choroba ťažší priebeh
- b. medzi pacientmi prevládajú muži
- c. zastúpenie pohlaví je rovnaké
- d. sa ochorenie u mužov nikdy nevyskytuje

50. Pri X viazanom dominantnom type prenosu ochorenia:

- a. postihnutý muž má všetky dcéry prenášačky
- b. postihnutý muž má všetky dcéry postihnuté
- c. postihnutý muž nemá postihnuté dcéry
- d. postihnutý muž má všetky deti postihnuté

51. Pri X-viazanom dominantnom type prenosu ochorenia:

- a. sa ochorenie prenáša z otca na syna
- b. prenos z otca na syna nie je možný
- c. sa ochorenie prenáša z otca na syna s rizikom 50%
- d. sa ochorenie prenáša z otca na syna s rizikom 25%

52. Pri X-viazanom dominantnom type prenosu ochorenia:

- a. má ochorenie ľahší priebeh, ak je u chorého prítomný chromozóm s normálnou alelou
- b. má ochorenie u mužov ťažší priebeh
- c. má ochorenie u homozygotne postihnutých žien ľahší priebeh ako u heterozygotiek
- d. má u heterozygotne postihnutých žien ľahší priebeh ako u mužov

53. Pri X-viazanej dedičnosti podmienenej dominantnou alelou platí:

- a. medzi pacientmi prevládajú muži
- b. postihnuté môžu byť iba ženy
- c. prenos z otca na syna je možný
- d. prenos z otca na syna nie je možný

54. Pre dominantnú dedičnosť viazanú na X-chromozóm platí:

- a. dcéry postihnutého otca musia byť tiež postihnuté
- b. dcéry postihnutého otca nie sú postihnuté
- c. postihnuté ženy sa vyskytujú dvojnásobne častejšie ako postihnutí muži
- d. synovia postihnutého otca zdedia od neho toto ochorenie

55. Y-viazaná dedičnosť:

- a. je holandrická
- b. gény sú lokalizované na ľubovoľnom gonozóme
- c. gény sú lokalizované v Y heterochromozóme
- d. gény sú lokalizované v Y autozóme

56. Aká je to holandrická dedičnosť?

- a. dedičnosť viazaná na Y chromozóm
- b. dedičnosť prenášaná výlučne otcom na syna
- c. dedičnosť prenášaná matkou
- d. dedičnosť viazaná na autozóm

57. Homozygot je:

- a. jedinec s dvoma rovnakými alelami pre konkrétny gén
- b. jedinec s dvoma rôznymi alelami pre konkrétny gén
- c. jedinec s jednou alelou pre konkrétny gén
- d. jedinec s inaktivovaným chromozómom X

58. Heterozygot je:

- a. jedinec s dvoma rôznymi alelami pre konkrétny gén
- b. jedinec s dvoma rovnakými alelami
- c. jedinec s jednou alelou
- d. jedinec s tromi alelami v lokuse

59. Zložený heterozygot je:

- a. jedinec s dvoma rôznymi mutovanými alelami toho istého génu, pričom mutácie sú na inom mieste
- b. jedinec s jednou alelou na X chromozóme
- c. jedinec s dvoma rovnakými mutovanými alelami
- d. jedinec s mutáciou len v promótoře

60. Izoproteín je:

- a. variant normálneho proteínu vzniknutý mutáciou, pri zachovaní aspoň čiastočnej funkcie
- b. proteín vzniknutý bez transkripcie
- c. iba enzým vždy úplne nefunkčný
- d. synonymum pre aglutinín

61. Zvyčajne jeden lokus obsahuje:

- a. jeden štruktúrny gén kódujúci jeden proteín
- b. tri štruktúrne gény vždy
- c. len regulačné úseky bez génu
- d. len minoritné gény

62. Lokus pre Rh faktor:

- a. obsahuje tri štruktúrne gény C, D, E
- b. obsahuje výhradne gén *CFTR*
- c. je lokalizovaný na X chromozóme
- d. je lokalizovaný na 7. chromozóme

63. Genóm sa zvyčajne zhoduje s genotypom, ale výnimkou je:

- a. inaktivácia chromozómu X (v bunke je aktívny len jeden X)
- b. multialelizmus v AB0 systéme
- c. prahový efekt pri multifaktoriálnych znakoch
- d. genetický drift

64. AB0 systém je charakterizovaný tým, že:

- a. v systéme sú 3 alely (A, B, 0) – multialelizmus
- b. alely A a B sú kodominantné
- c. alely A a B sú dominantné nad alelou 0
- d. existujú iba 2 fenotypy

65. Ktoré fenotypy a genotypy AB0 systému sú správne?

- a. fenotyp A môže byť AA alebo A0
- b. fenotyp B môže byť BB alebo B0
- c. fenotyp AB je AB
- d. fenotyp 0 je A0

66. Pri fenotype A alebo B v AB0 systéme platí:

- a. genotyp nemusí byť jednoznačne určiteľný len z fenotypu
- b. treba uvažovať heterozygotné usporiadanie A0 alebo B0
- c. fenotyp A má vždy genotyp AA
- d. fenotyp B má vždy genotyp BB

67. Aglutiníny v systéme AB0 sú:

- a. prirodzené protilátky v sére
- b. antigény na povrchu erytrocytov
- c. prítomné aj v Rh systéme
- d. vždy prítomné pri krvnej skupine AB

68. Rh systém:

- a. nemá aglutiníny
- b. Rh⁺ má antigén na erytrocytoch
- c. Rh⁻ nemá antigén na erytrocytoch
- d. je podmienený lokusom na X chromozóme

69. Gén pre Rh faktor sa nachádza:

- a. na 1. chromozóme
- b. na 7. chromozóme
- c. na X chromozóme
- d. na 4. chromozóme

70. Fisherova teória o Rh faktore uvádza, že:

- a. Rh faktor je podmienený 3 alelami (C, D, E)
- b. určujúca alela je alela D
- c. antigénový produkt alely d nebol dokázaný
- d. Rh systém je identický s AB0 systémom

71. Huntingtonova choroba:

- a. je autozómovo dominantná s vysokou penetranciou
- b. má priemerný vek nástupu 38 rokov
- c. bola prvýkrát opísaná v roku 1872
- d. je autozómovo recesívna

72. Molekulárny základ Huntingtonovej chorey:

- a. expanzia tripletu CAG v exóne 1
- b. gén je lokalizovaný na 4p16.3
- c. normálny počet opakovaní je 6-53
- d. ide o deléciu exónov 2 a 3

73. O Huntingtonovej chorei platí:

- a. čím rozsiahlejšia expanzia CAG, tým skorší nástup ochorenia
- b. diagnostika v praxi využíva PCR na detekciu expanzie
- c. ide o X-viazanú recesívnu chorobu
- d. premutácia je 9–35 opakovaní

74. Neurofibromatóza typu 1:

- a. má variabilnú expresivitu
- b. je autozómovo kodominantná
- c. za jej vznik zodpovedný je tumor-supresorový gén *NF1* na 17q11.2
- d. za jej vznik zodpovedný gén je na Xp28

75. Pri neurofibromatóze typu 1 sa pri diagnostike používa:

- a. FISH
- b. sekvenovanie
- c. iba hemaglutinácia
- d. iba Hardy-Weinbergov zákon

76. Neurofibromatóza typu 2:

- a. je spojená najmä s akustickými nervami (často bilaterálne)
- b. zodpovedný je tumor-supresorový gén *NF2–Merlin* na 22q12.2
- c. príčinou sú najčastejšie delécie v exónoch 2 a 7
- d. je autozómovo recesívna

77. Achondroplázia (chondrodystrofia):

- a. má klinicky významný autozómovo dominantný typ
- b. dominantní homozygoti nie sú schopní života (podobne ako tanatoformný genotyp)
- c. je porucha rastových chrupiek krátkych kostí
- d. je vždy X-viazaná

78. Mutovaný gén pri achondroplázii:

- a. je *FGFR3*
- b. je lokalizovaný na 4p16.3
- c. kóduje receptor s tyrozínkinázovou aktivitou
- d. je *CFTR*

79. Enzymopatie sú:

- a. poruchy vyvolané chýbaním enzýmu alebo produkciou nefunkčného enzýmu
- b. sprevádzané hromadením substrátu
- c. často dedičné metabolické poruchy
- d. vždy autozómovo dominantné

80. Alkaptonúria:

- a. je autozómovo recesívna
- b. je spôsobená defektom enzýmu homogentizát-1,2-dioxygenázy (HGD)
- c. vedie k tmavému sfarbeniu moča
- d. je X-viazaná dominantná

81. Pri alkaptonúrii sa hromadí:

- a. kyselina homogentizová
- b. fosfor v sére
- c. chloridové ióny v hliene
- d. glykosfingolipidy v lyzozómoch

82. Cystická fibróza:

- a. je autozómovo recesívna
- b. súvisí s poruchou transportu chloridových iónov a vody v žľazových bunkách
- c. vedie k viskóznemu hlienu a upchávaniu vývodov
- d. je spôsobená defektom faktora VIII

83. Gén spájaný so vznikom cystickej fibrózy:

- a. sa nazýva *CFTR*
- b. je lokalizovaný na 7q31.2
- c. má 27 exónov
- d. je lokalizovaný na Xp21.2

84. Fenylnketonúria (PKU):

- a. je autozómovo recesívna
- b. je najčastejšia vrodená porucha metabolizmu aminokyselín
- c. používa sa novorodenecký skrining ako spôsob záchytu
- d. je spôsobená deficitom fosforu

85. Pri fenylnketonúrii je poškodený enzým:

- a. fenylnalanín hydroxyláza (tvorí sa len v pečeni)
- b. koagulačný faktor IX
- c. homogentizát-1,2-dioxygenáza
- d. alfa-galaktozidáza A

86. Najdôležitejší gén na chromozóme Y pre určenie mužského pohlavia je:

- a. *SRY* (TDF)
- b. *CFTR*
- c. *DMD*
- d. *MECP2*

87. Y-viazaný typ dedičnosti (holandrický):

- a. nemá pre klinickú genetiku praktický význam
- b. je najčastejší typ dedičnosti človeka
- c. je typický pre hemofiliu
- d. je typický pre Rettov syndróm

88. Ak je matka pri X-viazanom dominantnom type heterozygot, riziko postihnutia:

- a. pre dcéry je 50 %
- b. pre synov je 50 %
- c. pre dcéry je 25 %
- d. pre synov je 25 %

89. Hypofosfatemická rachitída rezistentná na vitamín D:

- a. je X-viazaná dominantná
- b. je spojená so zníženou reabsorpciou fosforu v proximálnom tubule obličky
- c. fyziologické dávky vitamínu D nemajú terapeutický účinok
- d. je spôsobená deficitom koagulačného faktora VIII

90. Rettov syndróm:

- a. vyskytuje sa takmer výlučne u chlapcov
- b. má X-viazanú dominantnú dedičnosť s neúplnou penetranciou a variabilnou expresivitou
- c. počiatočný vývoj sa do 6.–18. mesiaca javí normálny
- d. je autozómovo recesívny

91. Hemofília A:

- a. je X-viazaná recesívna
- b. je najčastejšia geneticky podmienená porucha zrážania krvi (80 % prípadov)
- c. súvisí s koagulačným faktorom VII
- d. súvisí s koagulačným faktorom IX

92. Hemofília B:

- a. je X-viazaná recesívna
- b. je spôsobená chýbaním alebo znížením hladiny faktora IX
- c. je päťkrát častejšia ako hemofília A
- d. je autozómovo dominantná

93. Duchennova svalová dystrofia:

- a. je X-viazaná recesívna
- b. súvisí s génom *DMD* na Xp22.1
- c. často vzniká aj *de novo* (asi v tretine prípadov)
- d. má miernejší priebeh než Beckerova dystrofia

94. Čo platí o AB0 systéme?

- a. v AB0 systéme existujú 3 alely (A, B, 0)
- b. alely A a B sú navzájom kodominantné
- c. alely A a B sú recesívne voči alele 0
- d. alela 0 je dominantná nad alelami A a B

95. Ktoré tvrdenia o Huntingtonovej chorei sú správne?

- a. priemerný vek nástupu choroby je 51 rokov
- b. molekulárnym základom je expanzia tripletu CAG
- c. zodpovedný gén je lokalizovaný na 17q11.2
- d. dedičnosť je autozómovo dominantná s úplnou penetranciou

96. Daltonizmus (červeno-zelená farbosleposť):

- a. ide o X-viazané recesívne ochorenie
- b. častejšie sa klinicky prejavuje u mužov
- c. prenáša sa autozómovo dominantne
- d. postihnutý otec odovzdá ochorenie všetkým synom

97. Beckerova svalová dystrofia:

- a. je typicky letálna v detstve
- b. má zvyčajne miernejší priebeh a neskorší začiatok než Duchennova dystrofia
- c. dedí sa autozómovo recesívne
- d. spôsobená mutáciami v géne pre dystrofin

98. Duchennova svalová dystrofia:

- a. má mierny priebeh s nástupom v dospelosti
- b. súvisí s veľkým génom s častými deléciami exónov
- c. je X-viazané recesívne ochorenie
- d. postihnuté ženy sú častejšie než muži

99. Daltonizmus:

- a. patrí medzi X-viazané recesívne poruchy
- b. ženy sú postihnuté častejšie než muži
- c. muž s touto poruchou je hemizygot pre patologickú alelu
- d. ide o poruchu kodominantnej dedičnosti

100. Daltonizmus:

- a. prenáša sa z postihnutého otca na všetkých synov
- b. môže sa u prenášačiek prejavovať miernymi symptómami vplyvom inaktivácie X
- c. typicky ide o červeno-zelenú poruchu farebného videnia
- d. gén je lokalizovaný na autozóme

Klíč k modelovým otázkám

1. SNNN	35. SSNN	69. SNNN
2. SNNN	36. SSNN	70. SSSN
3. NNNS	37. NNNS	71. SSSN
4. SSNN	38. NSSN	72. SSNN
5. SNNN	39. SNNN	73. SSNN
6. NSNN	40. NSNS	74. SNSN
7. SNNS	41. NSNN	75. SSNN
8. NSNS	42. NNNS	76. SSNN
9. NNSN	43. NSNN	77. SSNN
10. NNSN	44. SNNN	78. SSSN
11. NNNS	45. NSNS	79. SSSN
12. SSNS	46. NNNS	80. SSSN
13. NNSN	47. NNSS	81. SNNN
14. SSNN	48. SNNN	82. SSSN
15. NNSS	49. SNNN	83. SSSN
16. SNNN	50. NSNN	84. SSSN
17. NNSS	51. NSNN	85. SNNN
18. SSNN	52. SSNS	86. SNNN
19. SNNN	53. NNNS	87. SNNN
20. SNNN	54. SNSN	88. SSNN
21. SNNN	55. SNSN	89. SSSN
22. NNSN	56. SSNN	90. NSSN
23. SSNN	57. SNNN	91. SSNN
24. SNNS	58. SNNN	92. SSNN
25. NNSN	59. SNNN	93. SNSN
26. NNNS	60. SNNN	94. SSNN
27. NNSS	61. SNNN	95. NSNS
28. NSNN	62. SNNN	96. SSNN
29. NSNN	63. SNNN	97. NSNS
30. NSNN	64. SSSN	98. NSSN
31. SNNN	65. SSSN	99. SNSN
32. NNSN	66. SSNN	100. NSSN
33. NNNS	67. SNNN	
34. SNNS	68. SSSN	

4. Polygénna a multifaktoriálna dedičnosť.

Polygénna a multifaktoriálna dedičnosť sa v praxi niekedy zamieňajú, no významovo nie sú totožné. **Polygénna dedičnosť** znamená, že jeden znak je podmienený viac ako jedným majoritným génom, teda viacerými génmi (alelovými pármí) v rôznych lokusoch. Ide o situáciu, keď sa na výslednej forme znaku podieľa niekoľko „**génov veľkého účinku**“, pričom vplyv prostredia je pri takýchto znakoch spravidla minimálny. Ako príklad sa uvádza farba dúhovky, na ktorej sa podieľajú dva gény, a farba kože, kde sa uvažujú tri gény.

Multifaktoriálna dedičnosť (v anglosaskej literatúre často označovaná ako komplexné znaky) je širší koncept. Multifaktoriálne znaky vznikajú kombináciou **genetických** faktorov a **environmentálnych** (epigenetických) faktorov. Genetická zložka sa tu chápe ako predispozícia: dedičný predpoklad, ktorý je daný veľkým počtom minoritných génov („**gény malého účinku**“). Pre minoritné gény je typické, že jednotlivý gén nemá zásadný vplyv na formu znaku a mutácia jedného takého génu spravidla sama osebe nezmení formu znaku. Dôležitý je ich spoločný aditívny efekt. Alely mnohých minoritných génov sa počas dlhého obdobia uplatňujú v rôznych kombináciách a v čase a spolu s epigenetickými faktormi formujú výsledný fenotyp.

Na **multifaktoriálnu predispozíciu** často upozorní **familiárny výskyt**, teda zistenie, že určitý patologický znak sa v konkrétnych rodinách vyskytuje častejšie ako v celej populácii. Tento familiárny obraz však ešte automaticky neznamená „jednoduchú“ dedičnosť. Môže ísť práve o kombináciu geneticky podmienenej vnímavosti a spoločných epigenetických faktorov v rodine (napríklad podobné nutričné zvyklosti alebo životný štýl). Medzi epigenetické faktory, ktoré sa uvádzajú, patria napríklad hormonálny profil, zložky potravy, geografické podmienky, sociálno-ekonomická situácia, denný režim, celková životospráva, vek matky, vírusové infekcie, účinky škodlivín a ďalšie.

V jednotlivých **klinických prípadoch** býva ťažké rozhodnúť, či má pri vzniku patologickej formy znaku rozhodujúcu úlohu konkrétny faktor prostredia alebo či predispozícia znamená najmä zvýšenú vnímavosť jedinca na daný faktor. Táto nejednoznačnosť komplikuje vysvetlenie etiológie u konkrétneho pacienta, odhad prognózy a najmä odhad rizika opakovania (rekurencie) v rodine. Preto je pre diagnostiku, prevenciu a prenatalnú stratégiu pri multifaktoriálnych znakoch dôležité vyhľadávanie **kandidátnych génov**. Ide o majoritné gény, ktoré sa odhaľujú nepriamo, napríklad pri štúdiu mikródelečných syndrómov. Ak sa v klinickom obraze mikródelečného syndrómu objavia príznaky typické aj pre určitý multifaktoriálne podmienený patologický znak, v deletovanom úseku sa začne cielene hľadať gén, ktorého mutácia (alebo špecifická interakcia jeho génového produktu) môže navodiť podobný patologický fenotyp. Ak sa takáto súvislosť potvrdí, rozšíria sa možnosti diagnostiky aj preventívnych zásahov.

Multifaktoriálne znaky sa delia na **kvantitatívne** a **kvalitatívne**. Kvantitatívne znaky sa vyjadrujú v definovaných jednotkách (napr. cm, kg, roky) a zahŕňajú napríklad telesnú výšku, rozmery tela, stupeň pigmentácie, počet papilárnych línií, vek nástupu ochorenia, krvný tlak, IQ a podobne. Väčšina normálnych kvantitatívnych znakov má v populácii **kontinuálnu** (normálnu) **distribúciu**: jednotlivé hodnoty plynulo nadväzujú bez prerušenia. Takúto distribúciu opisuje **Gaussova** (Pearsonova) krivka. Výskyt znaku v populácii je charakterizovaný priemernou hodnotou (aritmetickým priemerom) a smerodajnými odchýlkami, ktoré vyjadrujú „strmosť“ krivky a rozptyl hodnôt. Uvádza sa, že interval aritmetického priemeru ± 2 smerodajných odchýlok zahŕňa približne 95 % populácie (pri ± 1

SD ide o približne 68 %). Dôležitá je aj myšlienka, že tvar krivky sa nemení, ale môže sa posúvať po osi X podľa toho, aký je priemer populácie (napríklad rozdiel priemernej výšky medzi rôznymi geografickými oblasťami), pričom samotná forma distribúcie zostáva rovnaká.

Na okrajoch distribúcie sa nachádzajú **extrémy**, teda veľmi nízke alebo veľmi vysoké hodnoty znaku, ktoré ešte môžu byť prejavom fyziologickej variability. Ak však hodnota presahuje hranice variability a má patologický charakter, často ide skôr o monogénovo podmienený patologický stav (napríklad extrémne nízky vzrast môže súvisieť s achondropláziou, naopak, extrémny vzrast môže byť dôsledkom nadprodukcie rastového hormónu v hypofýze). Pri familiárnych štúdiách kvantitatívnych znakov sa často pozoruje tendencia k priemerným hodnotám, teda **regresia k priemeru**: rodičia s extrémnymi hodnotami majú deti, ktorých hodnoty sú spravidla bližšie k populačnému priemeru.

S kvantitatívnymi multifaktoriálnymi znakmi úzko súvisí pojem **heritabilita (dedivosť)**. Heritabilita sa definuje ako podiel aditívnej **genetickej variácie** na celkovej **fenotypovej variácii** znaku. Je to miera, ktorá vyjadruje, či je podiel genetickej zložky (predispozície) na variabilite daného fenotypu veľký alebo malý. Čím je heritabilita vyššia, tým je väčší podiel genetických faktorov na vzniku fenotypu (respektíve predispozície k fenotypu), pričom sa zároveň zdôrazňuje, že ide o populačný parameter viazaný na konkrétne prostredie a konkrétnu populáciu, v ktorej sa variácia hodnotí.

Kvalitatívne znaky s multifaktoriálnym typom dedičnosti sa vyjadrujú opisom alebo porovnaním. Aj normálne kvalitatívne multifaktoriálne znaky môžu mať variabilitu (napr. tvar hornej pery alebo zmeny spojené so starnutím), no zásadným konceptom pri patologických kvalitatívnych znakoch je **prahový efekt**. Medzi formami znaku v populácii nie je plynulý prechod, ale **diskontinuálna distribúcia**: jedinci sa delia na „normálnych“ a „postihnutých“ podľa toho, či sa ich kombinovaná predispozícia spolu s epigenetickými faktormi dostane nad určitú prahovú hodnotu. Prah je hranica, za ktorou sa patologická forma znaku už manifestuje. Čím je patologický znak závažnejší, tým menej často sa vyskytuje, lebo súčasná prítomnosť vysokej predispozície a silného negatívneho pôsobenia epigenetických faktorov je zriedkavá.

Príkladom prahového efektu je vývoj podnebia. Laterálne podnebné platničky sa pri normálnom vývoji spoja a vznikne celistvé podnebie, pričom v rámci normy existuje variabilita tvaru (od bežného po gotické podnebie). Ak sa však platničky nespoja, vzniká rázštep podnebia, forma znaku sa zmení skokovo na patologickú kvalitu. Variabilné normálne formy sa v takomto modeli považujú za podprahové, patologické formy za nadprahové.

Predispozícia sa môže prejaviť dvoma typickými spôsobmi. V **prvom prípade** predispozícia smeruje k vzniku patologického znaku a epigenetické faktory ovplyvňujú, či, ako a kedy sa ochorenie prejaví. Ako ilustračný príklad sa uvádza pylorostenóza, ktorá sa u mužov vyskytuje približne päťkrát častejšie než u žien, pričom ženy sú čiastočne „chránené“ estrogénmi. Preto synovia postihnutej ženy majú výrazne vyššie riziko ako synovia postihnutého muža.

V **druhom prípade** predispozícia znamená zvýšenú vnímavosť buniek a tkanív na škodliviny a výsledkom môžu byť vrodené vývojové chyby (napríklad rázštepy pery a podnebia, rázštepy nervovej trubice, vrodené chyby srdca) alebo civilizačné choroby (ateroskleróza, vredová choroba gastroduodena, esenciálna hypertenzia, niektoré typy cukrovky).

Osobitnú časť tvoria **vrodené vývojové chyby (VVCh)** a **choroby s multifaktoriálnym spôsobom dedičnosti**. Podľa populačnej frekvencie sa uvádzajú tri skupiny:

- **vzácne** (populačná početnosť < 1 %; napríklad rážštep pery a podnebia, rážštep nervovej rúry, vrodené chyby srdca, chybný vývoj bedrových kĺbov),
- **stredne časté** (< 5 %; napríklad časť ťažkých duševných chorôb ako schizofrénia, bipolárna porucha, oligofrénia) a
- **ochorenia s vysokou frekvenciou** (napríklad hypertenzia, cukrovka nezávislá od inzulínu, vredová choroba, atopia).

V genetickej konzultácii pri komplexných poruchách nemožno použiť jednoduché Mendelove výpočty. Riziko sa odhaduje buď teoreticky (napríklad Edwardsovým vzorcom) alebo prakticky pomocou empirických rizík z veľkých súborov rodokmeňov.

Empirické riziká vychádzajú zo všeobecných pravidiel. S rastúcim počtom postihnutých blízkych príbuzných rastie riziko pre ďalších príbuzných. Ak sú postihnutí len vzdialení príbuzní, riziko je nižšie. Ak porucha postihuje pohlavia rozdielne často, potom postihnutie vzácnejšie postihovaného pohlavia zvyšuje riziko pre príbuzných (uvádza sa analógia s chybným vývojom bedrových kĺbov, ktorý je častejší u dievčat a postihnutý chlapec naznačuje vyššiu rodinnú predispozíciu). Edwardsov vzorec slúži na odhad rizika pre príbuzných 1. stupňa a je uvedený ako „ r = odmocnina z relatívnej frekvencie choroby v populácii“. Ak je postihnutých viac príbuzných 1. stupňa, výsledok sa násobí ich počtom. Na príklade s populačnou frekvenciou 0,09 % a dvomi postihnutými príbuznými 1. stupňa vychádza riziko 6 %.

Dôležitá je aj **dynamika prahovej hodnoty**: nepriaznivé epigenetické faktory môžu prah „posúvať“ tak, že manifestácia nastane pri nižšej predispozícii (prakticky vyššie riziko ochorenia), naopak, zníženie negatívnych vplyvov môže prah zvýšiť a pravdepodobnosť manifestácie znížiť. Tento princíp sa ilustruje na kardiovaskulárnych ochoreniach, kde pri vysokej predispozícii (ak nejde o monogénovú poruchu) správna životospráva môže oddialiť nástup alebo zmierniť priebeh.

Medzi konkrétne multifaktoriálne podmienené vrodené vývojové chyby sa zaraďujú rážštep pery a podnebia, rážštep nervovej rúry, pylorostenóza, pes equinovarus a vrodené chyby srdca.

Rážštep pery a podnebia patria medzi najčastejšie vrodené vývojové chyby a tvoria významný podiel všetkých VVCh. Zároveň však netvoria homogénnu jednotku, ale uvádzajú sa dve geneticky nezávislé skupiny. Prvá skupina zahŕňa rážštep pery s rážštepom alebo bez rážštepu podnebia (frekvencia približne 1 : 1 000), ktoré vznikajú okolo 35. dňa intrauterinného vývoja pri nesprávnom spojení maxilárneho výbežku s mediálnymi nosovými výbežkami.

Ľavostranné rážštep sú častejšie než pravostranné a častejšie sa vyskytujú u mužov. Mediálny rážštep hornej pery je zriedkavý a môže byť spojený aj s ďalšími vývojovými poruchami. Druhá skupina je **izolovaný rážštep podnebia** (frekvencia približne 1 : 2 500), ktorý je častejší u žien. Uvádza sa súvislosť s neskorším zrastaním podnebných platničiek u plodov ženského pohlavia.

Rážštep pery a podnebia môžu mať **viacero príčin**: môžu byť podmienené mutáciami v majoritných génoch (uvádza sa lokalizácia na viacerých chromozómoch), môžu byť súčasťou fenotypu mnohých syndrémov, môžu sa spájať s chromozómovými aberáciami, môžu byť dôsledkom pôsobenia teratogénov alebo mechanických vplyvov (napríklad amniové pruhy) a

významná časť môže byť dôsledkom multifaktoriálnej interakcie predispozície a vonkajších faktorov.

Skupina génov, ktoré sa podieľajú na vzniku orofaciálnych rázštepov (napr. gény *TGF*-alfa a *TGF*-beta 2/3, gény nepriamo súvisiace s vývojom orofaciálnych štruktúr, homeotické gény *MSX-1* a *MSX-2*, gény metabolizmu xenobiótík). Pri odhade rizika rekurencie sa zdôrazňuje význam počtu už narodených postihnutých a zdravých detí, ako aj pohlavia a stupňa defektu: ťažší defekt a postihnutie vzácnejšie postihovaného pohlavia zvyšujú odhad rizika. Empirické riziká sa môžu líšiť medzi populáciami, preto sa majú používať údaje z populácie, z ktorej pacient pochádza.

Rázštepy nervovej rúry (NTD = *neural tube defects*) vznikajú pri poruche uzáveru nervovej rúry, ktorá sa za normálnych okolností uzatvára okolo 28. dňa embryogenézy; uzáver postupuje od strednej časti tela smerom kraniálne aj kaudálne, pričom predný neuroporus sa uzavrie približne 25.–26. deň a zadný o dva dni neskôr. Ak uzáver zlyhá, vznikajú NTD, medzi ktoré patria anencefália, encefalokéla a *spina bifida*.

Menšia časť prípadov (pod 10 %) má dokázateľnú príčinu, napríklad amniové pruhy, monogénovo podmienené syndrómy, chromozómové aberácie alebo pôsobenie teratogénov. Anencefália je letálna porucha s chýbaním veľkej časti mozgu a klenby lebky a dieťa prežíva po pôrode len veľmi krátko. Cefalokéla je vyklenujúca sa časť mozgu a obalov cez defekt lebečnej kosti pri neporušenej koži a môže sa kombinovať s ďalšími poruchami. Spina bifida je porucha vývoja stavcov s otvorením kostného krytu miechy; frekvencia sa líši geograficky aj etnicky a môže byť súčasťou multifaktoriálneho spektra aj niektorých syndrómov.

Pylorostenóza je ochorenie spôsobené hypertrofiou pylorického zvierača s obmedzeným vyprázdňovaním žalúdka, často s nástupom okolo 3.–4. týždňa života. Pre vysvetlenie rodinného výskytu sa používa multifaktoriálny prahový model. Uvádza sa vyššia frekvencia u chlapcov a rozdielne rekurentné riziká podľa toho, či je postihnutý otec alebo matka, čo podporuje prahový model s rozdielnym „hormonálnym pozadím“ a rozdielnym prahom medzi pohlaviami (najvyššie riziko sa uvádza u synov postihnutých matiek).

Pes equinovarus je deformita (*clubfoot*, prípadne *clubhand*) s incidenciou približne 1, 2 : 1 000 živonarodených a s vyšším výskytom u chlapcov. Môže byť jednostranný alebo obojstranný. uvádza, že príčina môže byť genetická aj epigenetická, napríklad predispozícia „menejcennosti“ ligamentózneho aparátu, ale aj faktory spojené s prostredím či mechanickými podmienkami v maternici (nedostatok priestoru, oligohydramnion, amniové pruhy, septá alebo nádory maternice). *Pes equinovarus* býva asociovaný aj s inými kongenitálnymi ochoreniami.

Vrodené vývojové chyby srdca patria medzi najčastejšie VVCh. Uvádzajú sa skratové chyby (miešanie okysličenej a odkysličenej krvi, napríklad otvorené spojky medzi pľúcnou a aortou a defekty septa) a bezskratové chyby (bez miešania krvi, napríklad koarktácia aorty). Ako konkrétny príklad sa opisuje Fallotova tetralógia so štyrmi typickými zložkami, jej klinické prejavy (napríklad cyanóza, paličkovité prsty, únava) a význam chirurgickej liečby. Opisuje sa tiež otvorený *ductus arteriosus* (fyziologicky sa uzatvára krátko po narodení), defekt predsieňového septa (vrátane situácie, keď malé pretrvávajúce otvory nemusí mať funkčné dôsledky) a defekt komorového septa.

Tabuľka: Hlavné rozdiely medzi polygénnou a multifaktoriálnou dedičnosťou.

Oblasť	Polygénna dedičnosť	Multifaktoriálna dedičnosť
Podstata	Jeden (zvyčajne kvalitatívny) znak je podmienený viac ako jedným majoritným génom (viac lokusov, viac alelových párov).	Znak vzniká kombináciou genetickej predispozície (mnoho minoritných génov s aditívnym efektom) a epigenetických faktorov.
Vplyv prostredia/epigenetiky	Minimálny vplyv prostredia na výslednú formu znaku.	Zásadný vplyv epigenetických faktorov.
Familiárny výskyt	Skôr „geneticky stabilnejší“ prejav.	Typicky familiárny výskyt.
Odhad rizika v genetickej konzultácii	Skôr sa rieši „čo je geneticky možné“ pri kombinácii alel. V praxi menej často konzultačne riešené ako „chorobové riziko“, skôr ako variabilita znaku.	Kľúčové sú empirické riziká, počet postihnutých príbuzných a ich príbuzenský stupeň, závažnosť defektu, pohlavie (ak je rozdielna postihnutosť pohlaví), a hodnotenie/ovplyvniteľnosť epigenetických faktorov.
Preventívne a „modifikačné“ odporúčania	Obmedzené (keďže prostredie má malý vplyv).	Veľmi dôležité: zníženie rizikových epigenetických faktorov môže posúvať prah a znižovať pravdepodobnosť manifestácie.
Diagnostický prístup	Skôr genetická interpretácia „kombinácie alel“ pri znaku.	Hľadanie predispozície, práca s prahovým efektom, podľa možností vyhľadávanie kandidátskych génov.



Modelové otázky

1. Polygénna dedičnosť znamená, že znak je:

- a. podmienený jedným génom
- b. podmienený viacerými majoritnými génmi
- c. výrazne ovplyvnený prostredím
- d. výsledkom epigenetických zmien

2. Pre polygénne znaky je typické, že:

- a. majú diskontinuálnu distribúciu
- b. sú ovplyvnené génmi veľkého účinku
- c. vplyv prostredia je minimálny
- d. sú vždy patologické

3. Príkladom polygénne podmieneného znaku je:

- a. farba dúhovky
- b. pylorostenóza
- c. rázštep pery
- d. krvný tlak

4. Multifaktoriálna dedičnosť zahŕňa:

- a. len genetické faktory
- b. genetické a epigenetické faktory
- c. len mutácie majoritných génov
- d. výlučne chromozómové aberácie

5. Minoritné gény sú charakteristické tým, že:

- a. jednotlivo majú veľký účinok
- b. pôsobia aditívne
- c. mutácia jedného zásadne mení fenotyp
- d. ide o gény malého účinku

6. Familiárny výskyt multifaktoriálneho znaku znamená:

- a. monogénovú dedičnosť
- b. zvýšený výskyt v rodine
- c. vplyv spoločného prostredia
- d. absenciu genetickej zložky

7. Medzi epigenetické faktory patrí:

- a. hormonálny profil
- b. geografické podmienky
- c. alelická variabilita
- d. životný štýl

8. Pri multifaktoriálnych znakoch je často problémom:

- a. presná identifikácia jedného kauzálneho génu
- b. jednoduchý Mendelov výpočet rizika
- c. rozlíšenie vplyvu prostredia a predispozície
- d. absencia variability fenotypu

9. Kandidátske gény sa vyhľadávajú najmä:

- a. pri monogénových ochoreniach
- b. pri mikrodelečných syndrómoch
- c. na základe fenotypovej podobnosti
- d. výlučne pomocou genealogickej analýzy

10. Kvantitatívne multifaktoriálne znaky:

- a. majú diskontinuálnu distribúciu
- b. sú merateľné v jednotkách
- c. majú často normálnu distribúciu
- d. sú vždy patologické

11. Multifaktoriálne podmienené znaky sú:

- a. podmienené veľkým počtom minoritných génov
- b. podmienené viacerými génmi (alelovými párami)
- c. prejavujú sa familiárnym výskytom
- d. podmienené genetickými a negenetickými faktormi

12. Gaussova krivka opisuje:

- a. diskontinuálnu distribúciu
- b. normálnu distribúciu
- c. rozptyl hodnôt okolo priemeru
- d. prahový efekt

13. Interval priemer $\pm$ smerodajné odchýlky zahŕňa približne:

- a. 50 % populácie
- b. 68 % populácie
- c. 95 % populácie
- d. 100 % populácie

14. Multifaktoriálne podmienené znaky môžeme rozdeliť na:

- a. kvalitatívne a kvantitatívne
- b. kvalitatívne (dominantné) a kvantitatívne (recesívne)
- c. kvalitatívne (recesívne) a kvantitatívne (dominantné)
- d. minoritné a familiárne

15. Regresia k priemeru znamená, že:

- a. extrémne hodnoty sa v ďalšej generácii zmierňujú
- b. fenotyp sa stáva patologickým
- c. deti majú rovnaké hodnoty ako rodičia
- d. extrémny sa kumulujú

16. Heritabilita vyjadruje:

- a. absolútnu genetickú determináciu znaku
- b. podiel genetickej variancie na fenotypovej variancii
- c. individuálne riziko ochorenia
- d. populačný parameter

17. Heritabilita je:

- a. nemenná
- b. viazaná na konkrétnu populáciu
- c. nezávislá od prostredia
- d. závislá od prostredia

18. Kvalitatívne multifaktoriálne znaky sa vyznačujú:

- a. prahovým efektom
- b. plynulým prechodom foriem
- c. diskontinuálnou distribúciou
- d. vyjadrením v jednotkách

19. Prahový efekt znamená:

- a. náhly prechod do patologickej formy
- b. postupnú zmenu fenotypu
- c. rovnaký prejav u všetkých jedincov
- d. závislosť od kombinácie predispozície a prostredia

20. Závažnejšie multifaktoriálne poruchy sú:

- a. častejšie
- b. zriedkavejšie
- c. bez genetickej zložky
- d. vždy letálne

21. Multifaktoriálne podmienené znaky sú podmienené:

- a. len genetickými faktormi
- b. len negenetickými faktormi
- c. genetickými aj negenetickými faktormi
- d. len činiteľmi z vonkajšieho prostredia

22. Pylorostenóza sa vyznačuje:

- a. hypertrofiou pylorického zvierača
- b. častejším výskytom u dievčat
- c. častejším výskytom u chlapcov
- d. prahovým multifaktoriálnym modelom

23. Synovia postihnutej ženy pylorostenózou majú:

- a. nižšie riziko
- b. rovnaké riziko
- c. vyššie riziko
- d. nulové riziko

24. Medzi vrodené multifaktoriálne chyby patrí:

- a. rázštep pery
- b. achondroplázia
- c. rázštep nervovej rúry
- d. pes equinovarus

25. Rázštepy pery a podnebia:

- a. tvoria homogénnu jednotku
- b. majú dve geneticky nezávislé skupiny
- c. sú vždy syndrémové
- d. môžu byť multifaktoriálne

26. Izolovaný rázštep podnebia je:

- a. častejší u mužov
- b. častejší u žien
- c. viazaný na skorší zrast platničiek
- d. spojený s neskorším zrastaním platničiek

27. Medzi gény spojené s orofaciálnymi rázštepami patria:

- a. *MSX-1*
- b. *MSX-2*
- c. gén pre inzulín
- d. *TGF-beta*

28. Rázštepy nervovej rúry vznikajú:

- a. po 60. dni embryogenézy
- b. pri poruche uzáveru nervovej rúry
- c. okolo 28. dňa vývoja
- d. vždy v dôsledku teratogénov

29. Anencefália je:

- a. kompatibilná so životom
- b. letálna porucha
- c. forma *spina bifida*
- d. charakterizovaná chýbaním mozgu

30. *Spina bifida* je:

- a. porucha vývoja stavcov
- b. vždy súčasťou syndrómu
- c. spojená s otvorením miechy
- d. bez geografických rozdielov výskytu

31. Multifaktoriálne kvalitatívne znaky sa vyjadrujú:

- a. opisom
- b. v metrických jednotkách
- c. porovnaním
- d. tzv. prahovým efektom

32. Multifaktoriálne kvantitatívne znaky sa vyjadrujú:

- a. opisom
- b. v metrických jednotkách
- c. porovnaním
- d. v definovaných jednotkách

33. Multifaktoriálne podmienené kvantitatívne znaky majú v populácii distribúciu:

- a. kontinuálnu
- b. znázorniteľnú Gaussovou krivkou
- c. diskontinuálnu
- d. skokovitú

34. Multifaktoriálne podmienené kvalitatívne znaky majú v populácii distribúciu:

- a. kontinuálnu
- b. znázorniteľnú Gaussovou krivkou
- c. diskontinuálnu
- d. priebežnú

35. Edwardsov vzorec sa používa na:

- a. výpočet Mendelovského rizika
- b. odhad rekurentného rizika
- c. riziko pre príbuzných 1. stupňa
- d. výpočet heritability

36. Ak je postihnutých viac príbuzných 1. stupňa:

- a. riziko sa delí
- b. riziko sa násobí
- c. riziko klesá
- d. nemení sa

37. Posun prahovej hodnoty môže spôsobiť:

- a. zvýšenie rizika pri nepriaznivých faktoroch
- b. zníženie rizika pri správnej životospráve
- c. zánik genetickej predispozície
- d. vznik monogénovej poruchy

38. Vrodené chyby srdca patria medzi:

- a. zriedkavé VVCh
- b. najčastejšie VVCh
- c. výlučne monogénové poruchy
- d. multifaktoriálne chyby

39. Skratové chyby srdca sú charakterizované:

- a. miešaním okysličenej a odkysličenej krvi
- b. absenciou spojok medzi oddielmi
- c. defektmi sept
- d. koarktáciou aorty

40. Fallotova tetralógia zahŕňa:

- a. štyri typické zložky
- b. vždy otvorený ductus arteriosus
- c. cyanózu
- d. absenciu chirurgickej liečby

41. Otvorený *ductus arteriosus*:

- a. je vždy patologický
- b. sa fyziologicky uzatvára po narodení
- c. je typickou bezskratovou chybou
- d. vedie k miešaniu krvi

42. Defekt predsieňového septa:

- a. je vždy klinicky významný
- b. môže byť asymptomatický
- c. patrí medzi skratové chyby
- d. je výlučne syndrémový

43. Pri genetickej konzultácii multifaktoriálnych porúch:

- a. sa používajú Mendelove zákony
- b. sa využívajú empirické riziká
- c. sa berie do úvahy populácia pôvodu
- d. sa ignoruje pohlavie postihnutého

44. Ktoré tvrdenia o rázštepoch pery a/alebo podnebia sú správne:

- a. ľavostranné rázštep sú častejšie než pravostranné
- b. vždy ide o syndrémové poruchy
- c. častejšie sa vyskytujú u mužov
- d. vznikajú po 60. dni embryogenézy

45. Mediálny rázštep hornej pery:

- a. je najčastejšou formou rázštepu
- b. je zriedkavý
- c. býva spojený s ďalšími vývojovými poruchami
- d. vzniká poruchou uzáveru nervovej rúry

46. Izolovaný rázštep podnebia:

- a. vzniká v rovnakom čase ako rázštep pery
- b. je geneticky nezávislý od rázštepu pery
- c. má nižšiu frekvenciu než rázštep pery
- d. je častejší u mužov

47. Medzi faktory zvyšujúce riziko rázštepov pery a podnebia patrí:

- a. pôsobenie teratogénov
- b. amniové pruhy
- c. monogénová dedičnosť vo všetkých prípadoch
- d. multifaktoriálna predispozícia

48. Rázštepý nervovej rúry zahŕňajú:

- a. anencefáliu
- b. encefalokélu
- c. spina bifida
- d. rázštep podnebia

49. Encefalokéla je charakterizovaná:

- a. vyklenujúcou sa časťou mozgu a obalov
- b. porušením kožného krytu
- c. defektom lebečnej kosti
- d. vždy letálnym priebehom

50. *Spina bifida*:

- a. má rovnakú frekvenciu vo všetkých populáciách
- b. môže byť súčasťou multifaktoriálneho spektra
- c. vzniká poruchou vývoja stavcov
- d. vždy je dôsledkom chromozómovej aberácie

51. Menej ako 10 % rázštepov nervovej rúry má príčinu:

- a. v teratogénoch
- b. v monogénových syndrómoch
- c. v amniových pruhoch
- d. výlučne v multifaktoriálnej predispozícii

52. Pylorostenóza sa klinicky prejavuje:

- a. poruchou vyprázdňovania žalúdka
- b. hypertrofiou pyloru
- c. nástupom najčastejšie v 3.–4. týždni života
- d. cyanózou

53. Ktoré tvrdenia o pylorostenóze sú správne:

- a. častejšia je u dievčat
- b. má multifaktoriálny prahový model
- c. hormonálne rozdiely medzi pohlaviami ovplyvňujú riziko
- d. nemá familiárny výskyt

54. *Pes equinovarus*:

- a. má incidenciu približne 1,2 : 1 000
- b. je častejší u chlapcov
- c. je vždy geneticky podmienený
- d. môže byť jednostranný aj obojstranný

55. Medzi možné epigenetické príčiny *pes equinovarus* patrí:

- a. oligohydramnion
- b. nedostatok priestoru v maternici
- c. mutácia *MSX* génov
- d. amniové pruhy

56. Vrodené chyby srdca:

- a. patria medzi najčastejšie vrodené vývojové chyby
- b. sú vždy letálne
- c. môžu byť skratové aj bezskratové
- d. nemajú multifaktoriálnu etiológiu

57. Skratové vrodené chyby srdca sú typicky spojené:

- a. s miešaním krvi
- b. s defektmi sept
- c. s koarktáciou aorty
- d. s otvoreným ductus arteriosus

58. Fallotova tetralógia:

- a. patrí medzi bezskratové chyby
- b. spôsobuje cyanózu
- c. má typické klinické prejavy ako paličkovité prsty
- d. nelieči sa chirurgicky

59. Defekt komorového septa:

- a. patrí medzi vrodené chyby srdca
- b. je vždy klinicky závažný
- c. môže byť súčasťou multifaktoriálne podmienených porúch
- d. vzniká poruchou uzáveru nervovej rúry

60. Pri klinickom hodnotení multifaktoriálnych ochorení je dôležité:

- a. pohlavie postihnutého
- b. počet postihnutých súrodencov
- c. závažnosť defektu
- d. ignorovať populačné rozdiely

61. Syndrémový model nesyndrémových orofaciálnych rázštepov:

- a. zahŕňa multifaktoriálne podmienený typ rázštepov
- b. zahŕňa čisto epigeneticky podmienený typ rázštepov
- c. zahŕňa mutáciou v jednom gène podmienený typ rázštepov
- d. neexistuje

62. Klinicko-genetické hodnotenie pacienta s orofaciálnym rázštepom začína:

- a. celogenómovou analýzou rodičov pacienta
- b. celogenómovou analýzou pacienta
- c. zaradením pacienta do skupiny syndrémových alebo nesyndrémových prípadov
- d. simultánnym vyšetrením niekoľkých náhodne vybraných génov

63. Zaradenie pacienta s orofaciálnym rázštepom do skupiny syndrémových alebo nesyndrémových prípadov sa deje na základe:

- a. výsledkov celogenómovej analýzy rodičov pacienta
- b. výsledkov simultánného vyšetrenia niekoľkých náhodne vybraných génov
- c. výsledkov celogenómovej analýzy pacienta
- d. prítomnosti alebo neprítomnosti iných dysmorfizmov alebo malformácií so súčasným vyšetrením príbuzných s podobným fenotypom

64. Klinicko-genetické hodnotenie pacienta so syndrómovým orofaciálnym rázštepom v prvom kroku vyžaduje:

- a. celogenómovú analýzu pacienta
- b. celogenómovú analýzu príbuzných pacienta s rovnakým fenotypom
- c. preskúmanie možnosti negenetických príčin
- d. preskúmanie možnosti vystavenia teratogénom počas prvého trimestra tehotenstva

65. Rázštepy podnebia môžeme rozdeliť na:

- a. rázštep mäkkého podnebia
- b. rázštep tvrdého a mäkkého podnebia
- c. rázštep celého podnebia
- d. rázštep uvuly

66. Multifaktoriálna dedičnosť sa od polygénnej líši najmä tým, že:

- a) zahŕňa iba majoritné gény
- b) zahŕňa genetickú predispozíciu aj epigenetické faktory
- c) má minimálny vplyv prostredia
- d) vždy vedie k monogénovým ochoreniam

67. Prahový (threshold) model pri kvalitatívnych multifaktoriálnych znakoch vysvetľuje, že:

- a) fenotyp sa mení plynulo bez hranice
- b) jedinci sa delia na „normálnych“ a „postihnutých“ podľa prekročenia prahu
- c) prejav znaku nezávisí od prostredia
- d) ide o typickú vlastnosť polygénnych znakov

68. Ktoré tvrdenie o regresii k priemeru pri kvantitatívnych znakoch je správne?

- a) extrémne hodnoty sa v ďalšej generácii spravidla zmierňujú
- b) extrémne hodnoty sa kumulujú v každej generácii
- c) deti vždy kopírujú extrém rodiča
- d) regresia k priemeru je typická len pre kvalitatívne znaky

69. Heritabilita (dedivosť) je:

- a) individuálne riziko, že človek ochorie
- b) podiel aditívnej genetickej variancie na celkovej fenotypovej variancii znaku
- c) nemenná veličina rovnaká v každej populácii
- d) dôkaz, že znak je určený iba génmi

70. Pri empirických rizikách multifaktoriálnych porúch platí, že:

- a) postihnutie vzdialených príbuzných zvyšuje riziko viac než postihnutie blízkych
- b) čím viac postihnutých príbuzných 1. stupňa, tým vyššie riziko rekurencie
- c) pohlavie postihnutého nehrá úlohu
- d) závažnosť defektu nemá vplyv na odhad rizika

Klíč k modelovým otázkám

1. NSNN	25. NSNS	49. SNSN
2. NSSN	26. NSNS	50. NSSN
3. SNNN	27. SSNS	51. SSSN
4. NSNN	28. NSSN	52. SSSN
5. NSNS	29. NSNS	53. NSSN
6. NSSN	30. SNSN	54. SSNS
7. SSNS	31. SNSS	55. SSNS
8. SNSN	32. NSNS	56. SNSN
9. NSSN	33. SSNN	57. SSNS
10. NSSN	34. NNSN	58. NSSN
11. SNSS	35. NSSN	59. SNSN
12. NSSN	36. NSNN	60. SSSN
13. NSSN	37. SSNN	61. NNNS
14. SNNN	38. NSNS	62. NNSN
15. SNNN	39. SNSN	63. NNNS
16. NSNS	40. SNSN	64. NNSS
17. NSNS	41. NSNS	65. SSSS
18. SNSN	42. NSSN	66. NSNN
19. SNNS	43. NSSN	67. NSNN
20. NSNN	44. SNSN	68. SNNN
21. NNSN	45. NSSN	69. NSNN
22. SNSS	46. NSSN	70. NSNN
23. NNSN	47. SSNS	
24. SNSS	48. SSSN	

5. Dentálne aspekty vrodených vývinových chorôb.

Vrodené vývojové chyby chrupu predstavujú heterogénnu skupinu porúch vznikajúcich na podklade genetických mutácií, chromozómových aberácií alebo porúch embryonálneho vývoja orofaciálnej oblasti. Vývoj zubov (odontogenéza) je výsledkom **presne regulovanej** interakcie medzi **ektodermom** a **ektomezenchýmom**, pričom kľúčovú úlohu zohrávajú signálne dráhy **WNT, SHH, BMP** a **FGF**. Ich narušenie vedie k poruchám počtu, tvaru, veľkosti a štruktúry zubov.

Geneticky podmienené anomálie počtu zubov zahŕňajú **hypodonciu, oligodonciu** a **anodonciu**. **Hypodontia**, definovaná ako vrodená **absencia jedného až šiestich** stálych zubov (okrem tretích molárov), je **najčastejšou** vývojovou anomáliou chrupu a má prevažne **multifaktoriálny** genetický podklad. Mutácie v génoch *MSX1*, *PAX9*, *AXIN2* a *WNT10A* sú najčastejšie asociované s nesyndrómovou hypodontiou a oligodontiou. **Oligodontia**, charakterizovaná **absenciou viac ako šiestich zubov**, má často **monogénny** podklad a môže byť súčasťou syndrómových jednotiek, napríklad **ektodermálnej dysplázie**. Mutácie v géne *AXIN2* sú klinicky významné aj pre zvýšené riziko kolorektálneho karcinómu, čo zdôrazňuje význam dentálneho fenotypu ako markeru systémového ochorenia.

Anomálie vývoja skloviny sú súhrnne označované ako **amelogenesis imperfecta** a predstavujú geneticky heterogénnu skupinu porúch s autozomálne dominantným, recesívnym alebo X-viazaným typom dedičnosti. Sú spôsobené mutáciami v génoch kódujúcich **sklovinové proteíny** alebo enzýmy podieľajúce sa na **mineralizácii**, najmä *AMELX*, *ENAM*, *MMP20* a *KLK4*. Klinicky sa prejavujú **hypoplastickou, hypokalcifikovanou** alebo **hypomaturačnou** formou skloviny, so zvýšenou **kazivosťou** a dentálnou **hypersenzitivitou**. Na rozdiel od toho **dentinogenesis imperfecta** vzniká na podklade mutácií v géne *DSPP*, ktorý kóduje **dentínový sialofosfoproteín**, a prejavuje sa **opalescentným zafarbením zubov, bulbóznymi korunkami** a predčasnou **stratou zubnej hmoty**. Často je asociovaná s **osteogenesis imperfecta**, spôsobenou mutáciami v génoch *COL1A1* a *COL1A2*.

Syndrémové malformácie so zubnými prejavmi tvoria významnú skupinu vrodených porúch, pri ktorých sú dentálne anomálie súčasťou širšieho fenotypu. **Ektodermálna dysplázia**, najčastejšie X-viazaná forma spôsobená mutáciami v géne *EDA*, sa prejavuje **hypodontiou** alebo **anodontiou**, kužeľovitými zubami a oneskorenou erupciou. **Van der Woude syndróm**, asociovaný s mutáciami v géne *IRF6*, je charakterizovaný **rázštepmi pery a podnebia, hypodontiou** a **anomáliami tvaru zubov**. V prípade **kleidokraniálnej dysplázie**, spôsobenej mutáciou v géne *RUNX2*, sa pozoruje **oneskorená erupcia, nadpočetné zuby** a **retinované trvalé zuby** v dôsledku poruchy kostnej remodelácie.

Chromozómové aberácie sa taktiež môžu manifestovať špecifickým dentálnym fenotypom. U pacientov s **Downovým syndrómom** sa často vyskytuje **hypodontia, mikrodontia, oneskorená erupcia** a zvýšené riziko **parodontálnych ochorení**. **Turnerov syndróm** je spojený s **redukovaným počtom zubov, krátkymi koreňmi** a abnormálnym tvarom korunky, zatiaľ čo **delečné syndrómy**, ako napríklad 22q11.2 delečný syndróm (DiGeorgeov syndróm), sú asociované s **hypopláziou skloviny, poruchami erupcie** a **rozštepovými anomáliami**.

Poruchy mineralizácie a extracelulárnej matrix ovplyvňujú kvalitu tvrdých zubných tkanív a ich mechanickú odolnosť. **Hypofosfatázia**, spôsobená mutáciami v géne *ALPL*, vedie k **deficitu alkalickéj fosfatázy** a následne k poruche mineralizácie dentínu a cementu, čo sa klinicky prejavuje predčasnou **stratou mliečnych zubov s intaktnými koreňmi**. Defekty

kolagénu typu I, ako pri *osteogenesis imperfecta*, majú priamy dopad na štruktúru dentínu a podporujú vznik *dentinogenesis imperfecta*.

Pierre Robin sekvencia (syndróm) predstavuje vývojovú sekvenciu charakterizovanú **mikrognátiou, glosoptózou** a často **sekundárnym rozštepom mäkkého podnebia**. Vzniká v dôsledku poruchy rastu mandibuly v raných štádiách embryogenézy, čo mechanicky ovplyvňuje uzáver palatálnych valov. Hoci môže byť izolovaná, často sa vyskytuje ako **súčasť genetických syndrómov**, najmä **Sticklerovho** syndrómu, spôsobeného mutáciami v génoch *COL2A1*, *COL11A1* alebo *COL11A2*. Dentálne prejavy zahŕňajú **maloklúzie, poruchy erupcie, crowding** a **zvýšené riziko hypoplázie skloviny** v oblasti rozštepu.

Pokračovaním predchádzajúcej kapitoly sú **orofaciálne rázštep**y. Skupina génov, ktoré sa na nich môžu podieľať zahŕňa napríklad gény *TGF-alfa* a *TGF-beta 2/3*, homeotické gény *MSX-1* a *MSX-2*, gény nepriamo súvisiace s vývojom orofaciálnych štruktúr a gény metabolizmu xenobiotík. Pri odhade rizika rekurencie sa zdôrazňuje význam počtu už narodených postihnutých a zdravých detí, ako aj pohlavia a stupňa defektu: ťažší defekt a postihnutie vzácnejšie postihovaného pohlavia zvyšujú riziko. Empirické riziká sa môžu líšiť medzi populáciami, preto sa majú používať údaje z populácie, z ktorej pacient pochádza.

K **rizikovým vonkajším faktorom** (teratogénom) spájaným so zvýšeným rizikom orofaciálnych rázštepov patria niektoré antikonvulzíva (antiepileptiká), užívanie systémových kortikosteroidov v 1. trimestri a fajčenie počas gravidity. Pri alkohole sú výsledky štúdií nejednotné, ale pitie v ťahu alebo opakované pitie, cca ≥ 5 nápojov na jednu príležitosť, najmä viackrát v 1. trimestri, býva spájané so zvýšeným rizikom vybraných typov rázštepov.

Medzi **kandidátne gény** súvisiace s metabolizmom a transportom folátov (napr. folátové receptory a transportéry), čo zapadá do poznatkov o vplyve folátovej dráhy na kraniofaciálny vývoj. Pri **multifaktoriálnych rázštepoch** je dôležitá aj medzigénová interakcia: v literatúre sa uvádza výrazný nárast rizika pri kombinácii variantov *TGFA* a *MSX1*. Rovnako sa opisujú gén–prostredie interakcie, napríklad vyššie riziko pri fajčení matky v kombinácii s niektorými variantmi detoxikačných génov (napr. *GST* gény) alebo s variantmi v *TGFA*.

Niektoré jednotky sa uvádzajú ako „**syndrómové modely**“ pre štúdium rázštepov. **Van der Woudeho** syndróm aj syndróm popliteálneho pterygia patria do spektra porúch spôsobených patogénnymi variantmi v *IRF6*. Ďalším príkladom je X-viazaný rázštep podnebia (*CPX*), ktorý je spojený s mutáciami v géne *TBX22*. Zo syndrómov s ektodermálnymi prejavmi sa uvádza EEC/EES syndróm (ektrodaktília – ektodermálna dysplázia – rázštep), typicky pri heterozygotných mutáciách *TP63*. Osobitnou jednotkou je autozómovo recesívny kombinovaný rázštep pery a podnebia s ektodermálnou dyspláziou známy aj ako Margarita Island typ, ktorý súvisí s mutáciami v *PVRL1* (nektín-1).



Modelové otázky

1. Odontogenéza je výsledkom interakcie medzi:

- a. mezodermom a endodermom
- b. ektodermom a ektomezenchýmom
- c. neurálnou lištou a mezodermom
- d. ektodermom a mezodermom

2. Ktoré signálne dráhy zohrávajú kľúčovú úlohu vo vývoji zubov?

- a. WNT
- b. SHH
- c. BMP
- d. JAK/STAT

3. Hypodoncia je definovaná ako:

- a. absencia všetkých zubov
- b. absencia 1–6 stálych zubov (okrem 3. molárov)
- c. absencia viac ako 6 zubov
- d. oneskorená erupcia zubov

4. Ktoré gény sú najčastejšie spojené s nesyndrómovou hypodonciou?

- a. *MSX1*
- b. *PAX9*
- c. *AXIN2*
- d. *TP53*

5. Oligodoncia sa vyznačuje:

- a. absenciou viac ako 6 zubov
- b. častým syndrómovým výskytom
- c. monogénnym genetickým podkladom
- d. výlučne X-viazanou dedičnosťou

6. Mutácie v géne *AXIN2* sú klinicky významné aj pre:

- a. riziko kolorektálneho karcinómu
- b. poruchy mineralizácie skloviny
- c. poruchy WNT signálnej dráhy
- d. nadpočetné zuby

7. *Amelogenesis imperfecta* je charakterizovaná:

- a. genetickou heterogenitou
- b. poruchou vývoja skloviny
- c. výlučne autozomálne dominantnou dedičnosťou
- d. zvýšenou kazivosťou zubov

8. Ktoré gény kódujú proteíny zapojené do tvorby zubnej skloviny?

- a. *AMELX*
- b. *ENAM*
- c. *DSPP*
- d. *MMP20*

9. Hypoplastická forma *amelogenesis imperfecta* je charakterizovaná:

- a. zvýšenou tvorbou skloviny
- b. normálnou mineralizáciou
- c. poruchou maturácie kryštálov v cemente
- d. tenkou sklovinou

10. *Dentinogenesis imperfecta* vzniká najčastejšie mutáciami v géne:

- a. *DSPP*
- b. *COL1A1*
- c. *ENAM*
- d. *ALPL*

11. Typickým znakom *dentinogenesis imperfecta* je:

- a. opalescentné zafarbenie zubov
- b. bulbózne korunky
- c. krátke korene
- d. zvýšená transparentnosť skloviny

12. *Dentinogenesis imperfecta* môže byť asociovaná s:

- a. *osteogenesis imperfecta*
- b. ektodermálnou dyspláziou
- c. poruchami kolagénu typu I
- d. hypofosfatáziou

13. Dedičnosť ektodermálnej dysplázie je najčastejšie:

- a. autozomálne recesívna
- b. autosomálne dominantná
- c. X-viazaná
- d. mitochondriálne dedičná

14. Dentálne prejavy ektodermálnej dysplázie zahŕňajú:

- a. hypodonciu
- b. kužeľovité zuby
- c. oneskorenú erupciu
- d. nadpočetné zuby

15. Gén *EDA* je zodpovedný za:

- a. vývoj ektodermálnych derivátov
- b. diferenciáciu ameloblastov
- c. signalizáciu TNF dráhy
- d. vývoj vlasov, potných žliaz a zubov

16. Van der Woudeho syndróm je asociovaný s mutáciami v géne:

- a. *IRF6*
- b. *RUNX2*
- c. *MSX1*
- d. *COL2A1*

17. Pre Van der Woudeho syndróm je typické:

- a. rozštep pery a/alebo podnebia
- b. hypodoncia
- c. fistuly dolnej pery
- d. nadpočetné zuby

18. Kleidokraniálna dysplázia je spôsobená mutáciou v géne:

- a. *RUNX2*
- b. *PAX9*
- c. *AXIN2*
- d. *COL1A2*

19. Dentálnym prejavom kleidokraniálnej dysplázie je:

- a. oneskorená erupcia
- b. nadpočetné zuby
- c. retinované trvalé zuby
- d. hypoplázia skloviny

20. Downov syndróm je charakterizovaný:

- a. makrodonciou
- b. hypodonciou
- c. mikrodonciou
- d. zvýšeným rizikom parodontitídy

21. Dentálne znaky Turnerovho syndrómu zahŕňajú:

- a. krátke korene
- b. redukovaný počet zubov
- c. nadpočetné zuby
- d. abnormálny tvar korunky

22. 22q11.2 delečný syndróm je spojený s:

- a. rázštepovými anomáliami
- b. hypopláziou skloviny
- c. poruchami erupcie
- d. *amelogenesis imperfecta*

23. Hypofosfatázia vzniká mutáciami v géne:

- a. *ALPL*
- b. *DSPP*
- c. *COL1A1*
- d. *ENAM*

24. Hypofosfatázia vedie k:

- a. deficitu alkalické fosfatázy
- b. poruche mineralizácie dentínu
- c. predčasnej strate mliečnych zubov
- d. resorpcii koreňov

25. Extracelulárna matrix dentínu je tvorená najmä:

- a. kolagénom typu I
- b. amelogenínom
- c. proteoglykánmi
- d. elastínom

26. *Osteogenesis imperfecta* je primárne porucha:

- a. mineralizácie skloviny
- b. syntézy kolagénu typu I
- c. funkcie ameloblastov
- d. remodelácie kostí

27. Pierre Robin sekvencia je charakterizovaná:

- a. mikrognátiou
- b. glosoptózou
- c. rozštepom mäkkého podnebia
- d. makrognátiou

28. Pierre Robin sekvencia vzniká primárne v dôsledku:

- a. poruchy rastu mandibuly
- b. genetickej poruchy skloviny
- c. mechanického ovplyvnenia uzáveru podnebia
- d. poruchy neurálnej lišty

29. Pierre Robin sekvencia môže byť:

- a. prítomná ako izolovaný stav
- b. súčasťou syndrómu
- c. vždy geneticky podmienená
- d. výsledkom postupného vývojového procesu

30. Mutácie v géne *PAX9* sú najčastejšie spojené s:

- a. hypodonciou
- b. oligodonciou
- c. nadpočetnými zubami
- d. *amelogenesis imperfecta*

31. Mutácie v géne *MSX1* môžu spôsobiť:

- a. hypodonciu
- b. rásštep pery a podnebia
- c. *dentinogenesis imperfecta*
- d. nadpočetné zuby

32. Mutácie v géne *WNT10A* sú spojené s:

- a. nesyndrémovou hypodonciou
- b. ektodermálnou dyspláziou
- c. *osteogenesis imperfecta*
- d. *amelogenesis imperfecta*

33. Poruchy dentínu môžu byť spôsobené:

- a. mutáciami *DSPP*
- b. poruchou extracelulárnej matrix
- c. mutáciami *ENAM*
- d. hypofosfatáciou

34. Mutácie v géne *COL2A1* sa spájajú s:

- a. Sticklerovým syndrómom
- b. Pierre Robin sekvenciou
- c. Van der Woude syndrómom
- d. *osteogenesis imperfecta*

35. Nadpočetné zuby sa najčastejšie vyskytujú pri:

- a. kleidokraniálnej dysplázii
- b. ektodermálnej dysplázii
- c. trizómii 21
- d. Crowding syndróme

36. Bulbózne korunky sú typické pre:

- a. *dentinogenesis imperfecta*
- b. *amelogenesis imperfecta*
- c. Turnerov syndróm
- d. *osteogenesis imperfecta*

37. X-viazaná ektodermálna dysplázia spôsobuje:

- a. hypodonciu
- b. oneskorenú erupciu
- c. nadpočetné zuby
- d. kužeľovité zuby

38. Mutácie v géne *ENAM* spôsobujú:

- a. hypoplastickú *amelogenesis imperfecta*
- b. hypomaturačnú *amelogenesis imperfecta*
- c. *dentinogenesis imperfecta*
- d. *osteogenesis imperfecta*

39. Mutácie v géne *KLK4* sú spojené s:

- a. hypomaturačnou *amelogenesis imperfecta*
- b. hypoplastickou *amelogenesis imperfecta*
- c. dyspláziou dentínu
- d. oneskorenou erupciou

40. Poruchy mineralizácie dentínu môžu byť spôsobené:

- a. hypofosfatáziou
- b. mutáciami *ALPL*
- c. mutáciami *COL1A1*
- d. ektodermálnou dyspláziou

41. Poruchy mineralizácie skloviny môžu byť spôsobené:

- a. *amelogenesis imperfecta*
- b. nedostatkom FGF signálov
- c. *MMP20* mutáciami
- d. *AXIN2* mutáciami

42. Mutácie *COL1A1* a *COL1A2* spôsobujú:

- a. Sticklerov syndróm
- b. Pierre Robin sekvenciu
- c. ektodermálnu dyspláziu
- d. Turnerov syndróm

43. Onesorená erupcia zubov sa často vyskytuje pri:

- a. kleidokraniálnej dysplázii
- b. ektodermálnej dysplázii
- c. *amelogenesis imperfecta*
- d. trizómii 21

44. Poruchy ECM v zube môžu ovplyvniť:

- a. dentín
- b. sklovinu
- c. cement
- d. dreň

45. Rázštep pery a podnebia je typický pre:

- a. Van der Woude syndróm
- b. kleidokraniálnu dyspláziu
- c. 22q11.2 delečný syndróm
- d. Sticklerov syndróm

46. Mikrodoncia sa definuje ako:

- a. redukovaná veľkosť zubov
- b. znížený počet zubov
- c. zmenený tvar korunky
- d. oneskorená erupcia

47. Maloklúzia je často dôsledkom:

- a. Pierre Robin sekvencie
- b. hypodoncie
- c. Sticklerovho syndrómu
- d. *amelogenesis imperfecta*

48. Rázštepové anomálie môžu viesť k:

- a. oneskorenej erupcii zubov
- b. hypoplázii skloviny
- c. maloklúzii
- d. nadpočetným zubom

49. Crowding (preplnenie zubov) môže byť dôsledkom:

- a. Pierre Robin sekvencie
- b. kleidokraniálnej dysplázie
- c. oligodoncie
- d. mikrognátie

50. Aké je opalescentné sfarbenie zubov?

- a. žltkasté sfarbenie spôsobené zvýšeným obsahom dentínu
- b. namodralé zafarbenie vznikajúce v dôsledku fluorescencie pod UV svetlom
- c. sklenené, úplne transparentné zafarbenie incizálnych hrán
- d. mliečne perleťové zafarbenie s jemným modrastým nádychom pripomínajúce opál

51. Príklady génov zodpovedných za vznik orofaciálneho rázštepú sú:

- a. gény kódujúce receptor pre kyselinu listovú
- b. gény zapojené do metabolizmu xenobiotík
- c. vývoj orofaciálneho rázštepú nemôže byť spôsobený defektnými génmi
- d. homeotické gény *MSX-1* a *MSX-2*

52. Príkladom syndrómového modelu nesyndrómových orofaciálnych rázštepov je:

- a. Downov syndróm
- b. Klinefelterov syndróm
- c. Van der Woudeovej syndróm
- d. Turnerov syndróm

53. Príkladom syndrómového modelu nesyndrómových orofaciálnych rázštepov je:

- a. syndróm popliteálneho pterygia
- b. Klinefelterov syndróm
- c. Edwardsov syndróm
- d. Turnerov syndróm

54. Príkladom syndrómového modelu nesyndrómových orofaciálnych rázštepov je:

- a. kosáčikovitá anémia
- b. Downov syndróm
- c. Turnerov syndróm
- d. kombinovaný rázštep pery a podnebia s ektodermálnou dyspláziou (Margarita Island ektodermálna dysplázia)

55. Príkladom syndrómového modelu nesyndrómových orofaciálnych rázštepov je:

- a. EES (ektrodaktília, ektodermálna dysplázia, CLP) syndróm
- b. Klinefelterov syndróm
- c. Turnerov syndróm
- d. Edwardsov syndróm

56. Príkladom syndrómového modelu nesyndrómových orofaciálnych rázštepov je:

- a. syndróm mačacieho kriku
- b. Jacobsov syndróm
- c. X-viazaný rázštep podnebia (CPX)
- d. Turnerov syndróm

57. Za vznik X-viazaného rázštepu podnebia (CPX) zodpovedá:

- a. trizómia chromozómu 21
- b. tetraploidia
- c. Filadelfský chromozóm
- d. mutácia v gène *TBX22*

58. Za vznik autozómovo recesívneho kombinovaného rázštepu pery a podnebia s ektodermálnou dyspláziou (Margarita Island ektodermálna dysplázia) zodpovedá:

- a. homozygotná mutácia v gène *TP53*
- b. mutácia viacerých génov malého účinku
- c. mutácia génu kódujúceho nektín-1 (povrchový receptor pre α -herpes vírusy)
- d. mutácia viacerých majoritných génov

59. Za vznik X-viazaného rázštepu podnebia (CPX) zodpovedá:

- a. neprítomnosť F-telieska
- b. mutácia v gène *TBX22*
- c. inaktivácia chromozómu X
- d. aberácie gonozómov

60. Za vznik EES (ektrodaktýlia, ektodermálna dysplázia, CLP) syndrómu zodpovedá:

- a. heterozygotná mutácia v gène *TP63*
- b. homozygotná mutácia v gène *TP53*
- c. delécia terminálneho úseku p ramienka chromozómu 5
- d. delécia jedného prúžka na krátkom ramienku chromozómu 4

61. Za vznik Van der Woudeovej syndrómu zodpovedá:

- a. homozygotná mutácia v gène *TP53*
- b. delécia terminálneho úseku p ramienka chromozómu 5
- c. mutácia v gène *IRF6*
- d. mutácia v gène *TBX22*

62. Dokázateľne spojené so zvýšeným rizikom vzniku orofaciálnych rázštepov sú:

- a. antikonvulzíva
- b. kortikosteroidy
- c. pitie veľkého množstva alkoholu
- d. fajčenie

63. Riziko vzniku rázštepu pery a podnebia sa zvyšuje, ak počas gravidity fajčí žena, ktorá na plod:

- a. nepreniesla žiadnu mutáciu
- b. preniesla na plod predispozíciu pre vznik rázštepu pery a podnebia
- c. preniesla na plod nulový polymorfizmus *GSTT1*
- d. preniesla na plod zriedkavý variant génu *TGF- α*

64. Riziko rázštepú podnebia zvyšuje až 10-krát kombinácia genetického pozadia vzácnych variantov *TGF-α* a *MSX1*. Tento fakt poukazuje na význam:

- a. fajčenia ženy počas perikoncepčného obdobia
- b. medzigénovej interakcie
- c. dostatočného príjmu kyseliny listovej
- d. užívania multivitamínov

65. Ktoré tvrdenia o dentinogenesis imperfecta sú pravdivé?

- a. postihuje výlučne len primárne zuby
- b. môže byť spojená s osteogenesis imperfecta
- c. zuby majú opálový, modrosivý alebo hnedastý vzhľad
- d. je spôsobená výhradne deficitom vitamínu D

66. Ktoré tvrdenia o amelogenesis imperfecta sú správne?

- a. je geneticky heterogénna porucha s rôznymi typmi dedičnosti
- b. vzniká výlučne mutáciou v géne *DSPP*
- c. je spôsobená len nedostatkom vitamínu D
- d. môže byť spôsobená mutáciami v génoch kódujúcich sklovinové proteíny alebo enzýmy mineralizácie

67. Ktoré tvrdenia o hypofosfatázii sú správne?

- a. vedie k deficitu alkalické fosfatázy
- b. je typicky spôsobená mutáciami v géne *IRF6*
- c. klinicky sa môže prejavovať predčasnou stratou mliečnych zubov s intaktnými koreňmi
- d. je to primárne porucha tvorby sklovinových proteínov AMELX/ENAM

68. Ktoré gény sú spojené so Sticklerovým syndrómom?

- a. *COL2A1*
- b. *COL11A1*
- c. *RUNX2*
- d. *IRF6*

69. Ktoré tvrdenia o hypodoncii sú správne?

- a. je najčastejšou vývojovou anomáliou chrupu
- b. vždy má monogénny genetický podklad
- c. má prevažne multifaktoriálny genetický podklad
- d. je definovaná ako absencia viac ako šiestich zubov

70. Ktoré tvrdenia o dentinogenesis imperfecta sú správne?

- a. *DSPP* kóduje dentínový sialofosfoproteín
- b. je spôsobená mutáciami v génoch *COL2A1/COL11A1*
- c. typicky sa prejavuje predčasnou stratou zubnej hmoty
- d. postihuje výlučne len primárne zuby

Klíč k modelovým otázkám

1. NSNN	25. SNSN	49. SNSS
2. SSSN	26. NSNS	50. NNNS
3. NSNN	27. SSSN	51. SSNS
4. SSSN	28. SNSN	52. NNSN
5. SSSN	29. SSNS	53. SNNN
6. SNSN	30. SSNN	54. NNNS
7. SSNS	31. SSNN	55. SNNN
8. SSNS	32. SSNN	56. NNSN
9. NSNS	33. SSNS	57. NNNS
10. SNNN	34. SSNN	58. NNSN
11. SSSN	35. SNNS	59. NSNN
12. SNSN	36. SNNS	60. SNNN
13. NNSN	37. SSNS	61. NNSN
14. SSSN	38. SSNN	62. SSSS
15. SNNS	39. SNNN	63. NSSS
16. SNNN	40. SSNN	64. NSNN
17. SSSN	41. SNSN	65. NSSN
18. SNNN	42. SSNN	66. SNNS
19. SSSN	43. SSNN	67. SNNS
20. NSSS	44. SNSN	68. SSNN
21. SSNS	45. SNSN	69. SNSN
22. SSSN	46. SNSN	70. SNSN
23. SNNN	47. SNSN	
24. SSSN	48. SSSN	

6. Cytogenetika. Metódy v cytogenetike.

Cytogenetika sa zaoberá štúdiom organizácie genetického materiálu na úrovni chromozómov (chromatínu), konkrétne ich počtom, štruktúrou a segregáciou pri bunkovom delení za normálnych a patologických podmienok a súvislosťou týchto nálezov s fenotypom. Používa sa na diagnostikovanie numerických a štruktúrnych aberácií chromozómov u rôznych patologických stavov.

Genóm človeka je organizovaný do 46 chromozómov, ktoré tvoria 23 párov chromozómov, z toho 22 párov je autozómov a jeden pár pohlavných chromozómov (XX u žien, XY u mužov). Ľudský chromozóm pozostáva z **dlhého (p)** a **krátkeho (q) ramienka** a medzi nimi je **centroméra**, kde sa chromozóm pripája na deliace vretienko počas mitózy a meiózy. Na koncových úsekoch chromozómov sa nachádzajú **teloméry**, ktoré chránia DNA pred skrátením pri delení bunky.

Chromozómy majú podľa stupňa špiralizácie odlišný morfológický vzhľad (inak vyzerajú v interfáze a inak v metafáze, kedy sú najhrubšie a najlepšie viditeľné). Pozornosť cytogenetiky sa zameriava na vybrané fázy bunkového cyklu, v ktorých sú chromozómy morfológicky najlepšie rozlíšiteľné a umožňujú identifikáciu štruktúrnych a numerických aberácií. Významná je najmä profáza meiózy, počas ktorej sa sledujú prípadné abnormality vznikajúce pri párovaní homologických chromozómov. Ďalšou dôležitou fázou je metafáza, v ktorej sú chromozómy maximálne kondenzované, čo umožňuje ich detailnú analýzu a tvorbu karyotypu (často sa pritom využívajú bunky ovplyvnené kolchicínom). V anafáze je možné sledovať priebeh segregácie chromozómov, pričom porucha v rozchádzaní chromozómov môže viesť k vzniku numerických chromozómových aberácií (aneuploídií).

Chromozómy sú tvorené euchromatínom a heterochromatínom. **Euchromatín** je slabo kondenzovaná oblasť chromozómu, ktorá je bohatá na gény a transkripčne aktívna. **Heterochromatín** predstavuje vysoko kondenzovanú oblasť chromozómu, ktorá je relatívne chudobná na gény a je geneticky neaktívna. Podľa umiestnenia a mechanizmu vzniku rozoznávame dva typy heterochromatínu. **Konštitutívny heterochromatín**, ktorý je prítomný vo všetkých bunkách jedinca a vo všetkých štádiách jeho vývoja. **Fakultatívny heterochromatín** ktorého výskyt závisí od typu bunky a jej vývinového štádia.

Príkladom fakultatívneho heterochromatínu je heterochromatín chromozómu X u žien, ktorý vzniká inaktíváciou jedného z dvoch X chromozómov v najvčasnejšom štádiu embryogenézy približne medzi 9. a 12. dňom vývoja. Tento proces zahŕňa kondenzáciu a rozsiahlu metyláciu jedného z dvojice chromozómov X (vrátane jeho euchromatínových oblastí), čo vedie k funkčnej inaktívácii génov lokalizovaných na tomto chromozóme. Podľa **Lyonovej teórie** ide o mechanizmus zabezpečujúci tzv. **kompensáciu efektu génovej dávky** – u žien zostáva aktívny len jeden X chromozóm, tak ako je tomu aj u mužov. Druhý chromozóm X u ženy je čiastočne kondenzovaný a inaktívny (v interfázových bunkách tvorí pohlavný chromatín X-heterochromatín X) viditeľný v interfázových bunkách ako tzv. **Barrovo teliesko**. Inaktívacia chromozómu X prebieha náhodne, pričom v jednotlivých bunkách embrya môže byť inaktívovaný buď maternálny alebo paternálny chromozóm X, pričom inaktívacia je v ďalšom vývoji pre daný bunkový klon stabilná a trvalá s výnimkou oogónií. Žena predstavuje z hľadiska expresie génov viazaných na chromozóm X fyziologickú mozaiku. Uvedený mechanizmus vysvetľuje výskyt fenotypových prejavov u prenášačiek X viazaných recesívnych ochorení, ktoré sa môžu manifestovať v prípade, že v cieľovom tkanive prevažujú bunky s aktívnym X chromozómom nesúcim patologickú alelu. Inaktívacia chromozómu X však nie je úplná, keďže

nie všetky gény lokalizované na tomto chromozóme podliehajú utlmeniu expresie. Príkladom je gén XIC (*X-inactivation center*), lokalizovaný na X chromozóme, ktorý riadi proces jeho inaktívácie. Produktom tohto génu je RNA molekula XIST (*X-inactive specific transcript*), ktorá sprostredkúva inaktíváciu chromozómu X prostredníctvom metylácie GC dinukleotidov.

Metódy v cytogenetike

Na základe odlišného metodického prístupu možno rozdeliť cytogenetiku na klasickú a molekulovú.

Klasická cytogenetika

Spočíva v mikroskopickom hodnotení a farbení chromozómov vizualizovaných počas mitózy (analyzujú najmä metafázové chromozómy) a aj počas interfázy (vyšetruje sa pohlavný heterochromatín). Chromozómy sú najlepšie pozorovateľné v tzv. **c-metafáze** čo je možné dosiahnuť pridaním mitotického jedu kolchicínu do bunkovej kultúry. Kolchicín inhibuje depolymerizáciu tubulínu kinetochorových mikrotubulov, čo zabraňuje rozchodu chromozómov do anafázy a celý proces mitózy sa zastaví. Metafáza mitózy predstavuje najvhodnejšie štádium na analýzu numerických aj štruktúrnych chromozómálnych aberácií. Chromozómy sú v tomto štádiu maximálne kondenzované, a zároveň sú usporiadané v jednej rovine – v **metafázovej platni** (ekvatoriálnej rovine), čo uľahčuje zhotovenie karyologického preparátu. Priprava samotného karyologického preparátu na analýzu metafázových chromozómov zahŕňa niekoľkých krokov a to trypsinizáciu, hypotonizáciu, fixáciu a farbenie. Zoradením chromozómov do homologických párov podľa štandardnej klasifikácie, získame **karyotyp**.

Konvenčné (difúzne) farbenie patrí medzi najstaršie cytogenetické techniky. Používa sa pri ňom farbivo Giemsa (resp. Giemsa-Romanowski), ktoré má afinitu ku chromatínu. Triedenie takto difúzne zafarbených chromozómov sa uskutočňuje podľa tzv. **Denverskej klasifikácie** kde sa hodnotí ich relatívna veľkosť (veľké, stredné a malé) a poloha centroméry. Všetky chromozómy sa podľa tejto klasifikácie, čiže podľa veľkosti a polohy centroméry rozdeľujú do 7 skupín označených A až G. U človeka rozlišujeme chromozómy metacentrické (centroméra sa nachádza približne v strede), submetacentrické (centroméra je posunutá bližšie k jednej telomére) a akrocentrické (centroméra je veľmi blízko k jednej telomére).

Identifikačné farbenie – tzv. G, Q, C, R, T pásikovacie techniky. Princíp metódy spočíva v tom, že po pôsobení vonkajšieho faktora na chromozómy dôjde k diferencovanému zvýrazneniu heterochromatínových a euchromatínových oblastí. Následným zafarbením sa na chromozómoch objavia tmavšie a svetlejšie úseky, tzv. pásiky („bands“). **Parižska klasifikácia** potom hodnotí počet, veľkosť a polohu týchto pásikov na krátkych (p) a dlhých (q) ramienkach každého chromozómu. Zároveň umožňuje presnú identifikáciu a popis jednotlivých chromozómov (1–22, X, Y), a aj detekciu štruktúrnych chromozómových aberácií.

2. Molekulová cytogenetika

Analýza je založená na identifikácii chromozómov alebo ich častí, po hybridizácii ich DNA s označenou sondou. Hybridizácia sondy (označenej jednovláknovej DNA molekuly so známou nukleotidovou sekvenciou) s komplementárnou časťou denaturovanej analyzovanej DNA prebieha priamo v jadre bunky alebo v karyologickom preparáte, teda **in situ**. Metóda **FISH** (fluorescenčná *in situ* hybridizácia) je prepojením molekulovej genetiky a cytogenetiky. Jej princípom je komplementárne spojenie fluorescenčne značenej sondy (farbivo - fluorochrómom) a určitého cieľového úseku DNA v chromozómoch, v intaktnom, teda

nehomogenizovanom materiáli. Metódu možno aplikovať na chromozómy v metafáze, ale aj na sledovanie jadier v interfáze.

Typy sond pre FISH môžu byť niekoľkých typov a závisia od toho kde konkrétne sa viažu. **Centromerické sondy** teda satelitné sondy sa hybridizujú s oblasťami satelitných sekvencií centroméry, ktoré sú pre každý chromozóm unikátne. **Génové sondy**, teda lokusovo špecifické alebo minilokusové sa hybridizujú s unikátnymi sekvenciami DNA. **Celochromozómové sondy** alebo paintingové sa hybridizujú s celým konkrétnym chromozómom alebo s jeho významnou časťou. **Telomerické sondy** sa využívajú pre určenie počtu koncových úsekov chromozómov tzv. telomér, u človeka sú to TTAGGG.

Modifikáciami FISH sú multifarebná FISH, spektrálna karyotypizácia, multifarebné pásikovanie, komparatívna genomická hybridizácia a čipová technológia. **Multifarebná FISH (mFISH)** umožňuje zobraziť všetky chromozómy v rôznych farbách a tým odlíšiť každý jeden chromozóm a identifikovať štruktúrne prestavby chromozómov. **Spektrálna karyotypizácia (SKY)** umožňuje **zobraziť každý chromozóm v inom farebnom spektre** a tým **jednoznačne identifikovať všetky chromozómy v bunke**. Použitím tejto metódy je možná detekcia komplexných chromozómových prestavieb. **Multifarebné pásikovanie (mBanding)** využíva viacero farebných sond na jeden chromozóm, čím vytvára detailné pásikové rozlíšenie pozdĺž jeho dĺžky. Táto metóda umožňuje podrobnú analýzu chromozómovej štruktúry a presnú identifikáciu intrachromozómových prestavieb. **Komparatívna genomická hybridizácia (CGH)** porovnáva množstvo DNA medzi testovanou a referenčnou vzorkou pomocou fluorescenčne označených DNA. Na základe rozdielnej fluorescencie je možné odhaliť malé zmeny v množstve DNA vo vyšetrovanom tkanive (t.j. stratu alebo zisk krátkeho úseku DNA). **Čipová technológia (microarray CGH)** využívajú unikátne jednovláknové DNA sondy, ktoré sú fixované na DNA čipe. Porovnáva sa DNA testovanej vzorky s referenčnou DNA pomocou mikročipu, na ktorom sú umiestnené tisíce až milióny sond reprezentujúcich rôzne oblasti genómu. DNA sú označené rôznymi fluorescenčnými farbivami a súčasne hybridizované na čip. Po naskenovaní sa vyhodnocuje intenzita signálov – posun k farbe testovanej vzorky indikuje zisk DNA (duplikáciu), posun k farbe referencie znamená stratu DNA (deléciu).

Prehľad cytogenetických metód.

Použitá technika	Špecifikácia
Konvenčné (difúzne) farbenie Giemsa	Chromozómy zoradené podľa veľkosti a centroméry (A–G); základná identifikácia chromozómov
Pásikovacie techniky (G-, Q-, C-, R-, T-banding)	Zobrazenie tmavých a svetlých pásikov; umožňuje presnú identifikáciu chromozómov a štruktúrne aberácie
FISH	Identifikácia špecifických chromozómov alebo úsekov DNA
Multifarebná FISH (mFISH)	Každý chromozóm má inú farbu; identifikácia štruktúrnych prestavieb chromozómov
Spektrálna karyotypizácia (SKY)	Každý chromozóm v inom farebnom spektre; detekcia komplexných prestavieb
Multifarebné pásikovanie (mBanding)	Viac farebných sond na jeden chromozóm; detailná analýza intrachromozómových prestavieb
Komparatívna genomická hybridizácia	Porovnanie množstva DNA medzi testovanou a referenčnou vzorkou; detekcia duplikácií a delécií
Čipová technológia (microarray CGH)	Použitie tisícov až miliónov sond; odhaľuje zmeny DNA na vysokom rozlíšení



Modelové otázky

1. Na metafázovom chromozóme môžeme rozlíšiť:

- a. krátke ramienka (q) a dlhé ramienka (p)
- b. oblasť centroméry a oblasti telomér
- c. dve chromatídy
- d. krátke ramienka (p) a dlhé ramienka (q)

2. Čo je potrebné pre získanie dostatočného počtu a kvality metafázových chromozómov?

- a. kultivácia buniek
- b. získanie dostatočného počtu deliacich sa buniek
- c. získanie dostatočného počtu nedeliacich sa buniek
- d. kultivácia *in vivo*

3. Čo je potrebné pre vizualizáciu chromozómov, ktoré chceme analyzovať?

- a. farbenie chromozómov
- b. hypotonizácia chromozómov
- c. pridanie mitogénu
- d. pasážovanie kultúry

4. Pre klasifikáciu chromozómov pri cytogenetickom vyšetrení sú rozhodujúce použité:

- a. farbiace techniky
- b. spôsoby kultivácie
- c. kultivačné médiá
- d. kultivačné nádoby

5. Pri vizualizácii a následnej klasifikácii chromozómov sa používa:

- a. konvenčné farbenie
- b. identifikačné farbenia
- c. Gramovo farbenie
- d. homogénne farbenie

6. Aké farbenie sa používa pri Denverskej klasifikácii chromozómov?

- a. konvenčné
- b. identifikačné
- c. homogénne
- d. prúžkovacie

7. Ako sa líši *Q-banding* a *G-banding* technika farbenia chromozómov?

- a. pri *Q-bandingu* pozorujeme chromozómy pod svetelným mikroskopom
- b. pri *Q-bandingu* treba chromozómy čiastočne natráviť
- c. pri *G-bandingu* pozorujeme chromozómy pod svetelným mikroskopom
- d. pri *G-bandingu* treba chromozómy čiastočne natráviť

8. Hodnotiacim kritériom pri Denverskej klasifikácii chromozómov je:

- a. relatívna dĺžka chromozómu a uloženie jeho centroméry
- b. štruktúra chromozómu
- c. sumárna dĺžka ramienok chromozómu
- d. štruktúra telomerickéj oblasti chromozómu

9. Pri Denverskej klasifikácii rozlišujeme v ľudskom karyotype:

- a. veľké, stredné a malé chromozómy podľa uloženia centroméry
- b. metacentrické, submetacentrické a akrocentrické chromozómy podľa relatívnej dĺžky chromozómu
- c. veľké, stredné a malé chromozómy
- d. metacentrické, submetacentrické a akrocentrické chromozómy

10. Zostavením chromozómov do párov podľa štandardnej klasifikácie získame:

- a. karyotyp
- b. chromozómovú mapu
- c. metafázovú figúru
- d. metafázovú platňu

11. Akú úlohu má kolchicín v procese prípravy karyotypu?

- a. viaže sa na mikrotubuly a zabraňuje ich depolymerizácii, preto zastavuje bunky v interfáze
- b. viaže sa na mikrotubuly a zabraňuje ich depolymerizácii, preto zastavuje bunky v metafáze
- c. viaže sa na mikrotubuly a zabraňuje ich polymerizácii, preto zastavuje bunky v metafáze
- d. viaže sa na mikrotubuly a zabraňuje ich polymerizácii, preto zastavuje bunky v interfáze

12. Klasickými cytogenetickými metódami je možné vyšetřovať:

- a. kondenzovaný chromatín
- b. euchromatín v interfáze
- c. chromozómy deliacich sa buniek
- d. prítomnosť cieľovej DNA

13. Molekulová cytogenetika:

- a. umožňuje určiť počet vyšetřovaných chromozómov aj v interfáze, čím odpadá proces kultivácie buniek
- b. umožňuje chromozómovú analýzu aj archívneho materiálu
- c. najčastejšie využíva metódu fluorescenčnej *in situ* hybridizácie – FISH
- d. používa vyšetřovacie metodiky identické s metodikami klasickej cytogenetiky

14. Fluorescenčná *in situ* hybridizácia (FISH) umožňuje:

- a. identifikáciu génov alebo určitých DNA sekvencií
- b. rýchle zhodnotenie veľkého počtu buniek
- c. vyšetřenie aj archívneho materiálu
- d. vyšetřenie aj nedeliacich sa buniek

15. Pri modifikáciách fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH) platí, že:

- a. sú metafázové formy FISH diagnostiky
- b. umožňujú simultánnu vizualizáciu všetkých chromozómov v rôznych farbách
- c. nevyžadujú úspešnú hybridizáciu
- d. umožňujú celogenómový skrining

16. Medzi modifikácie fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH) patrí:

- a. multifarebná FISH
- b. *in situ* hybridizácia
- c. spektrálna karyotypizácia
- d. komparatívna genómová hybridizácia

17. Pri komparatívnej genómovej hybridizácii:

- a. ide o kvantitatívne vyhodnotenie signálov rôzne označenej DNA z buniek normálneho tkaniva a z buniek vyšetrovaného tkaniva
- b. je možné odhaliť aj balansované štrukturálne aberácie chromozómov
- c. nie sú potrebné metafázové chromozómy
- d. možno odhaliť nebalansované chromozómové zmeny

18. Pri fluorescenčnej *in situ* hybridizácii (FISH) sa používajú sondy:

- a. lokus/génovo špecifické
- b. centromérové
- c. telomérové špecifické
- d. celochromozómové (paintingové)

19. DNA čipy (*microarray*) sa používajú na:

- a. porovnanie expresie génov
- b. separáciu lymfocytov
- c. vyšetrenie referenčnej DNA
- d. sekvenovanie DNA

20. Nevýhodou metódy FISH je:

- a. je potrebné analyzovať iba diploidné bunky
- b. nie je možné ju využiť na sledovanie aneuploidii v polárnych telieskach po I. meiotickom delení
- c. je potrebné poznať presnú sekvenciu hľadaného génu
- d. na zobrazenie výsledku je potrebný svetelný mikroskop

21. Molekulárna cytogenetika:

- a. umožňuje určiť počet vyšetrovaných chromozómov v interfáze, čím sa eliminuje potreba bunkovej kultúry
- b. umožňuje chromozomálnu analýzu z archívneho materiálu
- c. bežne používa fluorescenčnú *in situ* hybridizačnú metódu – FISH
- d. používa identické metódy ako klasická cytogenetika

22. Zastavenie bunkového delenia v metafáze sa dosiahne:

- a. pridaním mitotického jedu do kultúry
- b. pridaním colchicínu do kultúry
- c. pridaním mitotického aktivátora do kultúry
- d. pasážovaním bunkovej kultúry

23. Súčasným vyšetrením X a Y heterochromatínu je možné stanoviť:

- a. gonozómový komplement bunky
- b. počet a typ pohlavných chromozómov v bunke
- c. počet chromozómov v bunke
- d. počet chromozómových sád v bunke

24. Pohlavný heterochromatin X:

- a. je jeden z pohlavných chromozómov X u ženy, ktorý je geneticky inaktivovaný
- b. je pozorovateľný ako Barrovo teliesko
- c. je pozorovateľný ako Barrovo teliesko , pričom počet Barrových teliesok v bunke = počet X chromozómov – 1
- d. je jeden z pohlavných chromozómov X u ženy, ktorý je geneticky aktívny

25. Normálny karyotyp všetkých jedincov toho istého druhu je:

- a. 46 XX
- b. 46 XY
- c. závislý od vývinového štádia bunky
- d. závislý od prostredia

26. Aké sú modifikácie FISH?

- a. multifarebná FISH
- b. spektrálna karyotypizácia
- c. multifarebné pásikovanie
- d. komparatívna genomická hybridizácia

27. Čo umožňuje multifarebná FISH (mFISH)?

- a. zobrazit' všetky chromozómy v rovnakých farbách
- b. zobrazit' všetky chromozómy v rôznych farbách
- c. odlíšiť každý jeden chromozóm
- d. identifikovať štruktúrne prestavby chromozómov

28. Čo umožňuje spektrálna karyotypizácia (SKY)?

- a. zobrazit' každý chromozóm v inom farebnom spektre
- b. identifikovať všetky chromozómy v bunke
- c. identifikovať len jadrá v bunke
- d. detegovať komplexné chromozómové prestavby

29. Čo je princípom multifarebného pásikovania (*mBanding*)?

- a. umožňuje podrobnú analýzu chromozómovej štruktúry
- b. zobrazenie všetky chromozómy v rovnakej veľkosti
- c. využíva len jednu farbu sondy na jeden chromozóm
- d. využíva viacero farebných sond na jeden chromozóm

30. Čím sa zaoberá komparatívna genomická hybridizácia (CGH)?

- a. využíva fluorescenčne značené DNA
- b. porovnáva množstvo DNA medzi testovanou a referenčnou vzorkou
- c. je závislá od vývinového štádia bunky
- d. deteguje komplexné chromozómové prestavby

31. Čo využíva čipová technológia (*microarray* CGH)?

- a. mikročipy
- b. unikátne dvojvláknové RNA sondy
- c. unikátne jednovláknové DNA sondy
- d. unikátne dvojvláknové DNA sondy

32. Čo je princípom fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH)?

- a. amplifikácia DNA pomocou PCR
- b. hybridizácia značených sond na komplementárnu sekvenciu v bunke
- c. sekvenovanie celého genómu
- d. elektroforéza nukleových kyselín

33. Ktorý typ FISH sondy sa používa na detekciu aneuploídií?

- a. lokusovo špecifická sonda
- b. unikátne dvojvláknové RNA sondy
- c. centromerická sonda
- d. génové sondy

34. Ktoré sekvencie sú cieľom centromerických (satelitných) sond FISH?

- a. telomérové sekvencie TTAGGG
- b. unikátne génové sekvencie
- c. satelitné sekvencie centroméry
- d. celý chromozóm

35. Génové sondy (lokusovo špecifické alebo minilokusové) sa viažu na:

- a. celý chromozóm alebo jeho veľkú časť
- b. unikátne sekvencie DNA
- c. satelitné sekvencie centroméry
- d. telomérové sekvencie

36. Celochromozómové (paintingové) sondy sa používajú na:

- a. detekciu telomér
- b. detekciu satelitných sekvencií
- c. hybridizáciu s génovými lokusmi
- d. hybridizáciu s celým konkrétnym chromozómom alebo jeho významnou časťou

37. Telomerické sondy sú určené na:

- a. určenie počtu koncových úsekov chromozómov (telomér)
- b. detekciu celého chromozómu
- c. detekciu satelitných sekvencií centroméry
- d. identifikáciu unikátnych génových lokusov

38. Čo hodnotí parížska klasifikácia?

- a. počet centromér
- b. typ telomérov
- c. počet, veľkosť a polohu pásov na krátkych (p) a dlhých (q) ramienkach chromozómov
- d. počet génov v chromozóme

39. Ktoré chromozómy je možné presne identifikovať pomocou pásovacích techník?

- a. iba pohlavné chromozómy (X, Y)
- b. všetky chromozómy (1–22, X, Y)
- c. len chromozómy 1–22
- d. len chromozómy s translokáciou

40. Čo je princípom identifikačného farbenia chromozómov

- a. detekcia telomér
- b. hybridizácia sond na špecifické gény
- c. amplifikácia DNA pomocou PCR
- d. diferencované zvýraznenie heterochromatínových a euchromatínových oblastí

41. Aké typy heterochromatínu rozlišujeme podľa umiestnenia a mechanizmu vzniku?

- a. konštitutívny
- b. fakultatívny
- c. euchromatín
- d. lokusový

42. Z čoho sú tvorené chromozómy?

- a. iba konštitutívnym heterochromatínom
- b. iba fakultatívnym heterochromatínom
- c. len telomérami a centromérmi
- d. euchromatínom a heterochromatínom

43. Ktorá oblasť chromozómu je slabo kondenzovaná, bohatá na gény a transkripčne aktívna?

- a. heterochromatín
- b. euchromatín
- c. konštitutívny heterochromatín
- d. fakultatívny heterochromatín

44. Konštitutívny heterochromatín je prítomný:

- a. vo všetkých bunkách jedinca a vo všetkých štádiách jeho vývoja
- b. len v pohlavných bunkách
- c. len vo vybraných bunkách podľa typu
- d. iba počas mitózy

45. Konštitutívny a fakultatívny heterochromatín sa vyznačujú tým, že:

- a. konštitutívny heterochromatín je relatívne chudobný na gény
- b. fakultatívny heterochromatín je geneticky aktívny
- c. fakultatívny heterochromatín závisí od typu bunky a vývojového štádia
- d. konštitutívny aj fakultatívny heterochromatín sú zvyčajne transkripčne neaktívne

46. Ktorá oblasť chromozómu je vysoko kondenzovaná, chudobná na gény a geneticky neaktívna?

- a. euchromatín
- b. heterochromatín
- c. teloméry
- d. centroméry

47. Ako sa nazýva čiastočne kondenzovaný a inaktívny X chromozóm viditeľný v interfázových bunkách?

- a. Barrovo teliesko
- b. euchromatínový komplex
- c. centroméra
- d. Lyonovej teliesko

48. Podľa Lyonovej teórie, prečo dochádza k inaktivácii jedného X chromozómu?

- a. aby sa zvýšila transkripčná aktivita génov
- b. aby sa zabezpečil rovnaká génová dávka u mužov a žien
- c. aby sa zabezpečila kompenzácia efektu génovej dávky u žien
- d. aby sa aktivoval heterochromatín v pohlavných bunkách

49. Čo je mechanizmom vedúcim k funkčnej inaktivácii X chromozómu?

- a. kondenzácia a rozsiahla metylácia chromozómu
- b. amplifikácia génov na X chromozóme
- c. histónová modifikácia (napr. deacetylácia histónov)
- d. XIST (X-inactive specific transcript) RNA

50. Ženy z hľadiska expresie génov viazaných na X chromozóm:

- a. exprimujú rovnako gény z materského aj otcovského X chromozómu
- b. tvoria fyziologickú mozaiku
- c. exprimujú gény len z materského X chromozómu
- d. exprimujú gény len z otcovského X chromozómu

51. Inaktivácia X chromozómu prebieha:

- a. náhodne
- b. inaktivuje sa buď maternálny alebo paternálny chromozóm
- c. systematicky
- d. výlučne v oogóniách

52. Kedy dochádza k inaktivácii jedného z X chromozómov počas embryogenézy?

- a. medzi 1. a 3. dňom vývoja
- b. medzi 9. a 12. dňom vývoja
- c. po narodení
- d. v puberte

53. Čo platí pre X chromozóm u žien?

- a. aktívny zostáva len jeden X chromozóm
- b. oba X chromozómy sú vždy aktívne
- c. druhý X chromozóm je čiastočne kondenzovaný
- d. druhý X chromozóm je úplne odstránený z bunky

54. Gén *XIC*:

- a. je úplne inaktivovaný počas lyonizácie
- b. je lokalizovaný na Y chromozóme
- c. riadi proces inaktivácie X chromozómu
- d. je lokalizovaný na autozómoch

55. Inaktivácia chromozómu X:

- a. je úplná a týka sa všetkých génov
- b. nie je úplná – nie všetky gény podliehajú utlmeniu expresie
- c. prebieha len u mužov
- d. prebieha len v somatických bunkách mužov

Klíč k modelovým otázkám

1. NSSS	20. NNSN	39. NSNN
2. SSNN	21. SSSN	40. NNNS
3. SNNN	22. SSNN	41. SSNN
4. SNNN	23. SSNN	42. NNNS
5. SSNS	24. SSSN	43. NSNN
6. SNSN	25. SNNN	44. SNNN
7. NNSS	26. SSSS	45. SNSS
8. SNNN	27. NSSS	46. NSNN
9. NNSS	28. SSNS	47. SNNN
10. SNNN	29. SNNS	48. NSSN
11. NSNN	30. SSNN	49. SNSS
12. SNSN	31. SNSN	50. NSNN
13. SSSN	32. NSNN	51. SSNN
14. SSSS	33. NNSN	52. NSNN
15. SSNS	34. NNSN	53. SNSN
16. SNSS	35. NSNN	54. NNSN
17. SNNS	36. NNNS	55. NSNN
18. SSSS	37. SNNN	
19. SNNN	38. NNSN	

7. Chromozómové aberácie.

Pri cytogenetickej analýze sa v karyotype (obraze metafázových chromozómov triedených podľa ich relatívnej dĺžky a polohy centroméry) môžu zistiť rôzne odchýlky, ktoré sa v klinickej genetike nazývajú **aberácie**. Týkajú sa zmeny štruktúry chromozómov alebo ich počtu a najčastejšie vznikajúce mutáciou. Spôsobujú výrazné zmeny fenotypu, najčastejšie patologického charakteru. Závažnosť dedičných ochorení súvisiacich s týmito aberáciami je podmienená miestom výskytu mutácie, jej povahou a rozsahom. **Chromozómové aberácie** podľa charakteru odchýlky delíme na **numerické** a **štruktúrne**. Podľa toho, ktoré chromozómy sú aberáciou postihnuté rozoznávame aberácie autozómov a gonozómov.

Numerické chromozómové aberácie

Numerické chromozómové aberácie sú **zmeny v počte chromozómov** v bunke. Vznikajú najčastejšie v dôsledku **nondisjunkcie** (nerozchádzania sa chromozómov alebo chromatíd) počas meiózy alebo mitózy. Pri týchto aberáciách je počet chromozómov v somatickej bunke odlišný od diploidného počtu ($2n$). Rozdeľujeme ich na niekoľko typov a to polyploidia a aneuploidia.

Polyploidia predstavuje nadpočetnosť úplných chromozómových sád. U človeka sa najčastejšie vyskytuje triploidia a tetraploidia, ktoré sú relatívne často zistené pri vyšetrení u včasných samovoľných potratov a sú nezlučiteľné so životom. **Triploidia** ($3n$ – 69 chromozómov) je väčšinou dôsledkom viacnásobnej fertilizácie, ale môže vzniknúť aj ako dôsledok patologickej gametogenézy (vznik diploidného oocyту alebo spermie, alebo nevypudenia 2. pólóvého telieska z oplodneného oocyту). **Tetraploidia** ($4n$ – 92 chromozómov) vzniká najčastejšie endoreduplikáciou čiže opakovanou S-fázou pri prvom mitotickom delení zygoty, alebo po môže vzniknúť aj po viacnásobnej fertilizácii.

Aneuploidia predstavuje stav, keď bunka nemá presný násobok haploidného počtu chromozómov. Výsledný počet chromozómov je najčastejšie 46 ± 1 . Najčastejším typom aneuploidie je **trizómia** ($2n+1$) znamená prítomnosť nadpočetného chromozómu v bunkách, čo vedie k závažným genetickým poruchám. Ak sa jedná o znížený počet chromozómov hovoríme o **monozómii** ($2n-1$).

Aneuploidie môžu vznikáť **nondisjunkciou** (neoddelením sa sesterských chromatídov) v anafáze 1. alebo 2. meiotického delenia (chromozómy od seba neoddelia – jedna bunka má 24 a druhá 22 chromozómov), **anafázovým zaostávaním** počas 1. alebo 2. meiotického delenia (počas anafázy sa jeden z páru homologických chromozómov nedostane k centrozómu a stratí sa v cytoplazme a jedna bunka má 22 a druhá 23 chromozómov), alebo pri **poruchách párovania homologických chromozómov** v profáze 1. meiotického delenia. Aneuploidie môžu postihnúť ktorýkoľvek chromozóm. Všeobecne platí, že organizmus lepšie znáša nadbytok genetického materiálu než jeho deficit, pričom aneuploidie autozómov majú zvyčajne závažnejšie následky než aneuploidie gonozómov.

Monozómie autozómov sú u človeka nezlučiteľné so životom už v raných štádiách embryogenézy. Jediná so životom zlučiteľná monozómia u človeka je monozómia X, ktorá spôsobuje Turnerov syndróm. Trizómie veľkých chromozómov (s veľkým počtom génov), majú obvykle vážnejšie negatívne dôsledky než trizómie menších chromozómov.

Medzi **numerické aberácie autozómov** patria **Downov syndróm** (trizómia chromozómu 21), **Patauov syndróm** (trizómia chromozómu 13), **Edwardsov syndróm** (trizómia chromozómu

18). Numerické aberácie ostatných autozómov sú zriedkavé (vie sa, že najčastejšie vzniká trizómia chromozómu 16, ale plod sa nedožije pôrodu). Ak sa vyskytujú, nachádzajú sa väčšinou v mozaikovej forme, pretože prítomnosť normálnej bunkovej línie má zriedľovací vplyv na závažnosť fenotypových prejavov. Závažnosť postihnutia súvisí s tkanivovou distribúciou a percentom zastúpenia patologickej línie.

Mozaiková forma chromozómovej aberácie môže vzniknúť pri mitotickom delení v postzygotickom období, následkom nondisjunkcie alebo anafázovým zaostávaním. Medzi **numerické aberácie gonozómov** patrí **Turnerov syndróm** (monozómia X, karyotyp 45, X0), **Syndróm s tromi X chromozómami** (trizómia X, karyotyp 47, XXX), **Klinefelterov syndróm** (karyotyp 47,XXY), **Syndróm s dvomi Y chromozómami** (karyotyp 47,XYY).

Štruktúrne chromozómové aberácie

Štruktúrne chromozómové aberácie predstavujú **zmeny v štruktúre chromozómov**. Môžu vzniknúť **chromozómovým zlomom** (prerušením kontinuity chromozómu) alebo **poruchou pri *crossing-overe***. Pri nerovnomernom (inekválnom) *crossing-overe* dochádza k výmene nerovnako dlhých úsekov chromozómov, následkom čoho dochádza k zdvojeniu určitého úseku na jednom chromozóme (duplikácia) a k jeho chýbaniu na druhom chromozóme (delécia). Štruktúrne chromozómálne aberácie majú závažné následky na prežívanie jedinca. Ich dôsledky závisia od typu aberácie, jej umiestnenia na chromozóme a od rozsahu postihnutého úseku.

Pri **vyvážených (balansovaných) chromozómálnych prestavbách**, ako sú inverzie a translokácie, **nedochádza k zmene množstva genetickej informácie** a nositelia nemusia mať fenotypové prejavy. Naopak, **nevyvážené (nebalansované) prestavby** sú spojené so **zmenou množstva genetického materiálu** a u nositeľov nastávajú fenotypovými prejavmi. Vznikajú buď *de novo*, alebo ako dôsledok nesprávnej segregácie chromozómov počas gametogenézy u nositeľov vyvázenej prestavby. Nositelia vyvázenej prestavby môžu produkovať normálne gaméty (gaméty bez prestavby), gaméty s balansovanou prestavbou, ale aj gaméty s nevyváženou prestavbou.

Rozlišujeme niekoľko typov štruktúrnych chromozómových aberácií. **Delécia** je strata určitej časti chromozómu. Môže byť terminálna (chýba koncový úsek) alebo intersticiálna (chýba úsek vnútornej časti chromozómu). **Duplikácia** je zdvojenie určitého úseku chromozómu. **Inverzia** je otočenie vnútorného úseku chromozómu o 180°. Môže byť paracentrická (invertovaný úsek nezahŕňa oblasť centroméry) alebo pericentrická (invertovaný úsek zahŕňa centroméru). **Prsteňovitý chromozóm (*ring*)** nastane ak sa oba konce chromozómu (teloméry) zlúčia a vytvoria uzavretý kruh a môže viesť k strate génov a poruchám delenia buniek. **Izochromozóm** vzniká nesprávnym rozdelením chromozómu počas delenia, kedy sa sesterské chromatídy neoddelia v mieste centroméry pozdĺžne, ale priečne. Vzniknutý chromozóm tak má dve rovnaké ramienka (buď dve dlhé alebo dve krátke) čo vedie k zdvojeniu génov na jednom ramienku a strate génov na druhom. **Translokácia** je zmena pozície fragmentu. Môže byť jednoduchá translokácia (kedy sa časť chromozómu premiestni na nové miesto toho istého alebo iného chromozómu) alebo reciproká translokácia (kedy si dva nehomologické navzájom vymenia úseky DNA). Špecifickým typom chromozómovej prestavby je **Robertsonovská translokácia** kedy dochádza k spojeniu dvoch akrocentrických chromozómov (skupiny D a G), ktoré **splynú svojimi dlhými ramenami** a vytvoria **jeden chromozóm**, zatiaľ čo krátke ramienka sú často stratené.

Genetické ochorenia súvisiace so zmenou štruktúry chromozómu sú napr. **Cri du chat syndróm** (syndróm mačacieho kriku – delécia časti krátkeho ramienka 5. chromozómu), **Praderov-Williho syndróm** (delécia časti dlhého ramienka 15. chromozómu), **chronická myeloidná leukémia** (reciproká translokácia medzi chromozómami 9 a 22), **Burkittov lymfóm** (reciproká translokácia medzi chromozómami 8 a 14), **fragilný chromozóm X** (mnohonásobná duplikácia DNA na dlhom ramienku X chromozómu), **myotonická dystrofia** (mnohonásobná duplikácia DNA na dlhom ramienku 19. chromozómu).

Tabuľka: Numerické chromozómové aberácie.

Typ	Podtyp a podstata	Najčastejší mechanizmus vzniku	Príklady / poznámky
Polyploidia	Triploidia (3n) - nadpočetná celá sada chromozómov (69)	viacnásobná fertilizácia, patologická gametogenéza	nezlučiteľná so životom, často pri včasných potratoch
	Tetraploidia (4n) - nadpočetné dve celé sady (92)	endoreduplikácia po oplodnení, viacnásobná fertilizácia	nezlučiteľná so životom
Aneuploidia	Trizómia (2n+1) - nadpočetný 1 chromozóm	nondisjunkcia, anafázové zaostávanie, porucha párovania v profáze I	Syndrómy - Down (21), Edwards (18), Patau (13)
	Monozómia (2n-1) - chýba 1 chromozóm	nondisjunkcia / anafázové zaostávanie	autozómové monozómie nezlučiteľné; Turner (45,X0) je zlučiteľný
Mozaicizmus	2+ bunkových línií v 1 jedincovi	postzygotická mitotická nondisjunkcia alebo anafázové zaostávanie	často miernejší fenotyp podľa % a distribúcie línie
Numerické aberácie gonozómov	zmena počtu X/Y	najčastejšie nondisjunkcia	Turner 45,X0; 47,XXX; 47,XXY; 47,XYY

Tabuľka: Štruktúrne chromozómové aberácie.

Typ	Podtyp a podstata	Vyvážená vs. nevyvážená	Príklady / poznámky
Delécia	terminálna / intersticiálna - strata úseku chromozómu	nevyvážená	Cri du chat (del 5p), Prader-Willi (del 15q)
Duplikácia	zdvojenie úseku chromozómu	nevyvážená	fragilný X, myotonická dystrofia
Inverzia	paracentrická / pericentrická - otočenie úseku o 180°	často vyvážená	nosiči môžu byť bez príznakov
Prsteňovitý chromozóm	Ring - spojenie koncov (telomér) do kruhu	skôr nevyvážená (často strata materiálu)	môže spôsobovať poruchy delenia
Izochromozóm	dve rovnaké ramienka (p/p alebo q/q)	nevyvážená	duplikácia jedného ramienka + strata druhého ramienka
Translokácia	jednoduchá / reciproká - presun úseku, prípadne výmena medzi chromozómami	reciproká často vyvážená, ale riziko nevyvážených gamét	CML: t(9;22), Burkitt: t(8;14)
Robertsonovská translokácia	spojenie 2 akrocentrických chromoz. dlhými ramenami	často vyvážená u nosiča, ale riziko nevyvážených potomkov	týka sa akrocentrických (D, G) chromozómov



Modelové otázky

1. Medzi štruktúrne chromozómové aberácie patria:

- a. delécia
- b. terminálna alebo intersticiálna strata úseku chromozómu
- c. trizómia
- d. inverzia

2. Polyploidie:

- a. sú pomerne častým nálezom u samovoľných potratov
- b. často vznikajú poruchami oplodnenia
- c. spôsobujú vznik mozaicizmu
- d. v prenatalnom období sa nevyskytujú

3. Medzi štruktúrne chromozómové aberácie patria:

- a. duplikácia
- b. parciálna monozómia
- c. prstencovitý chromozóm
- d. parciálna trizómia

4. Triploidia :

- a. môže byť dôsledkom patologickej gametogenézy
- b. môže byť dôsledkom nevypudenia 2. pólóvého telieska z oplodneného oocyту
- c. môže byť dôsledkom dvojnásobnej fertilizácie jedného oocyту
- d. je zlučiteľná s postnatálnym vývojom

5. Medzi štruktúrne chromozómové aberácie patria:

- a. izochromozóm - priečne rozdelenie chromozómu namiesto pozdĺžneho
- b. translokácia
- c. izochromozóm - pozdĺžne rozdelenie chromozómu namiesto priečného
- d. aberácia spôsobujúca syndróm mačacieho kriku

6. Chromozómové aberácie:

- a. sú v širšom zmysle odchýlky v počte alebo v štruktúre chromozómov
- b. numerické – sú odchýlky v počte chromozómov
- c. štruktúrne – sú odchýlky v štruktúre chromozómov
- d. sú odchýlky v morfológii jadrovej bunky

7. Štruktúrne chromozómové aberácie môžeme deliť:

- a. podľa toho, či pri nich nastane zmena v množstve genetického materiálu alebo nie
- b. na vyvážené a nevyvážené
- c. na recipročné a n recipročné
- d. podľa toho, či nastane zmena štruktúry chromozómu alebo nie

8. K najčastejšie sa vyskytujúcim aneuploidiam autozómov patrí:

- a. Downov syndróm
- b. Turnerov syndróm
- c. Edwardsov syndróm
- d. Klinefelterov syndróm

9. Aké tri formy Downovho syndrómu existujú?

- a. trizómia 21, mozaiková forma, Downov syndróm podmienený translokáciou
- b. trizómia 18, trizómia 21, mozaiková forma Downovho syndrómu
- c. trizómia 21, X-viazaný Downov syndróm, Downov syndróm podmienený translokáciou
- d. mozaiková forma Downovho syndrómu, parciálna trizómia 21, delečná forma Downovho syndrómu

10. Medzi štruktúrne chromozómové aberácie patria:

- a. delécia
- b. inverzia
- c. trizómia
- d. terminálna alebo intersticiálna strata úseku chromozómu

11. Pri numerických chromozómových aberáciách:

- a. je počet chromozómov v somatickej bunke odlišný od normálneho diploidného počtu
- b. je počet chromozómov odlišný od normálneho haploidného počtu $2n$
- c. sa môže v ľudskej somatickej bunke nachádzať 69 chromozómov
- d. sa môže v ľudskej somatickej bunke nachádzať 45 chromozómov

12. Ak pri štruktúrnych chromozómových aberáciách nastáva zmena v množstve genetického materiálu:

- a. ide o nebalansované (nevyvážené) chromozómové prestavby
- b. nositeľ má fenotypové prejavy
- c. ide o balansované (vyvážené) chromozómové prestavby
- d. nositeľ nemusí mať fenotypové prejavy

13. Syndróm mačacieho kriku (*Cri du Chat*) je spôsobený deléciou v:

- a. 4p
- b. 4q
- c. 5q
- d. 5p

14. Polyploidia:

- a. je nadpočetnosť úplných chromozómových sád
- b. je napr. triploidia ($3n - 69$)
- c. je napr. tetraploidia ($4n - 92$)
- d. sa u človeka nevyskytuje v žiadnom štádiu ontogenézy

15. Ak pri štruktúrnych chromozómových aberáciách nenastáva zmena v množstve genetického materiálu:

- a. ide o nebalansované (nevyvážené) chromozómové prestavby
- b. nositeľ musí mať fenotypové prejavy
- c. ide o balansované (vyvážené) chromozómové prestavby
- d. nositeľ nemusí mať fenotypové prejavy

16. Pri aneuploidii:

- a. počet chromozómov nie je celým násobkom haploidného počtu
- b. výsledný počet chromozómov je obvykle 46 ± 1
- c. môže ísť o trizómiu alebo monozómiu
- d. ide výhradne o prítomnosť nadpočetného chromozómu

17. Nevývážené štruktúrne chromozómové prestavby sa môžu objaviť ako:

- a. mutácia *de novo*
- b. výsledok segregácie chromozómov nosiča balansovanej prestavby v priebehu gametogenézy
- c. dôsledok nondisjunkcie
- d. dôsledok vegetatívneho rozmnožovania

18. Tetrády tvoria:

- a. 4 chromatidy v 2 konjugovaných chromozómoch v zygotennom štádiu
- b. 4 chromozómy
- c. 2 chromatidy v 4 konjugovaných chromozómoch
- d. 4 chromatidy v 2 konjugovaných chromozómoch v pachytennom štádiu

19. Mozaiková forma chromozómovej aberácie môže vzniknúť:

- a. z normálnej zygoty - nondisjunkciou pri mitotickom delení v postzygotickom období
- b. z normálnej zygoty - anafázovým zaostávaním pri mitotickom delení v postzygotickom období
- c. gametickou mutáciou
- d. bodovou mutáciou

20. Aneuploidie môžu vzniknúť:

- a. nondisjunkciou v anafáze 1. meiotického delenia
- b. nondisjunkciou v anafáze 2. meiotického delenia
- c. poruchami mitózy
- d. endoreduplikáciou

21. Fenotypové dôsledky štruktúrnych chromozómových aberácií:

- a. závisia od typu aberácie, od jej lokalizácie na chromozóme a od jej rozsahu
- b. sú vždy závažné vzhľadom na fenotyp nositeľa
- c. sú rôzne, nositelia nemusia mať žiadne fenotypové prejavy
- d. sú rôzne, avšak nositelia musia mať vždy fenotypové prejavy

22. Ktorá chromozómová aberácia vzniká presunom úseku chromozómu na iné miesto?

- a. duplikácia
- b. delécia
- c. inverzia
- d. translokácia

23. Čo sa mení pri chromozómových aberáciach?

- a. usporiadanie génov na chromozóme
- b. morfológia génu
- c. množstvo RNA v chromozóme
- d. väzbová skupina génov

24. Čo patrí medzi numerické chromozómové aberácie?

- a. polyploidia
- b. duplikácia
- c. inverzia
- d. trizómia

25. Čo patrí medzi štruktúrne chromozómové aberácie?

- a. polyploidia
- b. duplikácia
- c. inverzia
- d. trizómia

26. Čo sa stane s akrocentickým chromozómom počas anafázy mitózy?

- a. spojí sa s iným chromozómom
- b. je segregovaný do dcérskej bunky
- c. zostáva v bunke a je degradovaný
- d. vyvoláva polyploidiu

27. Medzi genetické ochorenia súvisiace zo zmenou štruktúry chromozómu patria:

- a. *Cri du chat* syndróm
- b. Downov syndróm
- c. Praderov-Williho syndróm
- d. Turnerov synróm

28. Triploidia:

- a. označuje sa $3n$
- b. tvorí ju 69 chromozómov
- c. je často výsledkom viacnásobnej fertilizácie
- d. môže vzniknúť aj ako dôsledkom patologickej gametogenézy

29. Tetraploidia

- a. označuje sa $4n$
- b. tvorí ju 92 chromozómov
- c. môže vzniknúť aj ako dôsledkom viacnásobnej fertilizácie
- d. vzniká najčastejšie endoreduplikáciou

30. Delécia:

- a. je to duplikácia určitej časti chromozómu
- b. je strata určitej časti chromozómu
- c. môže byť terminálna
- d. môže byť intersticiálna

31. Duplikácia:

- a. je zdvojenie úseku určitého chromozómu
- b. je chýbanie určitého úseku chromozómu
- c. môže byť terminálna alebo intersticiálna
- d. vzniká najčastejšie v pohlavných bunkách

32. Inverzia:

- a. vyvoláva triploidiu
- b. invertovaný úsek môže zahŕňa centroméru
- c. je otočenie vnútorného úseku chromozómu o 180°
- d. je otočenie vnútorného úseku chromozómu o 90°

33. Prsteňcovitý (*ring*) chromozóm:

- a. nastane ak sa oba konce chromozómu (teloméry) zlúčia a vytvoria uzavretý kruh
- b. nastane ak sa teloméry zlúčia a vytvoria uzavretý kruh
- c. môže viesť k strate génov
- d. vyvoláva vznik aneuploidie

34. Izochromozóm:

- a. môže dôjsť viesť k strate génov
- b. vzniknutý chromozóm jedno má jedno „p“ a jedno „q“ ramienko
- c. vzniká nesprávnym rozdelením chromozómu počas delenia
- d. vzniknutý chromozóm má dve rovnaké ramienka

35. Translokácia:

- a. je zmena pozície fragmentu chromozómu
- b. je strata centroméry
- c. je strata len telomerických sekvencií
- d. vedie k duplikácii tých istých génov

36. Ako sa nazýva jav, kedy sa časť chromozómu premiestni na nové miesto toho istého chromozómu?

- a. reciproká translokácia
- b. duplikácia
- c. jednoduchá translokácia
- d. delécia

37. Ako sa nazýva jav, kedy si dva nehomologické chromozómy navzájom vymenia úseky DNA?

- a. reciproká translokácia
- b. duplikácia
- c. jednoduchá translokácia
- d. delécia

38. Robertsonovská translokácia nastane ak:

- a. sa spoja chromozómy X a Y
- b. sa spoja dva akrocentrických chromozómy
- c. sa spoja dva metacentrických chromozómov
- d. sa spoja dva submetacentrických chromozómy

39. Aké ochorenia patria medzi numerické aberácie autozómov:

- a. trizómia chromozómu 13
- b. Prader-Willyho syndróm
- c. trizómia chromozómu 18
- d. Downov syndróm

40. Trizómia chromozómu 18 je ochorenie:

- a. nazýva sa Patauov syndróm
- b. nazýva sa Edwardsov syndróm
- c. patriace medzi numerické aberácie autozómov
- d. patriace medzi štruktúrne aberácie autozómov

41. Trizómia chromozómu 13 je ochorenie:

- a. nazýva sa Patauov syndróm
- b. nazýva sa Edwardsov syndróm
- c. patriace medzi numerické aberácie autozómov
- d. patriace medzi štruktúrne aberácie autozómov

42. Trizómia chromozómu 21 je ochorenie:

- a. nazýva sa Patauov syndróm
- b. nazýva sa Downov syndróm
- c. patriace medzi numerické aberácie autozómov
- d. patriace medzi štruktúrne aberácie autozómov

43. K numerickým aberáciám gonozómov patria:

- a. Klinefelterov syndróm
- b. Downov syndróm
- c. Edwardsov syndróm
- d. Turnerov syndróm

44. Ktorá monozómia je u človeka zlúčiteľná so životom?

- a. monozómia X
- b. monozómia Y
- c. Turnerov syndróm
- d. Klinefelterov syndróm

45. Karyotyp 47,XXY sa nazýva:

- a. Klinefelterov syndróm
- b. Turnerov syndróm
- c. Fragilný X syndróm
- d. Syndróm s dvomi Y chromozómami

46. Čo sú to štruktúrne aberácie chromozómov?

- a. zmeny v štruktúre chromozómov
- b. zmeny vznikajúce výlučne mutáciou génov
- c. zmeny vznikajúce chromozómovým zlomom
- d. zmeny vznikajúce poruchou pri *crossing-overe*

47. Chromozómový zlom:

- a. znamená zdvojenie genetického materiálu
- b. spôsobuje prerušenie kontinuity chromozómu
- c. nastáva pri ňom úplnú stratu celého chromozómu
- d. môže spôsobiť vznik štruktúrnej aberácie

48. Pri nerovnomernom (inekválnom) *crossing-overe* dochádza k:

- a. duplikácii časti niektorého chromozómu
- b. delécii časti niektorého chromozómu
- c. výmene rovnako dlhých úsekov chromozómov
- d. zmene počtu chromozómov v bunke

49. Duplikácia a delécia vznikajú v dôsledku:

- a. rovnomerného *crossing-overu*
- b. nerovnomerného *crossing-overu*
- c. výmeny nerovnako dlhých úsekov chromozómov
- d. chromozómového zlomu

50. Závažnosť dôsledkov štruktúrnych chromozomálnych aberácií závisí od:

- a. typu aberácie
- b. umiestnenia aberácie na chromozóme
- c. rozsahu postihnutého úseku
- d. pohlavia jedinca

51. Vyvážené (balansované) chromozomálne prestavby:

- a. spôsobujú zmenu množstva genetickej informácie
- b. zahŕňajú translokácie
- c. nemusia mať fenotypové prejavy
- d. sú vždy letálne

52. Nevyvážené (nebalansované) chromozomálne prestavby:

- a. vždy vznikajú *de novo*
- b. sú spojené so zmenou množstva genetického materiálu
- c. sú spojené s fenotypovými prejavmi
- d. môžu vzniknúť pri nesprávnej segregácii chromozómov

53. Fenotypové dôsledky štruktúrnych chromozómových aberácií:

- a. závisia od typu aberácie, od jej lokalizácie na chromozóme a od jej rozsahu
- b. sú vždy závažné vzhľadom na fenotyp nositeľa
- c. sú rôzne, nositelia nemusia mať žiadne fenotypové prejavy
- d. sú rôzne, avšak nositelia musia mať vždy fenotypové prejavy

54. Kedy dochádza k inaktivácii jedného z X chromozómov počas embryogenézy?

- a. medzi 1. a 3. dňom vývoja
- b. medzi 9. a 12. dňom vývoja
- c. po narodení
- d. v puberte

55. Chromozómy môžu byť:

- a. autozómy
- b. homologické
- c. gonozómy
- d. heterologické

Klíč k modelovým otázkám

1. SSNS	20. SSSN	39. SNSS
2. SSNN	21. SNSN	40. NSSN
3. SSSS	22. NNNS	41. SNSN
4. SSSN	23. SNNS	42. NSSN
5. SSNS	24. SNNS	43. SNNS
6. SSSN	25. NSSN	44. SNSN
7. SSNN	26. NSNN	45. SNNN
8. SNSN	27. SNSN	46. SNSS
9. SNNN	28. SSSS	47. NSNS
10. SSNS	29. SSSS	48. SSNN
11. SNSS	30. NSSS	49. NSSN
12. SSNN	31. SNNN	50. SSSN
13. NNNS	32. NSSN	51. NSSN
14. SSSN	33. SSSN	52. NSSS
15. NNSS	34. SNSS	53. SNSN
16. SSSN	35. SNNN	54. NSNN
17. SSNN	36. NNSN	55. SSSS
18. NNNS	37. SNNN	
19. SSNN	38. NSNN	

8. Gametogenéza. Ontogenéza. Etapy intrauterinného vývoja.

Ontogenéza (ontogenetický vývin) je súbor biologických, morfológických a funkčných zmien, ktoré prebiehajú v organizme počas celého jeho života. U pohlavne sa rozmnožujúcich organizmov, vrátane človeka, sa ontogenéza začína procesom gametogenézy, pokračuje oplodnením, embryonálnym a postembryonálnym vývinom jedinca a končí smrťou. Ontogenetický vývin zahŕňa obdobia rastu, diferenciácie, dozrievania, reprodukcie a následného starnutia organizmu.

Gametogenéza je biologický proces, počas ktorého vznikajú pohlavných buniek – **gamét a** prebieha výhradne v pohlavných žľazách. Tu prebieha aj samotná meióza, ktorá sa **skladá** z dvoch za sebou nasledujúcich delení, pričom k **replikácii DNA dochádza len raz** (pred I. meiotickým delením).

V priebehu gametogenézy **dochádza k zníženiu počtu chromozómov** na polovicu (haploidnú úroveň), čím sa pri pohlavnom rozmnožovaní **zabezpečuje zachovanie konštantného množstva genetickej informácie** v rámci druhu. Gametogenéza predstavuje významný zdroj **genetickej variability** (vedie k vzniku nových genetických kombinácií alel a foriem znakov), ktorá je determinovaná najmä dvoma mechanizmami sprevádzajúcimi meiózu. Prvým z nich je **rekombinácia** genetického materiálu prostredníctvom **crossing-overu** v profáze I meiotického delenia. Druhým je **náhodná segregácia** homologických chromozómov a chromatíd v anafáze I a II meiotického delenia.

Meióza

Meióza predstavuje špecifický typ delenia pohlavných buniek eukaryotických organizmov, pri ktorom sa z jednej diploidnej materskej bunky ($2n$) vytvoria štyri haploidné bunky (n). **Meióza** sa skladá z dvoch za sebou nasledujúcich delení, pričom k replikácii DNA dochádza len raz (pred I. meiotickým delením).

I. meiotické delenie (nazývané aj redukčné, heterotypické delenie), ktorého výsledkom sú 2 dcérske bunky s haploidným počtom chromozómov. V **Profáza I. meiotického delenia** dochádza k párovaniu homologických chromozómov a výmene genetickej informácie medzi nimi). V rámci Profázy I rozlišujeme niekoľko štádií a to **proleptoténne** (chromozómy sa začínajú kondenzovať), **leptoténne** (pokračuje kondenzácia chromozómov a dlhé tenké chromozómy sú ešte svojimi telomérmi prichytené k jadrovej membráne), **zygoténne** (homologické chromozómy sa párujú, vytvára sa synaptonemálny komplex a vytvárajú sa bivalenty - terády, 4 chromatídy), **pachyténne** (bivalenty sa ďalej kondenzujú, dochádza k výmene úsekov DNA medzi nesesterskými chromatídami homologických chromozómov - **crossing-over** - prekríženie chromozómov v mieste chiazmy), **diploténne** (synaptonemálny komplex sa rozpadá, homologické chromozómy sa začínajú od seba oddeľovať, avšak ostávajú spojené v miestach chiazmiem), **diakinéza** (pokračuje kondenzácia chromatidov a chiazmy sa posúvajú ku koncom chromozómov, dochádza k dezintegrácii jadierka a jadrovej membrány, tvorí sa deliaci aparát).

Po skončení profázy I. meiotického delenia nasledujú metafáza I, anafáza I a telofáza I. meiotického delenia. Po jeho skončení nastáva krátka interfáza, ktorá však nezahŕňa S-fázu a tak nedochádza k replikácii DNA. **Výsledkom I. meiotického delenia** je rozdelenie (segregácia) homologických chromozómov, pričom ich distribúcia je náhodná. Vznikajú bunky

len s jednou chromozómovou sadou (n), avšak chromozómy sa ešte skladajú z dvoch chromatidov.

II. meiotické delenie (nazývané aj ekvačné, homeotypické delenie) bezprostredne nadväzuje na I. meiotické delenie a prebieha ako mitotické delenie. Sesterské chromatidy sa rozchádzajú (náhodne segregujú) do dcérskych buniek – gamét.

Výsledkom meiózy je redukcia počtu chromozómov na polovicu ($2n \rightarrow n$) a vytvorenie nových genetických kombinácií prostredníctvom náhodnej segregácie rodičovských chromozómov a *crossing-overu*. Produktom I. meiotického delenia sú haploidné (n) sekundárne spermatocyty a oocyty. Tie vstupujú do II. meiotického delenia, výsledkom ktorého je oocyt alebo 4 spermatidy, ktoré sa v procese dozrievania (spermiohistogenézy) diferencujú na zrelé spermie (vyvíja sa im bičík).

Poruchy meiózy počas gametogenézy

Poruchy meiózy počas gametogenézy môžu viesť k vzniku chromozómových aberácií u potomstva, ktoré sú vo väčšine prípadov závažné a často nezlučiteľné so životom, zatiaľ čo normálna gametogenéza zabezpečuje vznik zdravého potomstva a kontinuitu druhu.

Príčiny chybnej gametogenézy môžu byť rôzne. Jednou z nich je **porucha párovania homologických chromozómov** môžu viesť k vzniku univalentov alebo parciálne asynaptických bivalentov, čo môže spôsobiť vznik aneuploidných gamét. Nehomologické alebo laterálne párovanie univalentov môže vyvolať štruktúrne chromozómové aberácie. Ďalšou je **nerovnomerný crossing-over v profáze I. meiotického delenia**, ktorý spôsobuje, že sa vymieňajú **nerovnaké dlhé úseky homologických chromozómov** (čoho dôsledkom je **duplikácia** určitého úseku na jednom chromozóme a zároveň **delécia** toho istého úseku na druhom chromozóme). Vznikajú **štruktúrne chromozómové aberácie**, ktoré môžu mať závažné fenotypové prejavy.

Ďalšou je **nondisjunkcia** (neoddelenie sa) **páru chromozómov v anafáze I. meiotického delenia**, ktorá vedie k vzniku aneuploidných gamét (dve dizomické – majú chromozóm navyše a dve nulizomické - bez chromozómu) alebo **nondisjunkcia chromatidov v anafáze II. meiotického delenia** pričom vzniká jedna dizomická a jedna nulizomická gaméta. Ďalším typom je **anafázové zaostávanie** v anafáze I. alebo II. meiotického delenia (chromozóm nestihne včas doputovať k pólu bunky v dôsledku poruchy kinetochórového mikrotubulu a nie je zahrnutý do novovznikajúceho jadra).

Vývoj pohlavných buniek možno štandardne rozdeliť na 3 fázy. Prvou je **fáza množenia**, ktorá predstavuje opakované mitotické delenie gametogónií (spermioogónií alebo oogónií), kedy dochádza k zvyšovaniu ich počtu. Druhou je **fáza rastu**, kedy sa zväčšenie objemu gametogónií. Diploidné gametogónie produkujú bunkové organely a pripravujú sa na delenie. Po ukončení tejto fázy vznikajú primárne gametocyty (primárne spermatocyty alebo oocyty), čiže gametocyty I. rádu, ktoré sú stále diploidné. Treťou je **fáza zretia**, ktorá zahŕňa meiotické delenia, kedy vznikajú haploidných pohlavných buniek (pri vývoji spermií táto fáza zahŕňa aj spermiohistogenézu).

Spermiogenéza

Spermiogenéza (vývoj mužských pohlavných buniek - spermii) prebieha u človeka kontinuálne – od puberty do neskorej staroby. Proces trvá 64 – 72 dní. Pri spermiogenéze vznikajú z jednej spermiogónie 4 rovnocenné spermie. Bunky vzniknuté II. meiotickým delením sa nazývajú spermatidy, ktoré sa počas spermiogénogenézy bez ďalšieho delenia premieňajú na spermie vytvorením hlavičky, krčka, spojovacej časti a bičíka.

Oogenéza

Oogenéza (vývoj ženských pohlavných buniek – vajíčok) začína už vo včasných štádiách intrauterinného vývoja. Všetky oocyty vstupujú ešte pred narodením do profázy I. meiotického delenia, kde zotrvávajú v diploténnom štádiu až do puberty. Počas puberty sa jednotlivé oocyty postupne aktivujú v rámci mesačných cyklov a v Graafovom folikule dokončujú I. meiotické delenie, následne vstupujú do profázy a metafázy II. meiotického delenia, pričom v tomto štádiu dochádza k ovulácii. Druhé meiotické delenie sa ukončuje až po oplodnení. Prvým meiotickým delením vznikajú dve nerovnocenné bunky - sekundárny oocyt a pólové teliesko (ktoré sa môže rozdeliť). Druhým meiotickým delením vznikne vajíčko a ďalšie pólové teliesko.

Etapy intrauterinného vývoja

Intrauterinný vývoj cicavcov prebieha v štyroch etapách – predimplantačné štádium, blastogenéza, embryogenéza a fetálne obdobie. Každá etapa sa líši typom genetického predprogramovania a diferenciácie buniek. Po oplodnení vzniká totipotentná zygota, ktorá mitotickým delením tvorí blastoméry a následne morulu a blastocystu. Počas embryogenézy sa bunky diferencujú na ektoderm, mezoderm a endoderm na základe riadenej expresie génov a pôsobenia signálnych molekúl. Fetálne obdobie je zamerané najmä na rast a dozrievanie plodu. Regulácia vývoja je evolučne konzervovaná a poruchy regulačných génov môžu viesť k závažným vývojovým poruchám (napr. holoprozencefália, polydaktília, syndaktília).

Hlavnými regulačnými génmi, ktoré riadia embryonálny vývoj a diferenciáciu buniek, sú **SHH (Sonic Hedgehog)**, **HOX gény** a gény rodiny **PAX** (viď Tabuľka). **Proteín SHH** vytvára koncentračné gradienty, ktoré určujú proliferáciu a špecifikáciu buniek podľa lokálnej koncentrácie signálu. Poruchy jeho expresie môžu viesť k závažným vývojovým defektom, ako sú holoprozencefália, rázštep pery alebo kykloopia. **HOX gény** kódujú homeodoménové transkripčné faktory a riadia antero-posteriórny vývoj zárodka. Po aktivácii sa ich proteíny viažu na DNA a regulujú expresiu ďalších génov, čím určujú postupnosť špecifikácie jednotlivých štruktúr. Mutácie **HOX** génov môžu spôsobiť poruchy prstov, ako polydaktýliu, syndaktýliu alebo synpolydaktýliu. **Gény rodiny PAX** majú špecifické funkcie. **PAX1** riadi formovanie segmentov zárodka v kranio-kaudálnej osi. **PAX2** podporuje diferenciáciu obličkových buniek. **PAX3** sa podieľa na neurogenéze a jeho defekty spôsobujú Waardenburgov syndróm. **PAX5** reguluje vývoj B-lymfocytov, CNS a spermiogenézu. **PAX6** je kľúčový pre vývoj oka a nosa, pričom jeho mutácie vedú k anírii alebo čiastočnému chýbaniu dúhovky.

Okrem samotných génov je rozmanitosť proteínov a diferencovaných buniek zabezpečená mechanizmami variabilnej génovej expresie. **Alternatívny štart transkripcie** umožňuje z jedného génu generovať rôzne mRNA s odlišnými N-koncami, čo vedie k proteínom rôznej dĺžky (napr. dystrofin). **Alternatívny zostrih (splicing)** umožňuje vystrihovanie exónov a intrónov rôznymi spôsobmi, čím vznikajú izoformy proteínov (napr. kalcitonínový gén, ktorý

produkuje odlišné mRNA v štítnej žľaze a nervovom tkanive). **Editovanie mRNA** enzymatickým zásahom mení nukleotidové sekvencie, čo môže vytvárať skrátené proteíny (napr. gén **apoB**, kde vzniká apoB100 v pečeni a apoB48 v čreve). **Posttranslačné úpravy proteínov**, ako glykozylácia, fosforylácia alebo proteolytické štiepenie, umožňujú ďalšie prispôbenie proteínov potrebám špecifických buniek. Všetky tieto mechanizmy umožňujú z jedného génu vytvoriť rôzne proteíny, ktoré sa špecificky podieľajú na funkcii buniek a tkanív, pričom mutácie v týchto systémoch môžu viesť k závažným vývojovým poruchám.

Tabuľka: Gény a regulačné proteíny dôležité pri intrauterínnom vývine

Gén	Hlavná funkcia	Mechanizmus účinku / Vplyv na bunky
<i>SHH</i>	Indukcia diferenciácie, tvorba koncentračných gradientov	Signál viazaný na receptory (Patch) reguluje proliferáciu a špecifikáciu buniek podľa koncentrácie molekúl
HOX gény	Kódujú homeodoménové transkripčné faktory, riadia antero-posteriórny vývoj zárodka	Po aktivácii sa proteíny viažu na DNA a regulujú expresiu ďalších génov; vytvárajú poradie špecifikácie štruktúr
<i>PAX1</i>	Formovanie segmentovej štruktúry zárodka	Transkripčný faktor, riadi expresiu génov v kranio-kaudálnej osi
<i>PAX2</i>	Diferenciácia buniek obličky	Transkripčný faktor, podporuje špecifikáciu obličkových buniek
<i>PAX3</i>	Vývoj nervového systému	Aktivuje gény pre neurogenézu
<i>PAX5</i>	Diferenciácia B-lymfocytov, vývoj CNS a spermiogenéza	Reguluje expresiu génov v imunitných a nervových bunkách
<i>PAX6</i>	Vývoj oka a nosa	Riadi expresiu génov pre očné štruktúry



Modelové otázky

1. Prvé meiotické delenie sa nazýva:

- a. homeotypické
- b. diploidné
- c. redukčné
- d. ekvačné

2. Pri prvom zrecom delení:

- a. nastáva segregácia chromozómov
- b. dochádza k oddeleniu chromatidov
- c. vznikajú diploidné bunky
- d. vznikajú gametogónie

3. Výsledkom meiotického delenia sú:

- a. bunky s diploidným počtom chromozómov
- b. prapohlavné bunky
- c. bunky s haploidným počtom chromozómov
- d. blastoméry

4. Vývin pohlavných buniek u muža:

- a. sa nazýva spermiogenéza
- b. sa nazýva oogenéza
- c. prebieha v stočených semenotvorných kanálikoch gaméty
- d. prebieha v kôrovej vrstve ovária

5. Vývin pohlavných buniek u ženy:

- a. sa nazýva spermiogenéza
- b. sa nazýva neogenéza
- c. prebieha v stočených semenotvorných kanálikoch testes
- d. prebieha v kôrovej vrstve ovária

6. Gametogenéza prebieha vo fázach (v správnom časovom priebehu):

- a. fáza rozmnožovacia, rastová, zrecia
- b. fáza rastová, rozmnožovacia, zrecia
- c. fáza zrecia, rozmnožovacia, rastová
- d. meióza, fáza rozmnožovacia, zrecia

7. V rozmnožovacej fáze gametogenézy nastáva:

- a. zvyšovanie počtu diploidných gametogónií
- b. zvyšovanie počtu haploidných gametogónií
- c. mitotické delenie diploidných gametogónií
- d. mitotické delenie haploidných gametogónií

8. V rozmnožovacej fáze spermiogenézy nastáva:

- a. zvyšovanie počtu diploidných spermiogónií
- b. zvyšovanie počtu haploidných spermiogónií
- c. mitotické delenie diploidných spermiogónií
- d. mitotické delenie haploidných spermiogónií

9. V rozmnožovacej fáze oogenézy nastáva:

- a. zvyšovanie počtu diploidných oogónií
- b. zvyšovanie počtu haploidných oogónií
- c. mitotické delenie diploidných oogónií
- d. mitotické delenie haploidných oogónií

10. Meióza:

- a. sa skladá z dvoch za sebou idúcich delení, medzi ktorými prebehne S fáza
- b. sa skladá z dvoch za sebou idúcich delení, medzi ktorými neprebehne S fáza
- c. je totožná s jedným redukčným delením
- d. prebieha vo všetkých tkanivách

11. Pri nondiskunkcii v 2. meiotickom delení:

- a. vznikajú z jedného primárneho gametocyту štyri aberantné bunky
- b. vznikajú z jedného primárneho gametocyту dve aberantné bunky
- c. nevznikajú aberantné bunky
- d. polovica buniek vzniknutá takouto meiózou je aneuploidná

12. Počas anafázového zaostávania v priebehu meiózy:

- a. jeden z páru homologických chromozómov sa počas anafázy nedostane k centriolu
- b. vzniká jedna bunka s 22 a druhá s 23 chromozómami
- c. vzniká jedna bunka s 45 a druhá s 47 chromozómami
- d. nastáva nondisjunkcia

13. Gonozomálne viazané recesívne ochorenie sa môže prejaviť aj u zdravej ženy v prípade:

- a. nikdy sa nemôže prejaviť, pretože má dominantnú alelu, ktorá ju robí zdravou
- b. môže sa prejaviť, keď sa inaktivuje väčšina X chromozómov s recesívnou alelou
- c. môže sa prejaviť, keď sa inaktivuje väčšina X chromozómov s dominantnou alelou
- d. nemôže sa prejaviť, lebo žena je mozaika

14. Z koľkých blastomér sa skladá morula u človeka?

- a. 12
- b. 22
- c. 32
- d. 42

15. Význam meiózy spočíva v zabezpečení:

- a. delenia somatických buniek
- b. genetickej variability potomstva
- c. genetickej identity potomstva
- d. a tvorbe haploidných gamét

16. Meióza pozostáva z:

- a. jedného delenia
- b. redukčného delenia
- c. heterotypického delenia
- d. meiózy I a meiózy II

17. Výsledkom meiózy sú:

- a. 4 prokaryotické bunky
- b. 4 somatické bunky
- c. 4 pohlavné bunky
- d. 2 bunky schopné ďalšieho delenia

18. Genetický význam meiózy spočíva:

- a. vo vytváraní gamét
- b. v znížení počtu chromozómov na polovicu počas tvorby gamét
- c. v rekombinácii, ktorá zvyšuje genetickú variabilitu
- d. v segregácii a náhodnej distribúcii chromozómov

19. V ktorom štádiu meiotického delenia sa nachádzajú oocyty pred narodením?

- a. Profáza I.
- b. Profáza II.
- c. Metafáza I.
- d. Metafáza II.

20. Kedy sa dokončuje II. meiotické delenie oocytov?

- a. v diplotennom štádiu
- b. pri ovulácii
- c. po oplodnení
- d. po dokončení I. meiotického delenia

21. Aké bunky vznikajú prvým meiotickým delením?

- a. 4 rovnocenné bunky
- b. haploidné bunky
- c. gamety
- d. diploidné bunky

22. Čo je výsledkom I. meiotického delenia?

- a. segregácia homologických chromozómov
- b. náhodná distribúcia chromozómov
- c. vznikajú bunky len s jednou chromozómovou sadou
- d. chromozómy sú zložené z dvoch chromatidov

23. Čo je výsledkom II. meiotického delenia?

- a. vznik 4 haploidých gamét
- b. vznik 4 diploidých gamét
- c. vznik 2 haploidých gamét
- d. vznik 2 diploidých gamét

24. Aké bunky vznikajú druhým meiotickým delením pri oogenéze?

- a. 2 rovnocenné bunky
- b. sekundárny oocyt a pólóvé teliesko
- c. primárny a sekundárny oocyt
- d. vajíčko a druhé pólóvé teliesko

25. Čo môže byť príčinou chybnnej gametogenézy?

- a. porucha párovania homologických chromozómov
- b. nerovnomerný crossing-over v profáze I. meiotického delenia
- c. nondisjunkcia
- d. nerovnomerný crossing-over v profáze II. meiotického delenia

26. Čo môže spôsobiť porucha párovania homologických chromozómov?

- a. vznik duplikácie a delécie úsekov chromozómov
- b. vznik štruktúrnych chromozómových aberácií
- c. vznik numerických chromozómových aberácií
- d. vznik chybnnej gametogenézy

27. Čo môže spôsobiť nondisjunkcia v anafáze I.?

- a. štruktúrne chromozómové aberácie
- b. vznik zdravého potomstva
- c. vznik dizomických gamét
- d. vznik nulizomických gamét

28. Čo je anafázové zaostávanie?

- a. chromozóm nestihne doputovať k pólu bunky
- b. porucha kinetochórového mikrotubulu
- c. zvýšená rýchlosť delenia
- d. dôsledok chybnnej gametogenézy

29. Aký vplyv má normálna gametogenéza na potomstvo?

- a. vznik zdravého potomstva
- b. nerovnomerný crossing-over
- c. zabezpečuje kontinuitu druhu
- d. žiadny

30. Čo môže spôsobiť nehomologické párovanie univalentov?

- a. numerické chromozómové aberácie
- b. štruktúrne chromozómové aberácie
- c. vznik normálneho potomstva
- d. aneuploidné gaméty

31. Kedy začína spermiogenéza u človeka?

- a. po narodení
- b. od puberty
- c. po oplodnení
- d. cyklicky od puberty do neskorej staroby

32. Koľko buniek vzniká z jednej spermiogónie počas spermiogenézy?

- a. 4 haploidné bunky
- b. 4 diploidné bunky
- c. 4 rovnocenné spermie
- d. 2 rovnocenné spermie

33. Bunky vzniknuté II. meiotickým delením pri spermiogenéze sa nazývajú:

- a. spermatogónie
- b. spermatidy
- c. spermatocyty II.
- d. spermie

34. Čo sa deje so spermatidami počas spermiogenézy?

- a. delia sa ešte raz
- b. zanikajú
- c. diferencujú sa
- d. premieňajú sa na spermie bez ďalšieho delenia

35. O replikácii DNA pri gametogenéze platí, že:

- a. dochádza k nej len raz
- b. dochádza k nej viac krát raz
- c. dochádza k nej len pred I. meiotickým delením
- d. dochádza k nej aj pred II. meiotickým delením

36. Ktoré charakteristiky patria k fáze množenia gametogónií?

- a. opakované mitotické delenie
- b. zvýšenie počtu gametogónií
- c. vznik haploidných buniek
- d. zvýšenie objemu gametogónií

37. Na koľko hlavných fáz možno rozdeliť vývoj pohlavných buniek?

- a. 2
- b. 3
- c. 4
- d. 5

38. Čo sa deje vo fáze rastu gametogónií?

- a. zväčšenie objemu buniek
- b. produkcia bunkových organel
- c. príprava na delenie
- d. vznik haploidných gamét

39. Primárne gametocyty (gametocyty I. rádu) sú:

- a. haploidné
- b. diploidné
- c. vznikajú po fáze rastu
- d. vznikajú po I. meiotickom delení

40. Čo zahrňa spermiogénéza počas spermiogenézy?

- a. transformáciu spermatid na spermie
- b. mitotické delenie spermiogónií
- c. zvýšenie objemu spermiogónií
- d. formovanie hlavičky, krčka a bičíka

41. Ktoré procesy charakterizujú fázu zretia gamet?

- a. mitotické delenie
- b. meiotické delenie
- c. spermiogénézu
- d. zvýšenie počtu gametogónií

42. Ktoré bunky pretrvávajú v diplotennom štádiu až do puberty?

- a. sekundárne oocyty
- b. primárne oocyty
- c. spermatidy
- d. spermie

43. Meióza je špecifický typ delenia, pri ktorom:

- a. z jednej diploidnej bunky vznikajú dve haploidné bunky
- b. z jednej diploidnej bunky vznikajú štyri haploidné bunky
- c. dochádza k dvom po sebe idúcim deleniam
- d. DNA sa replikuje pred každým delením

44. Pred I. meiotickým delením:

- a. dochádza k replikácii DNA
- b. nedochádza k replikácii DNA
- c. bunka je haploidná
- d. bunka je diploidná

45. Čo sa deje počas I. meiotického delenia?

- a. vznikajú 2 dcérske bunky
- b. vzniknuté dcérske bunky sú haploidné
- c. vzniknuté dcérske bunky sú diploidné
- d. dochádza k segregácii homologických chromozómov

46. Ktoré procesy prebiehajú v profáze I. meiózy?

- a. párovanie homologických chromozómov
- b. rozchod sesterských chromatíd
- c. crossing-over
- d. vznik synaptonemálneho komplexu

47. Ktoré štádiá patrí do profázy I. ?

- a. proleptoténne
- b. leptoténne
- c. zygoténne
- d. pachyténne

48. Čo sa deje v pachyténnom štádiu profázy I. ?

- a. vymieňa sa DNA medzi nesesterskými chromatídami
- b. chromozómy sa prekrížia v mieste chiazmy
- c. dochádza k oddeleniu homologických chromozómov
- d. synaptonemálny komplex je plne vytvorený

49. Čo charakterizuje diploténne štádium profázy I. ?

- a. dokončenie mitotického delenia
- b. rozpad synaptonemálneho komplexu
- c. začiatok oddelenia homologických chromozómov
- d. homologické chromozómy zostávajú spojené v miestach chiazmiem

50. Čo zahrňa diakinéza?

- a. posun chiazmy ku koncom chromozómov
- b. segregáciu homologických chromozómov
- c. kondenzáciu chromatidov
- d. dezintegráciu jadierka a jadrovej membrány

51. Po I. meiotickom delení:

- a. dcérske bunky sú haploidné
- b. dcérske bunky majú chromozómy zložené z dvoch chromatíd
- c. segregujú sa homologické chromozómy
- d. dochádza k replikácii DNA

52. Čo je výsledkom meiózy?

- a. redukcia počtu chromozómov na polovicu
- b. vznik nových genetických kombinácií
- c. vznik identických kópii materskej bunky
- d. vytvorenie štyroch diploidných buniek

53. Crossing-over prebieha:

- a. v profáze I.
- b. po I. meiotickom delení
- c. po II. meiotickom delení
- d. medzi nesesterskými chromatídami

54. Prečo je dôležitá profáza I. ?

- a. dochádza k redukcii počtu chromozómov
- b. dochádza k párovaniu homologických chromozómov
- c. formuje sa synaptonemálny komplex
- d. dochádza ku *crossing-overu*

55. Pri II. meiotickom delení vznikajú gaméty:

- a. geneticky identické
- b. z oocytov a spermatocytov
- c. haploidné
- d. diploidné

56. Segregácia chromozómov pri meióze je:

- a. náhodná
- b. zaručuje genetickú variabilitu
- c. vždy rovnaká ako v materskej bunke
- d. zabezpečená *crossing-overom*

57. Čo sa deje v spermiogenéze spermatidy:

- a. diferencujú sa na zrelé spermie
- b. prebieha I. meiotické delenie
- c. prebieha II. meiotické delenie
- d. vznikajú diploidné spermie

58. Ktoré sú hlavné regulačné gény riadiace embryonálny vývoj a diferenciáciu buniek?

- a. *SHH* (*Sonic Hedgehog*)
- b. HOX gény
- c. PAX gény
- d. *BRCA1*

59. Ku čomu môže viesť porucha expresie u *SHH* (*Sonic Hedgehog*)?

- a. polydaktýlii
- b. holoprozencefálii
- c. kyklopii
- d. rázštepú pery

60. Ku čomu vedú mutácie HOX génov?

- a. polydaktýlii
- b. rázštepú pery
- c. syndaktýlii
- d. holoprozencefáliu

61. Čo umožňuje alternatívny zostrih (*splicing*)?

- a. enzymatické zmeny nukleotidov mRNA
- b. fosforyláciu proteínov
- c. vystrihovanie exónov a intrónov rôznymi spôsobmi
- d. defosforyláciu proteínov

62. Čo zahŕňa posttranslačná úprava proteínov?

- a. proteolytické štiepenie
- b. transkripciu DNA
- c. glykozyláciu
- d. fosforyláciu

63. Editovanie mRNA

- a. prebieha na úrovni DNA
- b. mení nukleotidovú sekvenciu mRNA enzymatickým zásahom
- c. môže viesť k vzniku skrátených proteínov
- d. vo všeobecnosti bráni translácii

64. Alternatívny zostrih (*splicing*):

- a. odstraňuje celý gén z DNA
- b. umožňuje vystrihovanie exónov a intrónov rôznymi spôsobmi
- c. prebieha len v prokaryotoch
- d. vedie k vzniku izoform proteínov

65. V ktorom štádiu profázy I. vznikajú bivalenty (terády) a vytvára sa synaptonemálny komplex?

- a. leptotén
- b. zygotén
- c. diplotén
- d. diakinéza

66. Ktoré dva mechanizmy najviac prispievajú ku genetickej variabilite počas meiózy?

- a. crossing-over v profáze I.
- b. náhodná segregácia homologických chromozómov/chromatíd v anafáze I a II
- c. replikácia DNA pred II. meiotickým delením
- d. mitotické delenie gametogónií

67. Čo je typické pre krátku interfázu medzi I. a II. meiotickým delením?

- a. prebieha S-fáza
- b. DNA sa replikuje druhýkrát
- c. neprebieha S-fáza
- d. vznikajú bivalenty

68. Ktoré bunky vznikajú po I. meiotickom delení a vstupujú do II. meiotického delenia?

- a. primárne spermatocyty a oocyty
- b. sekundárne spermatocyty a sekundárne oocyty
- c. spermatogónie a oogónie
- d. blastoméry a morula

69. Ktoré dve tvrdenia správne opisujú oogenézu u človeka?

- a. oocyty vstupujú pred narodením do profázy I.
- b. II. meiotické delenie sa dokončuje až po oplodnení
- c. oogenéza prebieha kontinuálne od puberty do staroby
- d. z jednej oogónie vždy vzniknú 4 rovnocenné gaméty

70. Čo môže byť dôsledkom nerovnomerného crossing-overu v profáze I.?

- a. duplikácia úseku na jednom chromozóme
- b. delícia toho istého úseku na druhom chromozóme
- c. vznik dizomických a nulizomických gamét (ako priamy dôsledok crossing-overu)
- d. vznik 4 geneticky identických gamét

Klíč k modelovým otázkám

1. NNSN	25. SSSN	49. NSSS
2. SNNN	26. SSNS	50. SNSS
3. NNSN	27. NNSS	51. SSSN
4. SNNN	28. SSNN	52. SSNN
5. NNNS	29. SNSN	53. SNNS
6. SNNN	30. SNNS	54. NSSS
7. SNSN	31. NSNN	55. NSSN
8. SNSN	32. SNSN	56. SSNN
9. SNSN	33. NSNN	57. SNNN
10. NSNN	34. NNSS	58. SSSN
11. NSNS	35. SNSN	59. NSSS
12. SSNN	36. SSNN	60. SNSN
13. NNSN	37. NSNN	61. NNSN
14. NNSN	38. SSSN	62. SNSS
15. NSNS	39. NSSN	63. NSSN
16. NSSS	40. SNNS	64. NSNS
17. NNSN	41. NSSN	65. NSNN
18. SSSS	42. NSNN	66. SSNN
19. SNNN	43. NSSN	67. NNSN
20. NNSN	44. SNNS	68. NSNN
21. NSSN	45. SSNS	69. SSNN
22. SSSS	46. SNSS	70. SSNN
23. SNNN	47. SSSS	
24. NNNS	48. SSNS	

9. Regulácia a deregulácia bunkového cyklu.

Bunkový cyklus predstavuje obdobie života bunky, ktoré začína vznikom dcérskej bunky a končí jej rozdelením na dve nové bunky.

Prokaryotické organizmy vzhľadom na svoju jednoduchú stavbu majú skrátený bunkový cyklus. Bunka sa delí bezprostredne po ukončení replikácie DNA priamym delením – **amitózou**. Nasledujúca replikácia DNA sa môže začať ešte pred úplným ukončením cytokinézy. Ak na začiatku bunkového cyklu dôjde k diferenciacii prokaryotickej bunky, vzniká anabiotické štádium – spóra. Bunkový cyklus pokračuje až po tom, čo sa spóra dostane do priaznivých podmienok, kde desporuluje a mení sa na vegetatívnu formu schopnú deliť sa.

Eukaryotické organizmy sú zložitejšie a počas bunkového cyklu je riadený zložitým systémom kontrolných a regulačných mechanizmov, ktoré musia byť v rovnováhe. Dokopy musia zaručiť kontrolu a opravu všetkých chýb v DNA – pred replikáciou, počas nej a po jej skončení. Bunkový cyklus je rozdelený na viacero etáp a v každej z nich sa nachádza **kontrolný uzol** (kde sa bunkový cyklus zastaví a dochádza k opravám poškodenej DNA). Ak je rozsah mutácií príliš veľký, po zastavení cyklu sa navodí zánik bunky apoptózou.

Regulácia bunkového cyklu

Aby bunky a celý organizmus správne fungovali, musí byť ich delenie dôkladne kontrolované a regulované. Normálna somatická bunka sa bude deliť len po tom, ako dostane príslušný **podnet** z okolia -mitogén (rastový faktor). Podnet na pokračovanie bunkového cyklu sa v bunke sprostredkúva prostredníctvom tzv. **signálnych dráh**. Tie vedú k cieľenej expresii génov alebo ovplyvňujú činnosť (aktivácia/inhibícia) cieľového proteínu. Protoonkogény a tumor-supresorové gény riadia bunkový cyklus prostredníctvom regulačných bielkovín, ich mutácie vedú k deregulácii cyklu, nekontrolovanému deleniu buniek a rozvoju rakoviny.

Správny priebeh bunkového cyklu závisí od vyvážených interakcií regulačných proteínov, pretože ich nerovnováha môže viesť k deregulácii a zvýšenému riziku malígnej transformácie. Rovnováhu zabezpečuje viacero mechanizmov. Jedným z nich je **riadená génová expresia**, ktorá zabezpečuje správne načasovanie prítomnosti príslušnej bielkoviny v jadre alebo v cytoplazme. Ďalším je **aktivácia a inaktivácia proteínov**, ktoré regulujú bunkový cyklus. Dochádza aj k ich enzýmovej úprave a formovaniu enzýmových jednotiek. Regulácii bunkového cyklu ovplyvňuje aj **väzba aktivátorov** (cyklíny a cyklín-deoendentné kinázy - CDK).

Cyklíny sú bielkoviny, ktoré majú za úlohu aktivovať CDK, sú syntetizované v jadre a aktívne, len v určitej fáze bunkového cyklu, na ktorého riadení sa podieľajú cyklíny A, B, C, D, E a H. **Cyklín-dependentné kinázy** sú aktívne len po spojení s cyklínom a zabezpečujú prechody do jednotlivých fáz BC. CDK sú stále prítomné v bunke a u človeka sú pri regulácii bunkového cyklu dôležité cdk 1, 2, 4, 6 a 7. Pre aktiváciu cdk stačí samotná väzba s cyklínom, inokedy je potrebná aktivačná fosforylácia alebo pripojenie ďalšieho regulačného komponentu. **Fosfatázy** odoberajú fosfát z miest, kde bol pripojený kinázou (napr. cdc25 – fosfatáza, ktorá zabezpečuje aj prechod z G2 do M-fázy). Na regulácii bunkového cyklu sa podieľa aj **cielená degradácia**, kam patrí **ubikvitinácia**, ktorá predstavuje cielenú špecifickú likvidáciu nepotrebných proteínov, ktorá prebieha pomocou proteolytických enzýmov.

Ubikvitínové ligázy (SCF a APC/C) kde SCF je zodpovedná za likvidáciu inhibítorových molekúl, ktoré spomaľujú (p27) a blokujú (p21) prechod z G1 fázy do S-fázy. APC/C je súčasťou anafázu promujúceho komplexu v mitotickom kontrolnom uzle bunkového cyklu. Pri regulácii bunkového cyklu zohrávajú dôležitú úlohu **inhibitory** p27 a p21, ktoré bránia aktivite komplexov cyklín D-cdk4 a cyklín E-cdk2, aby nemohli fosforylovať Rb1 a bunky tak mohli správne prejsť z G1 do S-fázy.

Produkty tumor-supresorových génov pôsobia opačne než protoonkogény – inhibujú bunkový cyklus a podporujú bunkovú diferenciáciu (patria sem napr. p53 a Rb1). **Proteín p53**, nazývaný „strážca genómu“, je špecifický transkripčný faktor, ktorý najprv aktivuje expresiu génu pre inhibítorový proteín p21. Ten sa viaže do aktívneho centra komplexov cyklín-cdk a blokuje ich aktivitu, ak bunka obsahuje poškodenú DNA alebo ak sú teloméry chromozómov vyčerpané. Ak poškodenie pretrváva, p53 spustí tvorbu transkripciu génu pre p73 (resp. p78), čo vedie k apoptóze bunky

Kontrolné uzly bunkového cyklu

Bunkový cyklus je riadený štyrmi hlavnými kontrolnými uzlami, ktoré zabezpečujú správne delenie bunky a ochranu genómu. V G1 fáze sa kontroluje poškodenie DNA a rozhoduje sa o vstupe do S-fázy. V S-fáze sa dohliada na presnú a jednorazovú replikáciu DNA. Kontrolný uzol v G2 fáze povoľuje vstup do mitózy len po úspešnej oprave chýb po replikácii. Metafázový kontrolný uzol zabezpečuje správne pripojenie chromozómov na deliace vretienko a rovnomerné rozdelenie genetickej informácie medzi dcérske bunky.

Tabuľka: Kontrolné uzly bunkového cyklu

Kontrolný uzol	Fáza cyklu	Hlavná úloha	Kľúčové molekuly	Následok zlyhania
1.kontrolný uzol (G1/S)	koniec G1	Kontrola poškodenia DNA, povolenie vstupu do S-fázy	rb1, E2F, cyklíny D/E/A, CDK4/2, c-myc, p21, p27	Zastavenie cyklu alebo apoptóza
2.kontrolný uzol (S)	S-fáza	Kontrola správnej a jednorazovej replikácie DNA	cyklín A-cdk2, teloméry, telomeráza, ORC, cdc6, cdt1, MCM	Skracovanie telomér, smrť bunky, genomická nestabilita
3.kontrolný uzol (G2/M)	G2 fáza	Povolenie vstupu do mitózy po oprave DNA	cdc25, cyklín B-cdk1 (MPF), ATR/ATM, Chk1/Chk2, p53, p21	Zastavenie mitózy alebo apoptóza
4.kontrolný uzol (metafáza)	metafáza mitózy	Rovnomerné rozdelenie chromozómov	SAC, APC/C, cdc20, Mad2, separáza, kohezíny	Nondisjunkcia, strata chromozómov, aneuploidia

G1/S kontrolný uzol (hlavný kontrolný uzol) kontroluje poškodenie DNA a dostupnosť rastových signálov a povolí vstup do S-fázy len vtedy, keď je rb1 inaktivovaný fosforyláciou a rodina špecifických transkripčných faktorov E2F môže spustiť syntézu replikačných bielkovín. Pokiaľ sa zistí neopraviteľné poškodenie DNA, cyklus sa zastaví a bunka vstúpi do apoptózy.

S-fázový kontrolný uzol zabezpečuje, aby sa DNA replikovala presne raz a správne, prostredníctvom kontroly telomér a replikačných počiatkov (ORI). Kontroluje sa, či replikácia DNA prebehla bez chýb a prípadné chyby sa opravia.

G2/M kontrolný uzol povolí vstup do mitózy až po úplnej kontrole a oprave chýb po replikácii DNA aktiváciou komplexu cyklín B-cdk1 (MPF) pomocou fosfatázy cdc25, ktorá odstráni inhibujúce fosfáty z cdk1.

Metafázový kontrolný uzol zabezpečuje správne pripojenie všetkých chromozómov na deliace vretienko a až potom umožní začiatok anafázy aktiváciou APC/C a separáciou sesterských chromatíd.

Protoonkogény a tumorsupresorové gény a ich úloha pri regulácii a deregulácii bunkového cyklu

Na riadení priebehu bunkového cyklu sa podieľajú dve hlavné skupiny génov – **protoonkogény** a **tumor-supresorové gény**. **Produkty protoonkogénov** kódujú regulačné bielkoviny, ktoré **posúvajú bunku do ďalšej fázy cyklu**, podporujú proliferáciu a zároveň inhibujú bunkovú diferenciáciu, patria sem najmä **cyklíny a cyklín-dependentné kinázy**. Naopak, **produkty tumor-supresorových génov** pôsobia opačne, čiže **spomaľujú alebo zastavujú bunkový cyklus**, podporujú diferenciáciu a kontrolujú integritu genetickej informácie, typickými predstaviteľmi sú gény **p53 alebo rb1**.

Funkcie protoonkogénov a tumorsupresorových génov sú **relatívne antagonické**, ale v priebehu bunkového cyklu pôsobia v **úzkej vzájomnej interakcii**, pričom ich produkty sa navzájom ovplyvňujú a udržiavajú rovnováhu medzi proliferáciou a kontrolou integrity DNA. Mutácie alebo deregulácia týchto génov vedú k **strate kontroly bunkového cyklu**, nekontrolovateľnému deleniu buniek a môžu spôsobiť **malígnu transformáciu** – teda vznik „rakoviny“.

Medzi tumorsupresorové gény patria napr. *RBI*, *TP53*, *WT1*, *NF1*, *APC*, *DCC*, *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*. Medzi **protoonkogény (onkogény)** patria *c-myc*, *K-ras*, *bcr-abl* (viď Tabuľka).

Kontrola bunkového cyklu sa realizuje v každej fáze prostredníctvom tzv. **kontrolných uzlov (checkpoints)**, ktoré vyhodnocujú stav DNA a rozhoduje sa v nich, či bunka môže pokračovať do ďalšej fázy, alebo musí opraviť poškodenie, zastaviť cyklus alebo vstúpiť do apoptózy. Pri korektnej regulácii bunkového cyklu je preto nevyhnutná **rovnováha medzi stimulujúcim účinkom protoonkogénov a inhibičným pôsobením tumor-supresorov**.

Premena protoonkogénu na onkogén predstavuje kľúčový krok v iniciácii nádorového procesu. Vedie k deregulácii bunkového cyklu a spolu so stratou tumor supresorových génov tvorí základ viacstupňovej karcinogenézy. Môže vzniknúť mutáciou (napr. tvorba **BCR-ABL** fúzneho génu) alebo nadmernou expresiou (regulačná overexpresia alebo amplifikácia), čo vedie k nadprodukcii proteínov a deregulácii bunkového cyklu.

Tabuľka: Kľúčové gény regulujúce bunkový cyklus a ich funkcia

Gén / proteín	Stručná funkcia
<i>RBI</i> / <i>rb1</i>	Represor E2F, bráni prechodu G1 → S
<i>TP53</i> / p53	„Strážca genómu“, zastavuje cyklus, indukuje vznik p21 a apoptózu pri neopraviteľnom poškodení DNA
<i>WT1</i>	Tumorsupresor regulujúci transkripciu génov, kľúčový pri vývoji obličiek a genitálu
<i>NF1</i>	Tumorsupresor inaktivujúci Ras G-proteíny a kontrolujúci signalizáciu pre delenie buniek
<i>APC</i> / FAP	Tumorsupresor regulujúci proliferáciu črevného epitelu a tvorbu medzibunkových spojov
<i>DCC</i>	Tumorsupresor zodpovedný za adhezívne spojenia buniek
<i>BRCA1</i>	Kontroluje G2 fázu, opravuje DNA a spomaľuje proliferáciu epitelov prsníka a vaječníkov
<i>BRCA2</i>	Spolupracuje s BRCA1 pri oprave dvojvláknových zlomov DNA
<i>MLH1</i>	Mutátorový gén zúčastňujúci sa na opravách DNA
<i>PDGF</i>	Extracelulárny rastový faktor stimulujúci proliferáciu spojív, hladkých svalov a neuroglie
<i>EGF</i>	Stimuluje proliferáciu epitelových buniek a neuroglie prostredníctvom EGFR
<i>IGF-I</i>	Podporuje proliferáciu rôznych typov buniek, produkovaný prevažne v pečeni
<i>EGFR</i> / HER1	Receptor tyrozínkinázy pre EGF a TGF α ; aktiváciou spúšťa signalizáciu do jadra
<i>Ras</i> / K-Ras	G-proteín sprostredkovávajúci signál z receptorov do jadra
<i>c-myc</i>	Transkripčný faktor aktivujúci gény pre prechod G1 → S
<i>bcr-abl</i> / <i>abl</i>	Konštantne aktívna kináza vznikajúca translokáciou chromozómov 9 a 22



Modelové otázky

1. Bunkový cyklus:

- a. u prokaryotov nie vôbec regulovaný
- b. jeho regulácia nie je nutná
- c. dôležitú rolu zohrávajú kontrolné uzly
- d. prechody do jednotlivých fáz zabezpečujú cyklín-dependentné kinázy

2. Ubikvitináciu definujeme ako:

- a. pohlavný typ delenia bunky
- b. cieľnú likvidáciu cytoplazmatickej membrány
- c. cieľnú likvidáciu nepotrebných proteínov
- d. degradáciu mitochondrií

3. Prvý kontrolný uzol:

- a. povoľuje bunke prechod z G1 do S fázy
- b. pretrváva až do G2 fázy
- c. povoľuje začatie mitózy
- d. nazýva sa aj hlavný kontrolný uzol

4. Cyklín D:

- a. jeho syntézu zabezpečuje c-myc
- b. spolu s cdk4 fosforylujú proteín rb1
- c. zvyšuje degradáciu proteínu p27
- d. je súčasťou signálnej dráhy, ktorá povoľuje prechod bunky do S fázy

5. Štvrtý kontrolný uzol:

- a. je prítomný v profáze
- b. zabezpečuje identitu genómov vírusov
- c. dôležitú úlohu zohráva v anafáze
- d. zabezpečuje identitu genómov dcérskych buniek

6. Cyklín-dependentné kinázy:

- a. v bunke sú stále prítomné
- b. nemajú význam pri zabezpečení prechodu jednotlivých fáz bunkového cyklu
- c. Cdk2 a Cdk4 zohrávajú dôležitú úlohu v bunkovom cykle
- d. na ich aktiváciu je potrebná väzba s cyklínom

7. Hlavnými mechanizmami riadenia bunkového cyklu sú:

- a. spontánna expresia génov
- b. cieľná likvidácia proteínov
- c. aktivácia a inaktivácia špecifických proteínov
- d. väzba imunoglobulínov

8. Ako sa nazývajú gény, ktoré riadia napredovanie bunky v bunkovom cykle?

- a. *p73* gény
- b. tumor supresorové gény
- c. protoonkogény
- d. kontrolné gény

9. Tumor supresorové gény:

- a. zabezpečujú kontrolu bunkového cyklu
- b. pri strate ich funkcie hrozí malígna transformácia bunky
- c. patrí sem *RB1* gén
- d. sú známe aj ako proliferčné gény

10. Z ktorých dvoch základných fáz sa skladá bunkový cyklus?

- a. z metafázy a profázy
- b. z S fázy a M fázy
- c. z interfázy a M fázy
- d. z interfázy a G fázy

11. Mutácia ktorého génu spôsobuje retinoblastóm?

- a. mutácia protoonkogénu
- b. mutácia génu *RB1*
- c. mutácia tumor supresorového génu
- d. mutácia génu *p73*

12. Čo označuje LOH?

- a. stratu homozygotnosti
- b. stratu hemizygotnosti
- c. stratu heterozygotnosti
- d. stav, ktorý podmieňuje napr. vznik retinoblastómu

13. Gén *BRCA1*:

- a. spolu s génom *BRCA2* patria k tumorsupresorovým génom
- b. patrí do skupiny protoonkogénov
- c. jeho mutácie spôsobujú geneticky podmienený karcinóm prsníka
- d. jeho mutácia nespôsobuje závažnú diagnózu

14. Premena protoonkogénu na onkogén:

- a. je základným mechanizmom regulácie bunkového cyklu
- b. môže nastať prostredníctvom overexpresie protoonkogénu
- c. dôsledkom jeho premeny (aktivácie) môže byť deregulácia bunkového cyklu
- d. podmieňuje vznik malignít

15. Ako sa nazývajú enzýmy, ktoré odoberajú fosfát?

- a. fosforylázy
- b. kinázy
- c. amylázy
- d. fosfatázy

16. Ktorý tumor supresorový gén sa nazýva strážca genómu?

- a. *RB1*
- b. *WT1*
- c. *TP53*
- d. *APC*

17. DNA polymeráza III:

- a. má hlavnú kontrolnú funkciu v interfáze
- b. zúčastňuje sa iba na procese replikácie DNA
- c. má zásadnú úlohu v priebehu S fázy bunkového cyklu
- d. dokáže replikovať DNA a taktiež aj detegovať chyby replikácie

18. Ako sa nazývajú enzýmy, ktoré pridávajú fosfát?

- a. kinázy
- b. kinetázy
- c. akutázy
- d. fosfatázy

19. Akými mechanizmami sa aktivujú proteíny regulujúce bunkový cyklus?

- a. defosforyláciou
- b. fosforyláciou
- c. mutáciou
- d. kompletizáciou podjednotiek enzýmov

20. Ako sa nazýva „zariadenie“ slúžiace na likvidáciu nepotrebných proteínov?

- a. cyklín-dependentný komplex
- b. apoptotické teliesko
- c. proteazóm
- d. lipóm

21. Ktoré tvrdenia o regulácii bunkového cyklu sú pravdivé?

- a. normálna somatická bunka sa začne deliť bez potreby vonkajšieho signálu
- b. mitogény sú rastové faktory, ktoré spúšťajú bunkové delenie
- c. bunky sa delia len ak v jadre prebehne translácia rastového faktora
- d. malígne bunky sa delia nezávisle od mitogénov

22. Ktoré tvrdenia o enzýmoch regulujúcich fosforyláciu sú správne?

- a. kinázy prenášajú fosfát z ATP alebo GTP na aminokyseliny s –OH skupinou
- b. fosfatázy ako cdc25 odstraňujú fosfátové skupiny a môžu aktivovať cdk
- c. fosfatázy aktivujú signálové dráhy prenášaním fosfátu na DNA
- d. fosforylácia cdk je vždy inhibičná a blokuje priebeh bunkového cyklu

23. Ktoré tvrdenia o aktivite komplexu cdc20-APC/C sú pravdivé?

- a. je aktivovaný až po úplnom naviazaní mikrotubulov na všetky kinetochory
- b. je inhibovaný proteínmi ako Mad2 a RASSF1A v priebehu prometafázy
- c. zodpovedá za fosforyláciu kinetochorových proteínov
- d. aktivuje sa, keď je každá chromatída naviazaná na dve mikrotubulové vlákna z jednej strany

24. Ktoré tvrdenia o protoonkogénoch sú pravdivé?

- a. za normálnych podmienok regulujú proliferáciu a diferenciáciu buniek
- b. za každých okolností inhibujú bunkové delenie
- c. po mutácii alebo overexpressii môžu viesť k malígnej transformácii bunky
- d. kódujú len nefunkčné alebo škodlivé proteíny

25. Ktoré tvrdenia o rastových faktoroch sú pravdivé?

- a. sú ligandy pre receptory s kinázovou aktivitou vnútrobunkových domén receptorov
- b. pôsobia výhradne prostredníctvom endokrinnnej regulácie
- c. môžu byť špecifické len pre určitý typ buniek alebo univerzálne
- d. rastové faktory sa viažu výhradne na jadrá cieľových buniek

26. Ako prebieha aktivácia a prenos signálu cez EGFR?

- a. naviazaním ligandu prechádza receptor do aktívnej dimérovej formy
- b. aktivácia EGFR vedie k autofosforylácii tyrozínov vo vnútri bunky
- c. ligandová väzba inhibuje proteín-kinázovú aktivitu receptora
- d. fosforylované domény EGFR slúžia ako väzobné miesta pre ďalšie signálne proteíny

27. Ktoré tvrdenia o K-ras a jeho úlohe v bunkovej signalizácii sú pravdivé?

- a. K-ras je G-proteín aktivovaný výmenou GDP za GTP
- b. aktivovaný K-ras spúšťa signálnu dráhu cez serín-treonínovú kinázu Raf
- c. mutácie K-ras zvyšujú jeho GTPázovú aktivitu, čím sa urýchľuje jeho inaktivácia
- d. asistenčné proteíny SOS a GBR2 inhibujú aktiváciu K-ras

28. Vznik rakoviny, teda karcinogenéza je:

- a. transformácia normálnych buniek na nádorové
- b. viacstupňový proces
- c. je len dedičná
- d. je len sporadická

29. Karcinogenéza:

- a. je proces, ktorým sa rakovinové bunky menia na normálne
- b. nazýva sa aj onkogenéza
- c. môže začať mutáciou v protoonkogéne
- d. môže začať aktiváciou tumor-supresorových génov

30. Ktoré z nasledujúcich sú príkladmi aktivovaných onkogénov?

- a. *C-MYC*
- b. *RBI*
- c. *TP53*
- d. *BCR-ABL*

31. Ktoré z nasledujúcich sú príkladmi tumor-supresorových génov?

- a. *C-MYC*
- b. *RBI*
- c. *TP53*
- d. *BCR-ABL*

32. K regulátorom bunkového delenia patria:

- a. stimulátory
- b. inhibítory
- c. hormóny
- d. chemické látky

33. Nekoordinovaným bunkovým delením vznikajú:

- a. nádory
- b. tkanivové kultúry
- c. rakovina
- d. jadrové bunky

34. Hlavný kontrolný uzol bunkového cyklu je na konci:

- a. G1-fázy
- b. S-fázy
- c. G2-fázy
- d. interfázy

35. Ktoré skupiny génov sa podieľajú na regulácii bunkového cyklu?

- a. mitochondriálne gény
- b. tumor-supresorové gény
- c. protoonkogény
- d. ribozomálne gény

36. Prečo je rovnováha medzi protoonkogénmi a tumor-supresorovými génmi nevyhnutná pre bunkový cyklus?

- a. na zabezpečenie nepretržitej aktivácie všetkých cyklínov
- b. na udržanie správnej kontroly bunkového cyklu a zabránenie nekontrolovanému deleniu buniek *
- c. na umožnenie viacnásobnej replikácie DNA pred mitózou
- d. na zabránenie vzniku mitochondrií

37. Aká je hlavná funkcia protoonkogénov?

- a. ovplyvňujú diferenciáciu buniek
- b. posúvajú bunku do ďalšej fázy bunkového cyklu
- c. zastavujú bunkový cyklus
- d. inhibujú bunkovú diferenciáciu

38. Ktoré z nasledujúcich patria medzi produkty protoonkogénov?

- a. cyklíny
- b. cyklín-dependentné kinázy
- c. p53
- d. RB1

39. Aká je funkcia tumor-supresorových génov a nimi kódovaných proteínov?

- a. spomaľujú alebo zastavujú bunkový cyklus
- b. kontrolujú integritu genetickej informácie
- c. podporujú bunkovú diferenciáciu
- d. stimulujú nekontrolované delenie buniek

40. Ktoré gény sú patria medzi tumor-supresorové?

- a. *TP53*
- b. *c-myc*
- c. *RBI*
- d. *K-ras*

41. Aký je vzťah medzi protoonkogénmi a tumor-supresorovými génmi?

- a. pôsobia úplne nezávisle
- b. majú antagonistické funkcie
- c. ich produkty vzájomne interagujú
- d. udržiavajú rovnováhu medzi proliferáciou a kontrolou DNA

42. Čo môže byť dôsledkom mutácií protoonkogénov alebo tumor-supresorových génov?

- a. strata kontroly bunkového cyklu
- b. zvýšená apoptóza bez patologických následkov
- c. malígna transformácia buniek
- d. nekontrolovateľné delenie buniek

43. Ktoré z nasledujúcich génov patria medzi tumor-supresorové gény?

- a. *BRCA1*
- b. *BRCA2*
- c. *APC*
- d. *c-myc*

44. Ktoré gény patria medzi protoonkogény (onkogény)?

- a. *BRCA1*
- b. *BRCA2*
- c. *K-ras*
- d. *c-myc*

45. Čo sa kontroluje v G1 fáze bunkového cyklu?

- a. poškodenie DNA
- b. pripojenie chromozómov na deliace vretienko
- c. rozhodnutie o vstupe do S-fázy
- d. separácia sesterských chromatídov

46. Aká je hlavná úloha kontrolného uzla v S-fáze?

- a. zabezpečiť jednorazovú replikáciu DNA
- b. kontrola replikačných počiatkov (ORI)
- c. kontrola telomér
- d. kontrola poškodenej DNA

47. Kedy G2 kontrolný uzol povolí vstup bunky do mitózy?

- a. ihneď po replikácii DNA
- b. po úspešnej oprave chýb po replikácii
- c. po aktivácii APC/C
- d. po separácii chromozómov

48. G1/S kontrolný uzol:

- a. zabezpečuje separáciu chromatídov
- b. je hlavným kontrolným uzlom bunkového cyklu
- c. kontroluje poškodenie DNA
- d. kontroluje dostupnosť rastových signálov

49. Čo sa stane, ak sa v G1/S kontrolnom uzle zistí poškodenie DNA?

- a. bunka vstúpi do mitózy
- b. DNA sa replikuje s chybami
- c. bunkový cyklus sa zastaví
- d. bunka môže vstúpiť do apoptózy

50. Metafázový kontrolný uzol:

- a. kontroluje pripojenie chromozómov na deliace vretienko
- b. zabezpečuje rovnomerné rozdelenie genetickej informácie
- c. umožní začiatok anafázy oddelením sa sesterských chromatídov a aktiváciou APC/C
- d. kontroluje poškodenie DNA po replikácii

51. K čomu vedie aktivácia APC/C ?

- a. umožňuje vstupu bunky do S-fázy
- b. zabezpečí separáciu sesterských chromatídov
- c. povoľuje prechod z metafázy do anafázy
- d. inhibuje cyklín B

52. Kontrola bunkového cyklu prebieha:

- a. len na začiatku bunkového cyklu
- b. na konci každej fázy prostredníctvom kontrolných uzlov (*checkpoints*)
- c. len počas mitózy
- d. nezávisle od stavu DNA

53. Kontrolné uzly (*checkpoints*):

- a. vyhodnocujú stav DNA
- b. rozhodujú o syntéze ribozómov
- c. môžu zastaviť bunkový cyklus
- d. sú aktívne len v nádorových bunkách

54. Ak je DNA poškodená, bunka môže:

- a. pokračovať bez kontroly do ďalšej fázy
- b. opraviť poškodenie
- c. zastaviť bunkový cyklus
- d. vstúpiť do apoptózy

55. Čo je najdôležitejšie pre správnu reguláciu bunkového cyklu?

- a. aktivácia len rastových faktorov
- b. prevaha protoonkogénov
- c. absencia tumor-supresorových génov
- d. rovnováhu medzi protoonkogénmi a tumor-supresorovými génmi

Klíč k modelovým otázkám

1. NNSS	20. NNSN	39. SSSN
2. NNSN	21. NSNS	40. SNSN
3. SNNS	22. SSNN	41. NSSS
4. SSNS	23. SSNN	42. SNSS
5. NNNS	24. SNSN	43. SSSN
6. SNSS	25. SNSN	44. NNSS
7. NSSN	26. SSNS	45. SNSN
8. NNSN	27. SSNN	46. SSSN
9. SSSN	28. SSNN	47. NSNN
10. NNSN	29. NSSN	48. NSSS
11. NSSN	30. SNNS	49. NNSS
12. NNSS	31. NSSN	50. SSSN
13. SNSN	32. SSSS	51. NSSN
14. NSSS	33. SNSN	52. NSNN
15. NNNS	34. SNNN	53. SNSN
16. NNSN	35. NSSN	54. NSSS
17. NNSS	36. NSNN	55. NNNS
18. SNNN	37. SSNS	
19. SSNS	38. SSNN	

10. Mutagenéza a reparačné mechanizmy.

Mutagénéza

Mutácie sú náhle zmeny genetického materiálu (DNA, pri RNA vírusoch RNA), ktorá menia sekvenciu nukleotidov. Vždy znamenajú zmenu genotypu, ale nemusia sa prejavíť vo fenotype. To, či sa mutácia replikuje a prejaví sa vo fenotype, závisí od miesta jej vzniku, typu mutácie a jej dôsledkov.

Vznik mutácií je spojený s pôsobením **mutagénov**, čo môžu byť fyzikálne, chemické alebo biologické faktory. Medzi **fyzikálne mutagény** patria rôzne druhy žiarenia, ktorých biologické účinky sú podmienené mechanizmom účinku, intenzitou, absorbovanou dávkou a dĺžkou expozície. Ionizujúce žiarenie, ako röntgenové alebo gama žiarenie, spôsobuje ionizáciu DNA, vznik voľných radikálov, zlomy reťazcov a chromozómové prestavby. Ultrafialové žiarenie vyvoláva tvorbu tymínových dimérov, ktoré bránia replikácii a transkripcii DNA. **Chemické mutagény** majú rozličné mechanizmy účinku. Môžu priamo poškodzovať DNA (modifikujú štruktúru DNA), pôsobiť ako analógy dusíkatých báz alebo znižovať aktivitu reparačných enzýmov. **Biologické mutagény** zahŕňajú najmä mobilné genetické elementy a retrovírsky, ktoré sa môžu náhodne včleniť do génov a spôsobiť inzerčné mutácie.

Podľa toho kde mutácie nastanú a aký majú efekt na bunku a na celé potomstvo rozlišujeme niekoľko typov mutácií (viď Tabuľka).

Tabuľka: Rozdelenie mutácií

Kategória	Typ mutácie	Charakteristika
Podľa typu buniek	Gametické	Postihujú pohlavné bunky; dedičné; vznikajú počas spermatogenézy alebo oogenézy
	Somatické	Postihujú telové bunky; nededičné; môžu spôsobiť rakovinu
Podľa vzniku	Spontánne	Náhodný jav
	Indukované	Vyvolané cielene (napr. v laboratóriu)
Podľa rozsahu genetickej informácie, ktorú mutácia postihuje	Genové	Postihujú nukleotidovú sekvenciu jedného génu
	Chromozómové	Postihujú štruktúru chromozómov alebo ich častí
	Genómové	Zmena počtu chromozómov alebo celých chromozómových súborov
Podľa lokalizácie	Jadrové	V DNA bunkového jadra
	Mimojadrové	V DNA mitochondrií alebo chloroplastov
Podľa smeru mutovania	Priame	Normálna alela sa zmení na mutovanú
	Spätné	Mutovaná alela sa vracia na pôvodnú normálnu
Podľa zlučiteľnosti so životom	Vitálne	Neohrozujú prežitie jedinca
	Letálne	Mutácie esenciálnych génov; neumožňujú prežitie
Podľa stupňa fenotypového prejavu	Dominantné	Mutovaná alela je nadradená nad normálnu
	Recesívne	Mutovaná alela sa prejaví iba v homozygotne recesívnom stave

Génové mutácie sú malé zmeny DNA postihujúce len niekoľko nukleotidov, často iba jeden nukleotid. Nazývajú sa aj bodové mutácie a klasifikujeme ich podľa vplyvu na DNA, aminokyseliny, čítací rámec alebo funkciu proteínu (delécie, adície, substitúcie, inverzie a posuvné mutácie) (viď Tabuľka). Účinok takejto mutácie na gén môže byť rôzny – mutovaný

gén si môže zachovať plnú funkciu, alebo jediná zmena nukleotidu môže úplne znefunkčnúť kódovaný proteín, čo vedie k genetickému ochoreniu a jeho prejavu u potomstva.

Tabuľka: Klasifikácia genómových/bodových mutácií.

Názov mutácie	Efekt	Príklad
Delícia	strata bázy/báz, posun čítania	GATC → GTC
Adícia (inzercia)	vloženie bázy/báz, posun čítania, duplikácia	GATC → GGATC; trinukleotidová expanzia CAG CAG → CAG CAG CAG
Substitúcia	zámena jednej bázy za inú	GATC → CATC
– nemeniace zmysel (<i>silent</i>)	aminokyselina sa nemení	UAU → UAC (Tyr → Tyr)
– meniace zmysel (<i>missense</i>)	aminokyselina sa zmení	UAU → UCC (Tyr → Ser)
– nezmyselné (<i>nonsense</i>)	vznik stop-kodónu	UAU → UAA (Tyr → STOP)
– mutácie v mieste zostrihu (<i>splice site</i>)	chybný zostrih intrónu	ATP7A mutácia → Menkesova choroba
Inverzia	otočenie poradia báz o 180°	GATC → GTAC
Posunová mutácia (<i>frameshift</i>)	posun čítania (1–2 bázy)	ΔF508, nt317(insA)

Na objasnenie funkcie génu nestačí len znalosť jeho sekvencie či proteínovej štruktúry, pretože mnohé proteíny majú funkciu iba v rámci komplexov alebo sa podieľajú na viacerých procesoch.

Riadenou mutagenézou sa konštruujú mutanty génov, ktoré znefunkčnia konkrétny proteín alebo jeho časť a umožnia tak sledovať úlohu konkrétneho proteínu. Rekombinantné techniky umožňujú meniť kódovaciu alebo regulačnú sekvenciu génu, vytvárať čiastočne funkčné alebo nefunkčné proteíny a sledovať ich účinok v organizme. Organizmy s upravenými génmi sa nazývajú **transgénné** a používajú sa na štúdium proteínovej štruktúry, interakcií a enzýmovej aktivity, pričom podobné prístupy sa uplatňujú aj v génovej terapii.

Cieľom testovania mutagénov je včas zistiť faktory vonkajšieho prostredia, ktoré môžu poškodiť DNA a ohroziť človeka či ekosystémy. Organizmus nesúci mutáciu sa nazýva mutant, štandardom je divý typ (*wild-type*). Priama mutácia vedie od divého k mutantnému typu, opačne ide o spätnú mutáciu. **Testovanie mutagénov** zahŕňa experimentálne systémy s baktériami, kvasinkami, drozofilami, cicavcami či ľudskými bunkami a sleduje génové, chromozómové a genómové poškodenia. Testy musia byť citlivé, presné, opakovateľné a umožňujú odhad rizika pre človeka. Rozdeľujú sa na povinné (génové a chromozómové mutácie, oprava DNA), overovacie a doplnkové (dominantný letálny test, abnormality spermií, rekombinácia). Každý test obsahuje rôzne dávky látky, negatívnu a pozitívnu kontrolu pre správne vyhodnotenie účinku.

Opravné reparačné mechanizmy

Poškodenie DNA vzniká pôsobením vonkajších aj vnútorných faktorov. V každej bunke sa denne opravujú tisícky chýb pomocou **reparačných mechanizmov** prostredníctvom špecializovaných **opravných dráh**. Pre život je nevyhnutná presná replikácia DNA a účinná

oprava chýb, ktorú zabezpečujú **reparačné enzýmy** prítomné vo všetkých bunkách, často aktivované až po poškodení DNA. Zlyhanie týchto mechanizmov vedie k poruchám funkcie buniek, starnutiu, nádorovým ochoreniam, apoptóze a genetickej instabilite.

Oprava poškodenej DNA počas replikácie DNA prebieha niekoľkými spôsobmi. Už samotná DNA polymeráza výrazne znižuje vznik mutácií vďaka veľmi vysokej presnosti a „*self-proofreading*“ aktivite (tzv. kontrolné čítanie), pri ktorej opravuje nesprávne priradené bázy. Chyby, ktoré uniknú tejto kontrole, sú bezprostredne po replikácii odstránené mechanizmom **opravy chybné spárovaných báz** (*mismatch repair*). Pri vážnejšom poškodení, ako sú zlomy DNA reťazcov, sa uplatňuje **rekombinačná oprava**, ktorá obnovuje chýbajúce úseky buď **homologickou rekombináciou** (presná oprava podľa druhej kópie DNA, čiže rekonštrukcia chýbajúceho úseku z druhého vlákna) alebo **nehomologickou rekombináciou** (spájanie zlomených koncov DNA bez použitia druhej kópie a môže viesť k strate alebo zmenám DNA, pretože nedochádza k presnému doplneniu chýbajúceho úseku).

Oprava poškodenej DNA mimo replikácie sa zameriava na výmenu nesprávne spárovaných báz v už zreplikovanej alebo mutovanej DNA. Rozsiahle poškodenie vedie skôr k apoptóze než k riziku vzniku malígnej bunky. Bunka spúšťa opravu len ak poškodenie nezasahuje gény riadiace reparáciu a nepresahuje ~1 000 bp. Menšie poškodenia sa opravujú pred replikáciou a väčšie po replikácii. Oprava poškodenej DNA mimo obdobia replikácie sa realizuje buď ako priama oprava alebo excíznou opravou alebo SOS reparáciou.

DNA sa opravuje rôznymi mechanizmami podľa typu poškodenia a jeho rozsahu. **Priama oprava-fotoreaktivácia** využíva svetlo na rozštiepenie tymínových dimérov vzniknutých UV žiarením, pričom kľúčovým enzýmom je fotolyáza. Pri poškodení alkylačnými činidlami zase O6-metylguanín-DNA-metyltransferáza opravuje bázy O6-guanín a O4-tymín a po prenose alkylovej skupiny sa nevratne inaktivuje. Ďalším typom je **excízná oprava**, pri ktorej sa z DNA odstráni malý poškodený úsek za predpokladu, že druhý reťazec je nepoškodený, pričom proces zahŕňa vyštiepenie, oddelenie a doplnenie nových nukleotidov. **Bázová excízná oprava** odstraňuje jednotlivé poškodené bázy, napríklad pri oxidatívnych poškodeniach alebo deamináciách, a následne DNA polymeráza doplní správny nukleotid, ktorý spojí DNA ligáza.

Nukleotidová excízná oprava (NER) vystrihuje rozsiahlejšie poškodené úseky DNA, často pyrimidínové diméry spôsobené environmentálnymi faktormi, a chýbajúce nukleotidy dopĺňa DNA polymeráza a celý proces končí spojením reťazcov DNA pomocou ligázy. Poruchy pri nukleotidovej excíznej oprave vedú k ochoreniu xeroderma pigmentosum. Pri rozsiahlejších poškodeniach DNA u baktérií nastupuje **SOS reparácia**, kedy sa zastaví bunkový cyklus a aktivujú SOS gény, koordinovane sa syntetizujú enzýmy a proteíny na núdzovú opravu. Celý proces funguje tak, že LexA blokuje SOS gény v nepoškodenej bunke, zatiaľ čo RecA sa pri poškodení DNA viaže na jednoreťazcové úseky, inaktivuje LexA a spúšťa aktiváciu SOS génov.

Syndrómy so spontánnou instabilitou chromozómov vznikajú v dôsledku mutácií génov pre reparačné enzýmy a patria sem napríklad *xeroderma pigmentosum*, Fanconiho anémia, Bloomov syndróm, *ataxia teleangiectasia* a Cockayneov syndróm. Sú to autozómovo recesívne a veľmi zriedkavé ochorenia. Postihnutí jedinci sú extrémne citliví na mutagény. Hromadenie mutácií v ich DNA zvyšuje riziko malígnej transformácie a rakoviny, a doposiaľ neexistuje účinná terapia.



Modelové otázky

1. Spontánne mutácie:

- a. ich frekvencia vzniku je nízka
- b. sú dôležitý článok evolúcie
- c. ich frekvencia vzniku je vysoká
- d. sú príčinou mnohých patologických stavov

2. O spontánných mutáciách platí, že:

- a. nevieme príčinu ich vzniku
- b. sú zriedkavé
- c. ich frekvencia je 10-5 až 10-10 na jeden gén a jednu generáciu
- d. ich frekvencia je 10-10 až 10-20 na jeden gén a jednu generáciu

3. Mutagény sú:

- a. chemické
- b. technické
- c. fyzikálne
- d. biologické

4. Indukované mutácie:

- a. poznáme príčinu ich vzniku
- b. nepoznáme príčinu ich vzniku
- c. vyvolávame ich zámerne na modelových organizmoch
- d. vznikajú náhodne, bez zásahu človeka

5. Úplná alebo čiastočná oprava poškodenej DNA pomocou enzýmov je vykonaná:

- a. rekombinačnými technikami
- b. restriktívnymi enzýmami
- c. reparačnými mechanizmami
- d. klonovaním DNA

6. Podľa druhu zasiahnutej bunky delíme mutácie na:

- a. indukované
- b. gametické
- c. somatické
- d. spontánne

7. K chemickým mutagénom patria:

- a. látky, ktoré znižujú aktivitu reparačných enzýmov
- b. látky, ktoré zvyšujú aktivitu reparačných enzýmov
- c. analógy dusíkových báz
- d. látky, ktoré poškodzujú DNA

8. Dôsledkom somatických mutácií u dospelého jedinca môže byť:

- a. apoptóza postihnutých buniek
- b. zánik bunky
- c. malígna transformácia bunky
- d. vznik vrodenej vývojovej chyby

9. Podľa úrovne organizácie genetickej informácie, ktorú postihujú, delíme mutácie na:

- a. genómové
- b. gametické
- c. génové
- d. chromozómové

10. Medzi bodové mutácie zaradíme:

- a. inverziu
- b. duplikáciu
- c. inzerciu
- d. substitúciu

11. Medzi chemické mutagény zaradíme:

- a. kyselinu dusitú
- b. akridínové farbivá
- c. 2 amínopurín
- d. cis-platina

12. Definujte pojem mutácia:

- a. náhla zmena genetickej informácie
- b. zmena v nukleotidovej sekvencii, ktorá môže pozostávať z delécie, substitúcie, inverzie
- c. špecificky predpovedaná zmena genetickej informácie
- d. náhla zmena prejavu polygénneho znaku u starších ľudí

13. Čo je tranzícia?

- a. záměna purínu za purín
- b. záměna pyrimidínu za purín
- c. záměna pyrimidínu za pyrimidín
- d. záměna purínu za pyrimidín

14. Aká je funkcia reparačných mechanizmov?

- a. profylaxia poškodenej DNA
- b. fakultatívna oprava poškodenej DNA
- c. enzymatická oprava poškodenej DNA
- d. úplná alebo čiastočná enzymatická reparácia poškodenej DNA (mutácie)

15. Čo sú spontánne mutácie?

- a. mutácie iba v mtDNA
- b. mutácie s neznámou príčinou, ale so známou frekvenciou
- c. mutácie so známou príčinou, ale s neznámou frekvenciou
- d. mutácie iba v rRNA

16. Hlavné typy procesov opravy DNA sú:

- a. bázo­vá excízna oprava
- b. fotoreaktívacia
- c. mismatch opravy
- d. nukleotidová excízna oprava

17. Najdôležitejším enzýmom pri fotoreaktívácii je:

- a. DNA fotokináza
- b. fotofyláza
- c. fotolyáza
- d. fotodeaktívaza

18. Fotoreaktívacia je:

- a. bezchybná oprava
- b. chybná oprava
- c. oprava tymínových dimérov
- d. oprava nesprávne zaradených báz

19. Mutácie jedného alebo viacerých nukleotidov sa nazývajú:

- a. chroma­tínové mutácie
- b. bodové mutácie
- c. génové mutácie
- d. chromozómové mutácie

20. Aká je úloha ligázy pri reparácii DNA?

- a. spájať reťazce DNA
- b. vytvárať fosfodiesterové väzby medzi sacharidmi (pentózami)
- c. vytvárať fosfotriesterové väzby medzi sacharidmi (pentózami)
- d. oddeliť reťazce DNA

21. Definujte pojem mutagén:

- a. faktor vyvolávajúci mutagenézu (mutáciu)
- b. zmutovaný gén
- c. iba externý faktor vyvolávajúci mutagenézu (mutáciu)
- d. iba interný faktor vyvolávajúci mutagenézu (mutáciu)

22. Aký opravný mechanizmus opravuje tymínové diméry?

- a. homologická rekombinácia
- b. oprava nukleotidovej excízie
- c. fotoreaktívacia
- d. nič zo spomenutých mechanizmov

23. Fyzikálne mutagény sú:

- a. etanol
- b. UV žiarenie
- c. ionizujúce žiarenie
- d. nikotín

24. Aký je rozdiel medzi mutáciou a DNA polymorfizmom?

- a. mutácia je prítomná u menej ako 1 % populácie, polymorfizmus u viac ako 1 %
- b. mutácia je prítomná u viac ako 1 % populácie, polymorfizmus u menej ako 1 %
- c. polymorfizmus je prítomný u menej ako 1 % populácie, mutácia u viac ako 1 %
- d. polymorfizmus je prítomný u viac ako 1 % populácie, mutácia u menej ako 1 %

25. Ktorý reparačný mechanizmus opravuje DNA s väčším počtom chýb (*error-proof*)?

- a. translázna syntéza DNA
- b. SOS oprava
- c. mechanizmy PPT
- d. nič zo spomínaných mechanizmov

26. Medzi hlavné reparačné mechanizmy patri:

- a. SOS reparácia
- b. bázoá excízna oprava
- c. fotoreaktivácia
- d. heterológna rekombinácia

27. Ktorá z vlastností genetického kódu spôsobuje, že niektoré bodové mutácie nemenia zmysel (tiché mutácie)?

- a. univerzálnosť genetického kódu
- b. degenerácia genetického kódu
- c. redundancia genetického kódu
- d. prekrývajúce sa sekvencie

28. Ktoré typy mutácií môžu spôsobiť posun čítacieho rámca (*frame-shift* mutácie)?

- a. delécie
- b. chromozómové translokácie
- c. inzercie
- d. duplikácie

29. Ktorý reparačný mechanizmus opraví uracil inkorporovaný v DNA?

- a. fotoreaktivácia
- b. SOS oprava
- c. nukleotidová excízna oprava
- d. bázoá excízna oprava

30. Ktoré mutácie sa nazývajú *non-sense* mutácie?

- a. mutácie, pri ktorých výmena báz spôsobí substitúciu tripletu kódujúceho aminokyseliny za stop kodón
- b. mutácie, v ktorých výmena báz spôsobuje substitúciu tripletu kódujúceho aminokyseliny za štart kodón
- c. mutácie, ktoré nespôsobujú žiadnu zmenu v kódovanom proteíne
- d. mutácie, ktoré majú za následok posun v čítacom rámci, ktorý mení všetky kodóny

31. Ktorý mechanizmus opravuje nesprávne párované bázy počas DNA replikácie?

- a. fotoreaktivácia
- b. SOS
- c. *mismatch* opravy
- d. všetko zo spomenutého

32. Ako nazývame mutácie, ktoré sa vyskytujú v somatických bunkách?

- a. autozomálne mutácie
- b. somatické mutácie
- c. telové mutácie
- d. gametické mutácie

33. Aký je princíp rekombinačnej opravy DNA?

- a. oprava pomocou správneho komplementárneho reťazca
- b. replikácia
- c. *Holliday-junction* oprava
- d. D-slučka

34. Ako nazývame mutácie ovplyvňujúce spermie alebo vajíčka?

- a. gametické mutácie
- b. non-disjunkčné mutácie
- c. somatické mutácie
- d. mutácie gametofytov

35. Podľa rozsahu poškodenia genetického materiálu sa mutácie delia na:

- a. genómové mutácie
- b. génové mutácie
- c. spontánne a indukované mutácie
- d. chromozómové mutácie

36. Ktoré mutácie sa nazývajú tiché – nemeniace zmysel?

- a. mutácia, ktorej výsledkom je inkorporácia inej aminokyseliny do proteínu
- b. mutácia spôsobujúca vznik predčasného stop kodónu do proteínovej sekvencie
- c. mutácia, ktorá nemení sekvenciu aminokyselín proteínu
- d. mutácia spôsobujúca posun v čítacom rámci, čím sa mení proteínová sekvencia

37. Ktorý mechanizmus opravuje poškodenia DNA spôsobené UV svetlom?

- a. bázoá excízna oprava
- b. nucleotidová excízna oprava
- c. fotoreaktivácia
- d. mismatch oprava

38. Ktoré mutácie sa nazývajú *missense* - meniace zmysel?

- a. mutácia, ktorej výsledkom je inkorporácia inej aminokyseliny do proteínu
- b. mutácia spôsobujúca vznik predčasného stop kodónu do proteínovej sekvencie
- c. mutácia, ktorá nemení sekvenciu aminokyselín proteínu
- d. mutácia spôsobujúca posun v čítacom rámci, čím sa mení proteínová sekvencia

39. Ochorenia spôsobené opakovaním trinukleotidov sú:

- a. ataxia telangiectasia
- b. FRAXA
- c. Huntingtonova choroba
- d. spinocerebelárna ataxia

40. Ktoré enzýmy sú zapojené v procese nukleotidovej excíznej opravy?

- a. helikáza
- b. ligáza
- c. endonukleáza
- d. proteáza

41. Posunové mutácie najčastejšie vznikajú ako dôsledok:

- a. inverzie
- b. duplikácie
- c. inzercie
- d. delécie

42. Povinné testy na detekciu mutagénov delíme na:

- a. *in vitro* a *in vivo* testy
- b. chemické a fyzikálne
- c. biochemické a genetické
- d. detekciu poškodenia a opravy RNA

43. Príčinou Bloomovho syndrómu je mutácia v géne pre:

- a. DNA polymerázu
- b. RNA polymerázu
- c. DNA helikázu
- d. DNA ligázu

44. Príčinou vzniku *Ataxia teleangiectasia* je mutácia v géne:

- a. *ATM*
- b. *ATR*
- c. *BRCA1*
- d. pre ligázu

45. Somatické mutácie:

- a. vznikajú v gamétach
- b. prenášajú sa na všetky bunky postihnutého jedinca
- c. vznikajú v somatických bunkách na rôznej úrovni postzygotického vývoja
- d. sú prítomné v časti buniek postihnutého jedinca

46. Dedičné rakovinové syndrómy:

- a. sú hereditárne
- b. sú spôsobené mutáciami v nádorovo supresorových génoch
- c. sú spôsobené mutáciami v génoch pre opravu DNA
- d. sa prenášajú podľa Mendelových pravidiel autosomálne dominantne

47. Mutácie, pri ktorých sa mení štruktúra, ale nemenia sa gény ani počet chromozómov sú:

- a. chromozómove
- b. génové
- c. genómové
- d. gametické

48. Medzi mutagény patria:

- a. rôzne typy žiarenia
- b. niektoré druhý liekov
- c. niektoré vírusy
- d. niektoré chemické látky

49. Podľa vzniku mutácii rozoznávame mutácie:

- a. gametické
- b. somatické
- c. genómové
- d. spontánne

50. Mutácie:

- a. majú negatívny význam v šľachtiteľstve
- b. tvoria predpoklad selekcie
- c. sú jedným zo zdrojov dedičnej premenlivosti
- d. sú základným predpokladom pre evolúciu

51. Účel povinných testov na mutagény je:

- a. zistiť zloženie chemikálie
- b. zvýšiť expresiu génov
- c. odhaliť schopnosť látok spôsobiť mutácie DNA
- d. detegovať biologické zloženie mutagénu

52. Aké zmeny môžu nastať pri génových mutáciách?

- a. zámena jedného nukleotidu za iný
- b. zaradenie nadpočetných nukleotidov
- c. strata jedného nukleotidu
- d. strata viacerých nukleotidov

53. Ktorá mutácia môže viesť k predčasnému ukončeniu translácie proteínu?

- a. *non-sense* mutácia (mutácia bez zmyslu)
- b. *missense* mutácia (zmena zmyslu)
- c. *silence* mutácia (tichá)
- d. neutrálna mutácia

54. Mutácie:

- a. tvoria predpoklad selekcie
- b. sú základným predpokladom pre evolúciu
- c. sú vnútorným zdrojom dedičnej premenlivosti
- d. majú negatívny význam v šľachtiteľstve

55. Mutácie rozdelujeme podľa:

- a. typu zasiahnutej bunky
- b. typu nukleovej kyseliny
- c. spôsobu zániku
- d. spôsobu vzniku

56. Mutácie sú:

- a. náhle
- b. náhodné
- c. podmienené zmenami DNA
- d. spôsobujú zmeny v genotype

57. Ako rozdeľujeme mutagény?

- a. chemické
- b. spontánne
- c. indukované
- d. biologické

58. Mutácie môžeme rozdeliť podľa:

- a. druhu použitého mutagénu
- b. spôsobu vzniku
- c. typu zasiahnutej bunky
- d. rozsahu zasiahnutia genetickej informácie

59. Mutácie môžu byť príčinou:

- a. *crossing-overu*
- b. vrodených chorôb
- c. vzniku nádorových ochorení
- d. genetických ochorení

60. Čo spôsobuje vznik syndrómov so spontánnou instabilitou chromozómov?

- a. mutácií génov pre reparačné enzýmy
- b. nadmerné množstvo UV žiarenia
- c. nedostatku vitamínu D
- d. infekcie vírusmi

61. Ktoré z nasledujúcich ochorení patrí medzi syndrómy so spontánnou instabilitou chromozómov?

- a. *Ataxia teleangiectasia*
- b. *Xeroderma pigmentosum*
- c. Fanconiho anémia
- d. Bloomov syndróm

62. Postihnutí jedinci ktorý majú ochorenie so spontánnou instabilitou chromozómov sú:

- a. odolní voči mutagénom
- b. extrémne citliví na mutagény
- c. imúnni voči rakovine
- d. náchylní k hromadeniu mutácií v DNA

63. Ktorý enzým vykonáva priamu opravu tymínových dimérov po UV žiarení?

- a. DNA ligáza
- b. Fotolyáza
- c. AP endonukleáza
- d. RecA

64. Ktorý typ opravy odstráni jednotlivé poškodené bázy a doplní správny nukleotid?

- a. bázoá excízna oprava
- b. nukleotidová excízna oprava
- c. priama oprava
- d. SOS reparácia

65. Čo je možné opraviť pomocou bázovej excíznej opravy?

- a. pyrimidínové diméry spôsobené UV žiarením
- b. rozsiahle zlomy DNA
- c. poškodené SOS gény
- d. oxidatívne poškodenia DNA

Klíč k modelovým otázkám

1. SSNS	23. NSSN	45. NNSS
2. NNSN	24. SNNS	46. SSSS
3. SNSS	25. SSNN	47. SNNN
4. SNSN	26. SSSN	48. SSSS
5. NNSN	27. NSNN	49. NNNS
6. NSSN	28. SNSS	50. NSSS
7. SNSS	29. NNNS	51. NNSN
8. SSSN	30. SNNN	52. SSSS
9. SNSS	31. NNSN	53. SNNN
10. SSSS	32. NSNN	54. SSSN
11. SSSS	33. SNSS	55. SNNS
12. SSNN	34. SNNN	56. SSSS
13. SNSN	35. SSNS	57. SNNS
14. NNSS	36. NNSN	58. SSSS
15. NSNN	37. NSSN	59. NSSS
16. SSSS	38. SNNN	60. SNNN
17. NNSN	39. NSSS	61. SSSS
18. SNSN	40. SSSN	62. NSNS
19. NSSN	41. NNSS	63. NSNN
20. SSNN	42. SNNN	64. SNNN
21. SNNN	43. NNSN	65. NNNS
22. NSSN	44. SNNN	

11. Génová terapia.

Génová terapia je v súčasnosti významne rozvíjajúca sa súčasť modernej medicíny s reálnou terapeutickou možnosťou pre pacientov s genetickými ochoreniami, onkologickými diagnózami a ďalšími závažnými chorobami. Významné pokroky dosiahnuté v posledných rokoch umožnili jej postupné zavádzanie do klinickej praxe. Vývoj génovej terapie prebieha pod prísnyim regulačným dohľadom s dôrazom na bezpečnosť a účinnosť. Klinické štúdie sú starostlivo navrhované a dlhodobé sledovanie pacientov slúži na minimalizáciu potenciálnych rizík. Génová terapia je definovaná ako liečebný prístup, ktorý využíva **metódy génového inžinierstva na doplnenie chýbajúceho génu, úpravu alebo odstránenie génu s patologickou funkciou.**

Genetické ochorenia vznikajú v dôsledku kvalitatívnych alebo kvantitatívnych zmien DNA, ako sú bodové mutácie, delécie či duplikácie. Tieto zmeny často vedú k zníženej alebo úplne strate funkcie génu, čo má za následok nedostatočnú produkciu alebo absenciu funkčného proteínu. **Princíp** génovej terapie spočíva v **zavedení funkčnej kópie génu** do bunky pomocou **vhodného vektora**, čím sa obnovuje narušená biologická funkcia. Realizácia génovej terapie je však technologicky a biologicky náročná. Vyžaduje presné zacielenie správneho génu do konkrétnych buniek, jeho regulovanú expresiu v správnom čase a dlhodobú stabilitu účinku. Rovnako dôležité je zabezpečiť primerané množstvo produkovaného proteínu, keďže jeho nadbytok aj nedostatok môžu byť nežiaduce. Hlavným cieľom génovej terapie je ponúknuť nové terapeutické možnosti tam, kde konvenčné liečebné postupy zlyhávajú alebo sú nedostatočné. V mnohých prípadoch postačuje aj čiastočná obnova produkcie chýbajúcej bielkoviny, ktorá vedie k výraznému zlepšeniu klinického stavu pacienta alebo k spomaleniu progresie ochorenia, vrátane inhibície rastu nádorových buniek.

Klinický a experimentálny výskum génovej terapie sa sústreďuje na tzv. **modelové genetické poruchy**, ktoré možno rozdeliť do štyroch základných skupín. **Prvú skupinu** tvoria **monogénové** ochorenia spôsobené mutáciou v jednom gène, napríklad **kosáčiková anémia**. **Druhú skupinu** predstavujú **multigénové** poruchy, pri ktorých sa na vzniku ochorenia podieľa viacero génov v kombinácii s environmentálnymi faktormi, ako sú **kardiovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus** alebo **nádorové ochorenia**. **Tretou skupinou** sú **mitochondriálne** poruchy vyplývajúce z mutácií mitochondriálnej DNA, ktoré sú často letálne a vedú k závažným orgánovým dysfunkciám. **Poslednú skupinu** tvoria **chromozómové aberácie** zahŕňajúce delécie, duplikácie a translokácie chromozómov.

Napriek intenzívnemu výskumu zostáva génová terapia vo väčšine prípadov v experimentálnom štádiu alebo vo fáze klinického testovania a len obmedzený počet prípravkov sa dostal do rutinného klinického použitia. Jedným z hlavných **limitujúcich faktorov** je výskyt **nežiaducich účinkov**, ako aj **vysoké ekonomické náklady**. Historicky **prvou schválenou** génovou terapiou bola v roku 2003 v Číne terapia **Gendicine**, určená na liečbu nádorov mozgu a kože. V Európskej únii bola v roku 2012 schválená génová terapia **Glybera**, založená na použití geneticky modifikovaného vírusového vektora nesúceho ľudský gén pre enzým **lipoproteínová lipáza**. Táto terapia bola určená pre pacientov s mimoriadne zriedkavým ochorením metabolizmu tukov, sprevádzaným ťažkými pankreatitídami a zvýšeným rizikom aterosklerózy a diabetu 2. typu. Napriek preukázanej účinnosti sa Glybera prestala používať z dôvodu extrémne vysokej ceny.

V máji 2016 bola po viac než dvadsiatich rokoch výskumu schválená prvá génová terapia **Strimvelis** (GlaxoSmithKline), určená na liečbu ťažkej kombinovanej imunodeficiencie

(SCID). Ide o mimoriadne zriedkavé dedičné ochorenie spôsobené mutáciou v géne **ADA**, ktorý kóduje enzým **adenozín deaminázu**. Jeho nefunkčnosť vedie k hromadeniu toxických metabolitov purínov, inhibícii syntézy DNA a následnému zlyhaniu delenia buniek, najmä T-lymfocytov. Výsledkom je ťažká imunodeficiencia sprevádzaná opakovanými a často život ohrozujúcimi infekciami už v ranom detstve. Bola zavedená enzýmová substitučná terapia (Adagen), ktorá síce zlepšila prežívanie pacientov, no nepredstavovala definitívne riešenie. Deficiencia **ADA** sa preto stala ideálnym modelom pre vývoj génovej terapie. Pri terapii Strimvelis sa využíva **ex vivo génový transfer**. Funkčný gén **ADA** je pomocou retrovírusového vektora zavedený do **hematopoetických kmeňových buniek** pacienta, ktoré sú následne reinfundované späť do organizmu. Takto geneticky upravené bunky nadobúdajú schopnosť trvalo produkovať chýbajúci enzým a obnovovať funkciu imunitného systému.

Okrem SCID sa génová terapia uplatňuje aj v **onkológii**. Medzi schválené prípravky patria napríklad **Kymriah** na liečbu akútnej lymfoblastovej leukémie, **Yescarta** pri niektorých typoch lymfómov, **Imlygic** pri malígnom melanóme, **Provenge** pri karcinóme prostaty a **Zalmoxis** pri hematologických malignitách. Medzi schválené génové terapie genetických ochorení patrí napríklad **Luxturna**, určená na liečbu mutácií v géne **RPE65**, ktorý je nevyhnutný pre správnu **funkciu fotoreceptorov sietnice**. Defekt tohto génu vedie k postupnej strate zraku až slepote. Terapia spočíva v lokálnej aplikácii geneticky modifikovaného vírusového vektora priamo do oka pacienta.

V roku 2019 schválil americký Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (FDA) génovú terapiu **Zolgensma** pre deti do dvoch rokov so spinálnou muskulárnou atrofiou (**SMA**). Ide o autozomálne recesívne ochorenie spôsobené mutáciou v géne **SMN1**, ktorý je kľúčový pre prežitie motorických neurónov. **SMA** sa prejavuje už v ranom detstve rýchlou svalovou slabosťou a bez liečby často vedie k úmrtiu na respiračné zlyhanie v prvých rokoch života. V Európskej únii bola schválená génová terapia **Zynteglo** na liečbu **beta-talasémie**, ochorenia charakterizovaného **poruchou syntézy hemoglobínu**. Terapia je založená na **ex vivo** genetickej úprave hematopoetických kmeňových buniek pacienta pomocou vírusového vektora, po ktorej nasleduje ich spätná aplikácia. Upravené bunky sa usadzujú v kostnej dreni a zabezpečujú produkciu funkčných erytrocytov schopných syntetizovať hemoglobín.

Úspešná génová terapia vyžaduje splnenie niekoľkých **základných podmienok**. Najdôležitejšie je presne **poznať molekulárnu príčinu** ochorenia, zodpovedný **gén**, jeho **DNA sekvenciu**, **produkt** a **mechanizmus účinku**. Druhou podmienkou sú **vhodné cieľové bunky**, ideálne **hematopoetické kmeňové bunky**, ktoré je možné odobrať, namnožiť, geneticky upraviť a inkorporovať tak, aby opravený gén zostal aktívny v dcérskych bunkách. Moderné techniky, ako **CRISPR-Cas9**, umožňujú presnú náhradu defektného génu. Tretím kľúčovým prvkom je **vhodný vektor**. Používajú sa vírusové (napr. **retrovírusy**, **lentivírusy**, **AAV**), nevírusové (**nahá DNA**) alebo **bakteriálne vektory**. Cieľom je efektívne **doručiť** genetickú informáciu do buniek s minimálnymi vedľajšími účinkami, často kombinovanými mechanickými, chemickými alebo fyzikálnymi metódami (elektroporácia, lipozómy, nanočastice). Štvrtou požiadavkou je **bezpečnosť**. Genetická informácia nesmie spôsobovať mutácie, inaktivovať tumor-supresorové gény ani aktivovať protoonkogény. Terapia sa aplikuje len po úspešnom testovaní, schválení regulačnými orgánmi a s informovaným súhlasom pacienta. Génová terapia sa skúma alebo aplikuje u ochorení ako hemofília, cystická fibróza, hemoglobínopatie, Parkinsonova a Alzheimerova choroba, svalové dystrofie, cirhóza pečene, AIDS či rôzne nádorové ochorenia. Po terapii je nevyhnutné dôkladné monitorovanie stavu pacienta.

Génová terapia sa delí na **somatickú a zárodočnú**. Pri **zárodočnej** terapii, ktorá mení **genóm vajíčka alebo spermie** a **dedí** sa do ďalších generácií. **Somatická** terapia cieľi na opravu alebo doplnenie mutovaného génu v **pacientoch** buď jeho výmenou, alebo dodaním extra kópií do cieľových buniek, napríklad na ochranu pred toxickými účinkami liečby. Moderné techniky, najmä CRISPR-Cas9, umožňujú presnú genetickú úpravu od opravy jedného génu po modifikáciu imunitných buniek na liečbu nádorových ochorení. V onkológii sa používajú „killer“ gény, ktoré priamo zabíjajú nádorové bunky, alebo sa aktivujú len v prítomnosti špecifických liekov („samovražedná génová terapia“). Výrazným pokrokom je **CAR-T terapia**, pri ktorej sa pacienti **T bunky upravujú** tak, aby efektívne **cielili rakovinové bunky**. Gén môže byť tiež cielene „vypnutý“ (ablácia) na úrovni DNA, RNA alebo proteínu, alebo aktivovaný len v nádorových bunkách pomocou špecifických promótorov. **Podávanie** génovej terapie môže byť **in vivo**, **teda priamo do tela pacienta**, alebo **ex vivo**, kedy sa bunky **najprv odoberú**, geneticky **upravujú** v laboratóriu a potom **vrátia do tela**. *Ex vivo* prístup umožňuje kontrolu, selekciu a množenie buniek, zatiaľ čo *in vivo* sa používa, ak bunky nie je možné kultivovať alebo aplikovať späť do tela. Výber metódy závisí od typu ochorenia a cieľov liečby.

Génová terapia má výhody, no aj významné obmedzenia. Jej **účinnosť** býva často **krátkodobá**, najmä ak transgén nie je integrovaný do genómu, a **imunitná odpoveď môže znížiť efektívnosť** alebo znemožniť opakovanú aplikáciu. Použitie vírusových vektorov so sebou nesie **riziká toxicity, zápalovej reakcie a náhodnej integrácie** do genómu, čo môže spustiť malígnu transformáciu buniek. Väčšina chorôb je navyše multigénová, takže **oprava viacerých génov súčasne je zatiaľ nemožná**. Génová terapia je technicky náročná, finančne veľmi nákladná a vyvoláva aj etické otázky týkajúce sa jej vhodnosti a bezpečnosti.

Pozornosť génovej terapie sa sústreďuje najmä na vzácne genetické ochorenia a metabolické poruchy. Medzi najdôležitejšie vývojové projekty génovej terapie, pri ktorých sa očakáva schválenie v roku 2026, patrí Tabelecleucel (tab-cel, Atara Biotherapeutics/Pierre Fabre), allogénna T-bunková imunoterapia pre EBV-pozitívny PTLT, Clemidsogene lanparovce (RGX-121, REGENXBIO), AAV9-založená génová terapia pre Hunterov syndróm, a pre glycogen Storage Disease Type Ia (GSDIa) sa vyvíja DTX401 (pariglasgene brecaparovce, Ultragenyx). Pre ochorenia sietnice je v štádiu vývoja MCO-010 (Nanoscope Therapeutics) optogenetická terapia pre retinitis pigmentosa. Pre Fabryho chorobu pokračuje vývoj Isaralgagene civaparovce (ST-920, Sangamo Therapeutics). Pre vekom podmienenú vlhkú makulárnu degeneráciu (wet AMD) sa pripravuje génová terapia Sura-vec (ABBV-RGX-314, REGENXBIO) a pre metylmalonovú acidémiu sa pripravuje jednorazová lentivírusová génová terapia GENE202 (Genespire) s cieľom vstupu do klinickej praxe v roku 2026.

CRISPR-Cas9

CRISPR-Cas9 je technológia na **úpravu genómu** odvodená z imunitného mechanizmu **baktérií**. Využíva sprievodnú RNA (**guide RNA**, gRNA), ktorá navádza **endonukleázu Cas9** na presne určenú sekvenciu DNA. Enzým Cas9 vytvorí **dvojvláknový zlom** v cieľovej oblasti DNA. Bunkový aparát následne tento **zlom opraví** dvoma hlavnými mechanizmami - nehomologickým spájaním koncov (NHEJ), ktorý je **náchylný na chyby** a často vedie k **deaktivácii génu**, alebo homologúne riadená oprava (**HDR**), ktorá umožňuje **presnú inkorporáciu** alebo opravu génu **podľa šablóny**. **Hlavnými komponentmi** systému CRISPR-Cas9 sú enzým **Cas9**, ktorý **štiepi** DNA na konkrétnom mieste, **guide RNA** (syntetická RNA, ktorá sa **viaže na Cas9** a **navádza ho** na presnú 20-nukleotidovú cieľovú sekvenciu), a **PAM** sekvencia (Protospacer Adjacent Motif), krátka 2-6 nukleotidová DNA **sekvencia susediaca s cieľom**, ktorú **Cas9 musí rozpoznať**, aby sa mohol viazať a štiepiť

DNA. Mechanizmus pôsobenia CRISPR-Cas9 zahŕňa **tri kroky**. Najprv sa komplex **gRNA-Cas9 viaže na cieľovú DNA** a **overí prítomnosť PAM** sekvencie, následne **Cas9 indukuje dvojvláknový zlom** v DNA a **nakoniec bunka tento zlom opraví** (prostredníctvom NHEJ alebo HDR).

V januári 2026 vedci z University of New South Wales predstavili **novú generáciu CRISPR** technológie, ktorá umožňuje **regulovať génovú aktivitu bez priameho štiepenia DNA**. Tradičný CRISPR systém funguje tak, že Cas9 nukleáza vytvorí dvojvláknový zlom v DNA, čo môže viesť k nežiaducim mutáciám alebo iným komplikáciám. Nový prístup namiesto toho cielením na epigenetické značky, ktoré ovplyvňujú aktivitu génov. Dokáže gény „zapnúť“ alebo aktivovať už existujúce prospešné gény bez zmeny samotnej DNA sekvencie. Výskum preukázal, že tieto **epigenetické značky** priamo regulujú génovú aktivitu a nie sú len pasívnym prejavom vypnutého génu. Tento mechanizmus umožňuje jemnú a presnú kontrolu nad génovou expresiou a minimalizuje riziko vedľajších účinkov typických pre klasické zlomy v DNA. V medicíne má táto technológia potenciál pre bezpečnejšie terapie genetických ochorení, napríklad pre kosáčikovitú anémiu, kde je možné aktivovať fetálny globín a čiastočne kompenzovať defektný gén bez zásahu do genómu pacienta. Týmto spôsobom sa otvára nová cesta pre génové terapie, ktoré kombinujú vysokú účinnosť s nižším rizikom nežiaduceho účinku, čím sa zvyšuje ich bezpečnosť a klinický potenciál.



Modelové otázky

1. Génová terapia je definovaná ako:

- a. farmakologická liečba genetických ochorení
- b. liečebný prístup využívajúci génové inžinierstvo na úpravu génov
- c. transplantácia orgánov s genetickou modifikáciou
- d. transplantácia orgánov bez genetickej modifikácie

2. Ktorý z nasledujúcich mechanizmov vedie najčastejšie k strate funkcie génu?

- a. duplikácia enhancera
- b. bodová mutácia vedúca k missense zmene
- c. frameshift mutácia
- d. duplikácia CpG ostrovčekov

3. Hlavným cieľom génovej terapie je:

- a. úplné nahradenie genómu pacienta
- b. zvýšenie expresie všetkých génov
- c. obnova alebo kompenzácia chýbajúcej biologickej funkcie
- d. prevencia všetkých genetických ochorení

4. Medzi modelové monogénové ochorenia vhodné pre génovú terapiu patrí:

- a. epilepsia
- b. kosáčiková anémia
- c. Alzheimerova choroba
- d. hypertenzia

5. Multigénové ochorenia sú charakteristické tým, že:

- a. sú spôsobené mutáciou mitochondriálnej DNA
- b. majú vždy letálny priebeh
- c. vznikajú kombináciou genetických a environmentálnych faktorov
- d. sú ľahko liečiteľné génovou terapiou

6. Glybera bola určená na liečbu:

- a. SCID
- b. hemofílie A
- c. deficitu lipoproteínovej lipázy
- d. SMA

7. Prečo bola génová terapia Glybera stiahnutá z trhu?

- a. nedostatočná účinnosť
- b. závažné nežiaduce účinky
- c. etické dôvody
- d. extrémne vysoká cena

8. Strimvelis je génová terapia určená na liečbu:

- a. SCID spôsobenej deficitom ADA
- b. beta-talasémie
- c. hemofílie
- d. SMA

9. Strimvelis využíva princíp:

- a. *in vivo* génového transferu
- b. epigenetickej modulácie
- c. *ex vivo* génového transferu
- d. CRISPR knock-out

10. Ktorý enzým chýba pri ADA-SCID?

- a. adenylátcykláza
- b. adenosín deamináza
- c. DNA polymeráza
- d. adenosín dehydrogenáza

11. CAR-T terapia je príkladom:

- a. *in vivo* génovej terapie
- b. chemoterapie
- c. *ex vivo* genetickej úpravy imunitných buniek
- d. enzýmovej substitúcie

12. Kymriah a Yescarta sa používajú najmä na liečbu:

- a. solídnych nádorov
- b. autoimunitných ochorení
- c. hematologických malignít
- d. metabolických porúch

13. Luxturna je génová terapia určená na:

- a. SMA
- b. retinitis pigmentosa spôsobenú mutáciou *RPE65*
- c. Alzheimerovu chorobu
- d. glaukóm

14. Zolgensma je indikovaná u pacientov trpiacich:

- a. Duchennovou dystrofiou
- b. SMA
- c. hemofíliou
- d. SCID

15. Gén *SMN1* je kľúčový pre:

- a. funkciu fotoreceptorov
- b. produkciu inzulínu
- c. prežitie motorických neurónov
- d. aktiváciu T-lymfocytov

16. Zynteglo sa používa na liečbu:

- a. hemofílie B
- b. beta-talasémie
- c. kosáčikovitej anémie
- d. Fabryho choroby

17. Ktorá bunka je ideálnym cieľom *ex vivo* génovej terapie?

- a. erytrocyt
- b. neurón
- c. hematopoetická kmeňová bunka
- d. lymfocyt

18. Medzi vírusové vektory používané v génovej terapii patrí:

- a. plazmid
- b. lentivírus
- c. nanočastica
- d. lipozóm

19. Hlavným rizikom náhodnej integrácie transgénu je:

- a. znížená expresia génu
- b. aktivácia protoonkogénov
- c. znížená imunita
- d. epigenetická inaktivácia

20. Somatická génová terapia:

- a. ovplyvňuje zárodočné bunky
- b. je dedičná
- c. ovplyvňuje len pacienta
- d. je zakázaná

21. Zárodočná génová terapia:

- a. je rutinne používaná v klinike
- b. neovplyvňuje budúce generácie
- c. mení genóm gamét
- d. je eticky nekontroverzná

22. CRISPR-Cas9 systém pozostáva z:

- a. Cas9 a guide RNA
- b. Cas9 a tRNA
- c. PAM a mRNA
- d. DNA ligázy

23. PAM sekvencia je:

- a. miesto väzby RNA polymerázy
- b. nevyhnutná pre väzbu Cas9 na DNA
- c. súčasť guide RNA
- d. opravný enzým

24. Mechanizmus NHEJ vedie najčastejšie k:

- a. presnej oprave génu
- b. aktivácii génu
- c. inzerčno-delečným mutáciám
- d. epigenetickej regulácii

25. HDR mechanizmus umožňuje:

- a. náhodnú integráciu DNA
- b. presnú opravu génu podľa šablóny
- c. degradáciu RNA
- d. umlčanie génu

26. Nová generácia CRISPR technológií umožňuje:

- a. len štiepenie DNA
- b. reguláciu génovej expresie bez zlomu DNA
- c. úplné odstránenie genómu
- d. reguláciu génovej expresie pomocou epigenetických značiek

27. Epigenetická CRISPR terapia:

- a. mení DNA sekvenciu
- b. aktivuje alebo inhibuje gény bez zmeny DNA
- c. je toxickejšia než klasický CRISPR
- d. nemá terapeutický potenciál

28. Aktivácia fetálneho globínu je terapeuticky výhodná pri:

- a. hemofilii
- b. kosáčikovitej anémii
- c. SMA
- d. SCID

29. *In vivo* génová terapia znamená:

- a. úpravu buniek mimo tela pacienta
- b. priamu aplikáciu genetického materiálu do tela
- c. úpravu len zárodočných buniek
- d. použitie výlučne CRISPR

30. Medzi hlavné obmedzenia génovej terapie patrí:

- a. krátkodobý účinok
- b. imunitná odpoveď
- c. vysoké finančné náklady
- d. dlhodobý účinok

31. Medzi hlavné ciele génovej terapie patria:

- a. náhrada chýbajúceho génu
- b. úprava génu s patologickou funkciou
- c. odstránenie alebo vypnutie patologického génu
- d. náhodná mutagenéza

32. Genetické ochorenia môžu byť spôsobené:

- a. bodovými mutáciami
- b. deléciami DNA
- c. duplikáciami génov
- d. chromozómovými aberáciami

33. Medzi hlavné výzvy génovej terapie patrí:

- a. presné zacielenie génu do správnych buniek
- b. regulácia génovej expresie v čase
- c. dlhodobá stabilita terapeutického účinku
- d. zabezpečenie správnej hladiny exprimovaného proteínu

34. Pre úspešnú génovú terapiu je nevyhnutné:

- a. poznať presnú molekulárnu príčinu ochorenia
- b. identifikovať cieľové bunky
- c. zvoliť vhodný vektor
- d. úplne eliminovať imunitný systém pacienta

35. O mitochondriálnych ochoreniach platí, že:

- a. sú spôsobené mutáciami mitochondriálnej DNA
- b. často vedú k závažným orgánovým dysfunkciám
- c. môžu mať letálny priebeh
- d. sú dedené výlučne otcovskou líniou

36. Medzi schválené génové terapie v onkológii patria:

- a. Kymriah
- b. Yescarta
- c. Imlygic
- d. Provenge

37. Génová terapia Luxturna:

- a. je určená na liečbu dedičných ochorení sietnice
- b. je aplikovaná lokálne do oka
- c. je založená na CAR-T princípe
- d. lieči glaukóm

38. Zolgensma:

- a. je určená pre deti so SMA
- b. je indikovaná najmä v ranom detstve
- c. dodáva funkčnú kópiu génu *SMN1*
- d. vyžaduje opakované celoživotné podávanie

39. Ex vivo génová terapia sa vyznačuje tým, že:

- a. bunky sa geneticky upravujú mimo tela pacienta
- b. umožňuje selekciu a kontrolu upravených buniek
- c. často využíva hematopoetické kmeňové bunky
- d. je vždy menej bezpečná než *in vivo* terapia

40. Medzi vírusové vektory používané v génovej terapii patria:

- a. retrovírusy
- b. lentivírusy
- c. adeno-asociované vírusy
- d. plazmidy

41. Medzi nevírusové metódy prenosu génov patrí:

- a. nahá DNA
- b. lipozómy
- c. nanočastice
- d. elektroporácia

42. Riziká génovej terapie zahŕňajú:

- a. imunitnú odpoveď organizmu
- b. náhodnú integráciu do genómu
- c. aktiváciu protoonkogénov
- d. zápalové reakcie

43. CRISPR-Cas9 systém sa nachádza v:

- a. prokaryotoch
- b. vírusoch
- c. baktériách
- d. subcelulárnych organizmoch

44. Po vytvorení dvojvláknového zlomu DNA systémom CRISPR môže bunka využiť:

- a. NHEJ mechanizmus
- b. HDR mechanizmus
- c. LTR mechanizmus
- d. DDR mechanizmus

45. Mechanizmus NHEJ:

- a. je chybový (error-prone)
- b. často vedie k inzerciám alebo deléciám
- c. vyžaduje opravný templát
- d. umožňuje presnú génovú opravu

46. HDR mechanizmus:

- a. umožňuje presnú génovú opravu
- b. vyžaduje homologický templát
- c. je dominantný v G0 fáze bunkového cyklu
- d. vedie k náhodným mutáciám

47. Génová terapia Provenge je využívaná pri:

- a. pernicióznej anémii
- b. karcinóme krčka maternice
- c. karcinóme pľúc
- d. karcinóme prostaty

48. Jednou z hlavných technologických výziev génovej terapie je:

- a. neriadená expresia génu v ľubovoľnom čase
- b. presné zacielenie terapeutického génu do konkrétnych buniek
- c. výlučné použitie mitochondriálnej DNA
- d. úplná eliminácia potreby vektorov

49. Ktoré tvrdenie o vektoroch v génovej terapii je správne?

- a. bakteriálne vektory sú jedinou používanou skupinou
- b. AAV patrí medzi vírusové vektory
- c. lipozómy sú vírusové vektory
- d. nahá DNA sa nedá použiť na prenos génu

50. „Samovražedná génová terapia“ v onkológii znamená:

- a. aktiváciu génu len v zdravých bunkách
- b. použitie génu, ktorý sa aktivuje v prítomnosti špecifického lieku
- c. odstránenie všetkých protoonkogénov z genómu
- d. transplantáciu kostnej drene bez úpravy buniek

51. Ktorý z nasledujúcich prípravkov je uvedený ako génová terapia používaná pri malígnom melanóme?

- a. Provenge
- b. Luxturna
- c. Imlygic
- d. Zynteglo

52. Mitochondriálne poruchy:

- a. zahŕňajú diabetes mellitus 2. typu
- b. sú často letálne a vedú k orgánovým dysfunkciám
- c. zahŕňajú kosáčikovú anémiu
- d. sú spôsobené mutáciami mitochondriálnej DNA

53. Pri CRISPR-Cas9 je „guide RNA“ dôležitá preto, lebo:

- a. opravuje dvojvláknový zlom DNA
- b. navádza Cas9 na konkrétnu cieľovú sekvenciu DNA
- c. slúži ako PAM sekvencia
- d. je to enzým, ktorý štiepi DNA

54. Počas epigeneticky zameranej CRISPR technológie sa dosahuje najmä:

- a. trvalé zmenenie sekvencie DNA
- b. regulácia aktivity génov bez priameho štiepenia DNA
- c. náhodná integrácia transgénu do genómu
- d. degradácia mitochondriálnej DNA

55. Ktoré tvrdenie o rozdiel medzi *ex vivo* a *in vivo* génovou terapiou je správne?

- a. *ex vivo* znamená úpravu buniek a priamu aplikáciu do tela pacienta
- b. *in vivo* znamená priamu aplikáciu genetického materiálu do tela pacienta
- c. *ex vivo* umožňuje kontrolu, selekciu a množenie upravených buniek
- d. *in vivo* nie je možné podať genetický materiál priamo do tela pacienta

Klíč k modelovým otázkám

1. NSNN	20. NNSN	39. SSSN
2. NNSN	21. NNSN	40. SSSN
3. NNSN	22. SNNN	41. SSSS
4. NSNN	23. NSNN	42. SSSS
5. NNSN	24. NNSN	43. SNSN
6. NNSN	25. NSNN	44. SSNN
7. NNNS	26. NSNS	45. SSNN
8. SNNN	27. NSNN	46. SSNN
9. NNSN	28. NSNN	47. NNNS
10. NSNN	29. NSNN	48. NSNN
11. NNSN	30. SSSN	49. NSNN
12. NNSN	31. SSSN	50. NSNN
13. NSNN	32. SSSS	51. NNSN
14. NSNN	33. SSSS	52. NSNS
15. NNSN	34. SSSN	53. NSNN
16. NSNN	35. SSSN	54. NSNN
17. NNSN	36. SSSS	55. NSSN
18. NSNN	37. SSNN	
19. NSNN	38. SSSN	

12. Teratológia, teratogenéza.

Teratológia je interdisciplinárny vedný odbor, ktorý **skúma vrodené vývojové chyby**, ich príčiny a mechanizmy vzniku. Názov vznikol v 18. storočí a je odvodený od gréckeho „teraton“ – netvor. V klinickom zmysle je vrodená vývojová chyba (VVCh) postnatálne zistená odchýlka vnútromaternicového vývoja, ktorá **presahuje normálne rozmedzie fenotypovej variability** danej štruktúry alebo jej funkcie. Variabilita je ovplyvňovaná epigenetickými faktormi, ktoré pôsobia v náhodne kolísajúcom množstve a intenzite, preto aj hranica medzi „extrémom variability“ a „chybou“ závisí od toho, čo je v danej praxi a populácii považované za VVCh. V našej populácii sa VVCh diagnostikujú približne u 2 % novorodencov, pričom tento údaj ovplyvňuje spôsob hlásenia, používané definície a aj regionálne rozdiely vo frekvencii i v zastúpení postihnutia jednotlivých orgánových sústav.

Z hľadiska „smeru“ zmeny rozoznávame mínus formy, kde **chýba časť alebo celá štruktúra**, a plus formy, kde je **prítomná nadpočetnosť alebo nadbytok** (napríklad nadpočetné prsty). V klinickej praxi sa stretávame s rôznorodým pomenovaním: **malformácie, anomálie, odchýlky vývoja, znetvorenia** a podobne, preto je užitočné pracovať aj s terminológiou, ktorá rozlišuje mechanizmus poruchy vývoja. **Malformácia** je hrubá štruktúrna abnormalita spôsobená chybným vývinom (teda „chyba programu“ tvorby štruktúry). **Deformácia** je zmena tvaru alebo pozície predtým normálne vytvorenej časti, typicky pôsobením mechanických podmienok (napríklad tlak, málo priestoru). **Disrupcia** (narušenie) znamená rozpad alebo poškodenie predtým normálneho tkaniva, čiže štruktúra sa vytvorila správne, ale následne došlo k jej zničeniu alebo prerušeniu. **Dysplázia** je abnormálna organizácia tkanív (porucha „architektúry“ tkaniva).

Popri tom sa používajú aj pojmy ako **agenéza** (nevyvinutie orgánu, jeho časti alebo tkaniva) a **hypoplázia** (nedostatočný vývoj, zmenšený objem/počet buniek). Osobitnú kapitolu tvoria závažné **poruchy intrauterinného vývoja** vedúce k samovoľnému potratu alebo k narodeniu mŕtveho plodu. Tie sa často označujú všeobecne ako vývojové chyby, keďže nedôjde k pôrodu. **Príčiny porúch intrauterinného vývoja** možno prakticky rozdeliť na **geneticky podmienené** a **negenetické (teratogenézu)**, pričom v realite sa tieto príčiny často kombinujú. Geneticky podmienené ochorenia a syndrómy, zdedené alebo vzniknuté mutáciou de novo, sa odhadom podieľajú približne na štvrtine vzniku VVCh.

Druhú veľkú skupinu tvorí **teratogenéza**, teda pôsobenie faktorov na bunky a ich vzťahy v pôvodne normálnom zárodku. Sem patria situácie, keď **mutagén** zasiahne niektoré bunky zárodku, keď dôjde k ovplyvneniu expresie génov v bunkách, alebo keď faktor negatívne ovplyvní medzibunkovú komunikáciu a reguláciu vývoja. Do tejto skupiny sa zaraďujú napríklad nedostatok energetických zdrojov, inhibícia syntézy alebo funkcie enzýmov, poruchy osmotickej rovnováhy, porušenie integrity membrán, poruchy komunikácie buniek (fyzickej aj parakrinnnej), ale aj mechanické útlakové poškodenia ako amniotické pruhy.

Ďalšou časťou sú **príčiny zo strany matky** (napríklad niektoré endokrinné ochorenia alebo vrodené chyby matrice) a **infekčné ochorenia počas gravidity**, najmä primoinfekcie niektorými agens (napríklad vírus rubeoly alebo prvok *Toxoplasma gondii*). Napriek tomu, že ide o medicínsky veľmi významné faktory, zistiteľné vonkajšie príčiny (zo strany matky, infekcie, chemické látky a podobne) tvoria menšiu časť etiológie a pri veľkom podiele VVCh zostáva príčina v praxi nerozpoznaná.

Teratogén je faktor z vonkajšieho (extraembryonálneho) prostredia, ktorý po prechode transportným kanálom spôsobí nežiadúce ovplyvnenie ontogenézy *in utero* s následným vznikom VVCh. **Účinok teratogénu** závisí od viacerých parametrov, z ktorých najdôležitejšie sú **čas expozície** počas vývoja, **vnímavosť** zárodka, **dávka** a **dĺžka expozície**, **mechanizmus účinku** a **transportný kanál**. Čas je kľúčový preto, že „mladší“ zárodok reaguje spravidla závažnejšie. V úplne ranom období sa často opisuje princíp „všetko alebo nič“, kde expozícia môže viesť buď k zániku zárodka alebo k tomu, že sa zárodok ďalej vyvíja bez zjavnej chyby.

V období organogenézy je naopak riziko malformácií najvyššie, pretože sa tvoria základné orgánové štruktúry. Vnímavosť zárodka je daná genetickou výbavou a vnútroduhovou aj medzidruhovou variabilitou, preto rovnaký faktor nemusí spôsobiť rovnaký efekt u všetkých jedincov. Dávka a dĺžka expozície ovplyvňujú pravdepodobnosť a rozsah poškodenia, pričom s postupujúcim ontogenetickým vekom relatívny účinok tej istej dávky klesá aj v dôsledku rastu hmotnosti matky a plodu. Mechanizmus účinku zahŕňa aj to, že **kombinácie faktorov** sa môžu navzájom **potencovať alebo inhibovať**. Transportný kanál je cesta, ktorú faktor prekoná až k cieľovým štruktúram v zárodku. Pri chemických a biologických teratogénoch majú rozhodujúci význam metabolizmus a imunitný systém matky, ako aj schopnosť látky prejsť cez placentu.

Teratogény sa tradične delia na **fyzikálne, chemické a biologické**. Fyzikálnymi sú napríklad prenikavé a ionizujúce žiarenie. Chemické teratogény tvoria lieky, xenobiotiká, toxické látky a mutagény. Biologické teratogény zahŕňajú vírusy, baktérie a protozoá. V klinickej teratológii je praktické uvádzať aj typické príklady a typické chyby, ktoré sa s nimi spájajú. Klasickým príkladom liekového teratogénu je talidomid, ktorý môže spôsobiť abnormálny vývin alebo chýbanie končatín a aj systémové abnormality. Kyselina valproová (antiepileptikum) sa spája najmä s kraniofaciálnymi malformáciami, defektmi nervovej rúry (NTD) a môžu sa uvádzať aj ďalšie vrodené chyby vrátane niektorých defektov srdca a skeletu. Fenytoín sa spája s obrazom tzv. fetálneho hydantoínového syndrómu, kde sa opisujú poruchy rastu a viacero kraniofaciálnych a končatinových znakov. Pri trimetadióne sa opisuje vývinové zaostávanie a typické dysmorfické znaky vrátane rázštepú pery a/alebo podnebia. Z biologických teratogénov je toxoplazmóza spájaná napríklad s hydrocefalom, intrakraniálnymi kalcifikáciami a chorioretinitídou a môže viesť aj k ťažkým následkom vrátane straty sluchu či zraku alebo k potratu. Pri kongenitálnej rubeole sa uvádzajú typicky chyby srdca, katarakta a poruchy sluchu, často s rastovou retardáciou. Takéto príklady majú najväčší význam vtedy, keď sú viazané na konkrétne obdobie gravidity, pretože riziko konkrétnej chyby je úzko previazané s kritickými periódami vývoja.

Na pochopenie, prečo sa v jednom prípade objaví súbor chýb a inokedy len izolovaná chyba, používa sa koncept, že v zárodku prebiehajú **elementárne morfológické procesy**, ktoré sú v rôznych obdobiach a v rôznych tkanivách rôzne aktívne. Čím sú tieto procesy aktívnejšie, tým je tkanivo citlivejšie na zásah teratogénom. Obdobia, v ktorých sú jednotlivé orgánové sústavy najviac citlivé na teratogény, sa nazývajú **kritické periódy**. U človeka sa uvádza najmä vysoká citlivosť centrálného nervového systému od 3. do 6. týždňa s tým, že citlivosť môže klesať až do narodenia, kardiovaskulárny systém je citlivý približne od polovice 3. do 6. týždňa a citlivosť klesá do polovice 8. týždňa, pera a podnebie sú kritické približne medzi 6. a 12. týždňom a končatiny medzi polovicou 4. a 7. týždňa. Z praktického hľadiska je názorné myslieť na jednoduchú časovú os: veľmi skoré obdobie po oplodnení je rizikové najmä z hľadiska zániku zárodka (alebo bezchybného pokračovania), obdobie organogenézy je najrizikovejšie pre vznik malformácií a neskoršie fetálne obdobie sa viac spája s poruchami rastu, funkčnými následkami a s deformáciami, ak pôsobia mechanické alebo systémové vplyvy.

Rizikové obdobia podľa orgánových systémov.

Obdobie (orientačne)	Typické pravidlo/riziko	Najcitlivejšie orgány/sústavy (príklady „okien“)
Od oplodnenia po začiatok organogenézy	princíp „všetko alebo nič“ (buď zánik alebo bez zjavných následkov)	
Organogenéza	najvyššie riziko veľkých štruktúrnych malformácií (kritická perióda)	CNS: 3.–6. týždeň
		KVS: polovica 3.–6. týždňa
		Pera a podnebie: 6.–12. týždeň
		Končatiny: polovica 4.–7. týždeň
Neskoršie fetálne obdobie	skôr riziko porúch rastu a funkčnej nedostatočnosti	CNS zostáva citlivé dlhšie (až do narodenia)

Základné postuláty teratológie zdôrazňujú, že vnímavosť závisí od genotypu zárodka a od spôsobu interakcie s faktorom prostredia, že vnímavosť sa mení podľa štádia vývinu a času expozície (kritické periódy), že teratogén pôsobí konkrétnym mechanizmom na bunky a tkanivá a tým navodzuje abnormálnu embryogenézu, že cesta škodlivého faktora k zárodku závisí od povahy agens a že manifestácia poruchy vývinu rastie s dávkou. Finálny obraz porušeného vývinu sa môže prejaviť smrťou, malformáciou, retardáciou rastu alebo funkčnou nedostatočnosťou, pričom rovnaký faktor môže v závislosti od času a dávky viesť k rôznym výsledkom.

Pre medicínu a prevenciu je kľúčové, **ako teratogény identifikovať** a ako **overovať ich riziko**. **Teratoepidemiológia** sleduje výskyt VVCh v populácii a vyhľadáva možné súvislosti s expozíciami, liekmi, infekciami alebo inými faktormi. **Experimentálna teratológia** overuje teratogénny potenciál faktorov v pokusoch, od skriningových testov až po komplexné reprodukčné štúdie. Pri identifikácii teratogénov u človeka existujú praktické paradoxy: ľudský zárodok, gravidná žena a feto-placentárna jednotka sú do veľkej miery unikátne, takže neexistuje úplne adekvátny nehumánny model s dokonalým prenosom výsledkov. Zároveň je spoločenská potreba testovania nových látok, najmä liečiv, veľmi vysoká. Preto sa v praxi často postupuje kompromisne: posudzuje sa schopnosť látky prejsť cez placentu (tento údaj má veľkú prioritu) a paralelne sa hodnotí teratogénny potenciál na modeloch. Ak je prechod cez placentu preukázaný a zároveň modely naznačujú teratogénny účinok, látka sa nesmie podávať gravidným ženám.

Modely v experimentálnej teratológii zahŕňajú *in vivo* aj *in vitro* prístupy. *In vivo* sa používajú rôzne organizmy od jednoduchších subvertebrátov až po vertebráty. Z praktického hľadiska sa za najvhodnejšie považujú laboratórne zvieratá, pretože poskytujú kompletný systém matka – placenta – zárodok/plod. *In vitro* prístupy zahŕňajú kultivované bunky na štúdium mechanizmov účinku, kultivované časti embryí alebo kultivované celé predimplantačné embryá v skriningových testoch. Organizácia testov **embryotoxicity** a **teratogenicity** sa opiera o výber vhodného modelu, presné určenie začiatku gravidity a embryogenézy, spôsob aplikácie látky zodpovedajúci očakávanej expozícii u ľudí, dávkovanie s viacerými skupinami (typicky minimálne tri dávky a kontrola), plán aplikácie v čase a ukončenie experimentu v štandarde danej metodiky. Následne sa sledujú parametre ako hmotnosť a správanie samíc, počet žltých teliesok, implantácií, resorpcií, počet živých a mŕtvych plodov, hmotnosť plodov a výskyt viscerálnych a skeletových malformácií, ktoré sa štatisticky vyhodnocujú. Zmyslom je odlíšiť nešpecifickú toxicitu, ktorá môže maskovať špecifické vývinové účinky, od skutočnej teratogenity.

Teratológia je preto súčasne teoretický aj veľmi praktický odbor: vysvetľuje, prečo je určitá fáza vývoja zraniteľná, ako môžu rôzne typy faktorov narušiť reguláciu embryogenézy a ako tieto poznatky previesť do prevencie. V **klinickej praxi** sa jej princípy uplatňujú pri hodnotení rizika expozícií počas gravidity, pri prenatálnom poradenstve, pri interpretácii kombinácií vrodených chýb a pri rozhodovaní o tom, ktoré faktory sú pravdepodobnou príčinou a ktoré skôr zvyšujú vnímavosť alebo pôsobia ako kofaktory.

Príklady teratogénov.

Teratogén (príklady)	Typické následky / chyby (príklady)
Isotretinoín (13-cis-retínová kyselina)	kraniofaciálne abnormality, defekty neurálnej trubice (NTD), kardiovaskulárne defekty
Lítiumkarbonát	rôzne malformácie srdca a veľkých ciev
Metotrexát	mnohopočetné malformácie, najmä skelet, tvár, lebka, končatiny, chrbtica
Fenytoín	„fetálny hydantoinový syndróm“: IUGR, mikrocefália, mentálna retardácia, typické dysmorfie tváre, hypoplázia falangov
Talidomid	abnormálny vývin alebo chýbanie končatín, systémové abnormality
Trimetadión	zaostávanie vývinu, typické dysmorfie (napr. obočie do „V“), nízko sediace ušnice, rázštep pery/podnebia
Kyselina valproová	kraniofaciálne malformácie, NTD (často aj hydrocefalus), defekty srdca a skeletu
Alkohol	CNS a kostrové defekty, fetálny alkoholový syndróm
Fajčenie	potrat, mŕtvonarodenie, abrupcia placenty, nízka pôrodná hmotnosť, (uvádzané aj) deformity končatín, polycystické obličky, rázštep pery a podnebia
Marihuana	srdcové malformácie, malformácie CNS, očné, gastrointestinálne, genitourinárne, muskuloskeletálne malformácie; nižšia pôrodná hmotnosť a predčasný pôrod



Modelové otázky

1. Teratológia je vedný odbor, ktorý:

- a. skúma vrodené vývojové chyby, ich príčiny a mechanizmy vzniku
- b. sa zaoberá výlučne dedičnosťou monogénových ochorení
- c. skúma len popôrodné poruchy rastu
- d. rieši iba infekčné ochorenia novorodencov

2. Pojem „teraton“ (pôvod názvu teratológie) znamená:

- a. plod
- b. netvor
- c. gén
- d. placenta

3. V klinickom zmysle je VVCh:

- a. odchýlka vývoja zistená prenatálne ultrazvukom
- b. postnatálne zistená odchýlka vnútromaternicového vývoja presahujúca normálnu variabilitu
- c. odchýlka vývoja vzniknutá po narodení
- d. výlučne geneticky podmienená porucha

4. Hranica medzi „extrémom variability“ a „chybou“ závisí najmä od:

- a. toho, čo sa v praxi a populácii považuje za VVCh
- b. iba od genotypu matky
- c. iba od pohlavia plodu
- d. výhradne od veľkosti placenty

5. Geneticky podmienené ochorenia a syndrómy sa na vzniku VVCh podieľajú približne:

- a. 90 %
- b. 50 %
- c. 25 %
- d. 5 %

6. Teratogenéza je najvýstižnejšie:

- a. poškodenie normálneho zárodka pôsobením faktorov prostredia
- b. vznik VVCh výlučne mutáciou de novo
- c. vývojová chyba spôsobená iba chromozómovou aberáciou
- d. genetická predispozícia tvorená minoritnými génmi

7. Ktoré tvrdenia o mínus a plus formách sú správne?

- a. mínus formy: chýba časť alebo celá štruktúra
- b. plus formy: nadpočetnosť alebo nadbytok štruktúry
- c. plus formy znamenajú vždy disrupciu
- d. mínus formy sú vždy deformácie

8. Malformácia je:

- a. zmena tvaru normálne vytvorenej časti vplyvom tlaku
- b. hrubá štruktúrna abnormalita spôsobená chybným vývinovým „programom“
- c. rozpad normálneho tkaniva po jeho správnom vytvorení
- d. abnormálna organizácia tkaniva bez štruktúrnej chyby

9. Deformácia je typický dôsledok:

- a. chyby programu tvorby orgánu
- b. mechanických podmienok (tlak, málo priestoru)
- c. rozpadnutia už vytvoreného tkaniva toxínom
- d. chromozómovej aneuploidie

10. Disrupcia znamená:

- a. nedostatočný vývoj orgánu od začiatku
- b. rozpad/poškodenie predtým normálne vytvoreného tkaniva
- c. abnormálnu architektúru tkaniva
- d. nadpočetnosť štruktúr

11. Dysplázia je:

- a. porucha „architektúry“ tkaniva, abnormálna organizácia
- b. vždy dôsledok mechanického tlaku
- c. synonymum agenézy
- d. výlučne porucha migrácie buniek v neurálnej lište

12. Agenéza znamená:

- a. nadmerný rast orgánu
- b. nevyvinutie orgánu alebo jeho časti
- c. poškodenie už vytvoreného tkaniva
- d. posun orgánu do inej polohy

13. Hypoplázia znamená:

- a. chýbanie celej štruktúry
- b. nedostatočný vývoj so zmenšeným objemom/počtom buniek
- c. nadpočetnosť prstov
- d. porucha usporiadania tkaniva bez zmeny objemu

14. Závažné poruchy intrauterinného vývoja môžu viesť:

- a. k samovoľnému potratu
- b. k narodeniu mŕtveho plodu
- c. vždy k plne kompenzovateľným chybám po pôrode
- d. výlučne k izolovaným deformáciám

15. Medzi mechanizmy teratogenézy patrí:

- a. inhibícia syntézy alebo funkcie enzýmov
- b. poruchy osmotickej rovnováhy
- c. porušenie integrity membrán
- d. zvýšenie rekombinačnej frekvencie v meióze

16. Medzi narušenia bunkovej komunikácie patria:

- a. porucha fyzickej komunikácie buniek
- b. porucha parakrinnnej komunikácie
- c. zvýšená expresia všetkých génov bez výnimky
- d. výlučne mechanické deformácie bez molekulového podkladu

17. K príčinám VVCh zo strany matky môže patriť:

- a. niektoré endokrinné ochorenia matky
- b. vrodené chyby maternice
- c. chronické ochorenia otca ako hlavná priama príčina VVCh
- d. iba zmeny krvného tlaku v 3. trimestri

18. Medzi infekčné agens spomenuté patria:

- a. vírus rubeoly
- b. Toxoplasma gondii
- c. vírus chrípky ako typický teratogén
- d. Plasmodium falciparum ako typický teratogén

19. Ktoré tvrdenie je správne?

- a. vonkajšie zistiteľné príčiny tvoria veľkú väčšinu etiológie VVCh
- b. pri veľkom podiele VVCh zostáva príčina v praxi nerozpoznaná
- c. všetky VVCh sú vysvetliteľné jedným teratogénom
- d. infekcie počas gravidity nemajú význam

20. Transportný kanál teratogénu je:

- a. súhrn genetických predispozícií plodu
- b. cesta, ktorú faktor prekoná až k cieľovým štruktúram zárodku
- c. len prietok krvi v pupočníku
- d. výlučne metabolizmus plodu bez vplyvu matky

21. Pri chemických/biologických teratogénoch je pre transport rozhodujúce:

- a. metabolizmus a imunitný systém matky
- b. schopnosť látky prejsť cez placentu
- c. len pohlavie plodu
- d. výlučne krvná skupina matky

22. Princíp „všetko alebo nič“ sa typicky uvádza pre obdobie:

- a. organogenézy
- b. úplne rané obdobie po oplodnení
- c. neskoré fetálne obdobie
- d. novorodenecké obdobie

23. V období organogenézy je najvyššie riziko:

- a. funkčných porúch bez štruktúrnych zmien
- b. veľkých štruktúrnych malformácií
- c. výlučne deformácií spôsobených tlakom
- d. iba rastovej retardácie bez chýb

24. V neskoršom fetálnom období sa typicky viac spája riziko s:

- a. „novými“ veľkými malformáciami
- b. poruchami rastu a funkčnými následkami
- c. výlučne aneuploídiami
- d. iba plus formami

25. Kritické periódy sú:

- a. obdobia, keď orgánové sústavy najviac citlivo reagujú na teratogény
- b. obdobia bez vplyvu expozície
- c. len obdobie po pôrode
- d. obdobia definované výlučne podľa hmotnosti plodu

26. Ktoré obdobie najväčšej vnímavosti na škodlivinu platí pre CNS?

- a. 1.–2. týždeň
- b. 3.–6. týždeň
- c. 10.–12. týždeň
- d. len 20.–24. týždeň

27. Citlivosť CNS môže klesať:

- a. do polovice 8. týždňa
- b. až do narodenia
- c. len do konca 6. týždňa
- d. iba do polovice 3. týždňa

28. Kritické obdobie embryonálneho vývoja kardiovaskulárneho systému sa uvádza približne:

- a. 6.–12. týždeň
- b. polovica 3.–6. týždňa
- c. polovica 4.–7. týždňa
- d. len po 12. týždni

29. Citlivosť embryonálneho vývoja kardiovaskulárneho systému klesá približne:

- a. do polovice 8. týždňa
- b. do narodenia bez zmeny
- c. do 20. týždňa
- d. až po pôrode

30. Kritické obdobie embryonálneho vývoja pre peru a podniebie sa uvádza:

- a. 3.–6. týždeň
- b. 6.–12. týždeň
- c. polovica 4.–7. týždňa
- d. 12.–20. týždeň

31. Kritické obdobie embryonálneho vývoja pre končatiny sa uvádza:

- a. polovica 4.–7. týždňa
- b. 6.–12. týždeň
- c. 3.–6. týždeň
- d. 1.–2. týždeň

32. Teratogény sa tradične delia na:

- a. fyzikálne
- b. chemické
- c. biologické
- d. genetické (chromozómové)

33. K fyzikálnym teratogénom patrí:

- a. ionizujúce žiarenie
- b. toxoplazmóza
- c. talidomid
- d. lítiumkarbonát

34. Biologické teratogény zahŕňajú:

- a. vírusy
- b. baktérie
- c. protozoá
- d. výlučne lieky

35. Talidomid je spájaný najmä s:

- a. chýbaním alebo abnormálnym vývinom končatín
- b. výlučne kataraktou
- c. systémovými abnormalitami
- d. izolovanou poruchou sluchu bez iných chýb

36. Kyselina valproová sa spája najmä s:

- a. kraniofaciálnymi malformáciami
- b. defektmi nervovej rúry (NTD)
- c. výlučne defektmi obličiek
- d. defektmi srdca alebo skeletu

37. Fenytoín je spájaný s:

- a. „fetálnym hydantoínovým syndrómom“
- b. izolovanou koarktáciou aorty ako typickým jediným znakom
- c. poruchami rastu
- d. kraniofaciálnymi a končatinovými znakmi

38. Trimetadión sa spája s:

- a. vývinovým zaostávaním
- b. typickými dysmorfickými znakmi
- c. rážštepom pery a/alebo podnebia
- d. výlučne defektmi neurálnej trubice bez iných znakov

39. Toxoplazmóza (kongenitálna) sa spája s:

- a. hydrocefalom
- b. intrakraniálnymi kalcifikáciami
- c. chorioretinitídou
- d. izolovanou polydaktýliou ako typickým znakom

40. Kongenitálna rubeola je typicky spájaná s:

- a. chybami srdca
- b. kataraktou
- c. poruchami sluchu
- d. výlučne rázštepmi pery a podnebia

41. Isotretinoín (13-cis-retínová kyselina) je spájaný s:

- a. kraniofaciálnymi abnormalitami
- b. defektmi neurálnej trubice (NTD)
- c. kardiovaskulárnymi defektmi
- d. výlučne poruchou sluchu

42. Lítiumkarbonát je spájaný najmä s:

- a. rôznymi malformáciami srdca a veľkých ciev
- b. fetálnym alkoholovým syndrómom
- c. chorioretinitídou
- d. hypopláziou falangov ako typickým znakom

43. Metotrexát je spájaný najmä s:

- a. mnohopočetnými malformáciami
- b. malformáciami skeletu, tváre, lebky, končatín a chrbtice
- c. výlučne mikrocefáliou bez ďalších chýb
- d. iba poruchami sluchu

44. V experimentálnej teratológii sa po ukončení experimentu sleduje napríklad:

- a. počet žltých teliesok
- b. počet implantácií a resorpcií
- c. výskyt viscerálnych a skeletových malformácií
- d. len pohlavie plodov bez iných parametrov

45. Vrodená vývojová chyba môže predstavíť:

- a. iba abnormálnu štruktúru orgánov
- b. iba abnormálnu funkciu orgánov
- c. abnormálnu štruktúru alebo funkciu orgánov v dôsledku poruchy vnútromaternicového vývoja
- d. abnormálnu štruktúru alebo funkciu orgánov v dôsledku poruchy vývoja po narodení

46. Teratogén je:

- a. extraembryonálny faktor, ktorý nežiaduco ovplyvňuje vnútromaternicový vývoj
- b. abnormálny počet chromozómov v embryu
- c. faktor, ktorý vedie ku vzniku Patauovho syndrómu
- d. genetická predispozícia tvorená génmi malého účinku

47. Vrodené vývojové chyby môžu byť spôsobené:

- a. niektorými chronickými chorobami matky (napr. endokrinné ochorenia)
- b. geneticky podmienenými ochoreniami
- c. infekciou Toxoplasma gondii v prvom trimestri tehotenstva
- d. chronickými ochoreniami otca

48. Vrodené vývojové chyby, kde nejaká časť tela chýba sa označujú ako:

- a. mínus formy
- b. plus formy
- c. hypertrofie
- d. dysplázie

49. V našej populácii sa vrodené vývojové chyby diagnostikujú u približne akej časti novorodencov?

- a. 26%
- b. 1 z 1000
- c. 1 z 10000
- d. 2%

50. Účinok teratogénu závisí od:

- a. obdobia zárodočného vývinu
- b. vnímavosti zárodka
- c. dávky teratogénu
- d. dĺžky expozície

51. Medzi chemické teratogény patria:

- a. niektoré lieky
- b. xenobiotiká
- c. protozoa
- d. ionizujúce žiarenie

52. Na in vivo testovanie v experimentálnej teratológii sa používajú nasledovné modely:

- a. žaby *Xenopus laevis*
- b. kuracie embryá
- c. kultivované bunky
- d. kultivované časti embryí

53. Ku vzniku malformácií - veľkých štrukturálnych vrodených vývojových chýb dochádza v dôsledku pôsobenia teratogénu:

- a. vo fetálnom období
- b. v embryonálnom období
- c. v novorodeneckom období
- d. všetky odpovede sú správne

54. Teratoepidemiológia sa venuje

- a. sledovaniu výskytu vrodených vývojových chýb a vyhľadávaniu potenciálnych teratogénov
- b. konzultácii rodín s výskytom vrodenej vývojovej chyby
- c. testovaniu teratogénov na zvieracích modeloch
- d. testovaniu teratogénov na kultivovaných bunkách

55. Účinok teratogénu závisí od:

- a. transportného kanálu
- b. najmä molekulovej hmotnosti
- c. vnímavosti zárodka
- d. obdobia zárodočného vývinu

56. Medzi modely používané na testovanie v experimentálnej teratológii patrí napríklad:

- a. kultivované časti plodu
- b. FETAX
- c. kultivované časti embryí
- d. CHEST

57. Čo je teratogén?

- a. je faktor z extraembryonálneho prostredia, ktorý spôsobuje nežiadúce ovplyvnenie ontogenézy in utero s následným vznikom VVCh
- b. je faktor z intraembryonálneho prostredia, ktorý spôsobuje nežiadúce ovplyvnenie ontogenézy in utero s následným vznikom VVCh
- c. napríklad kyselina valproová
- d. gén, ktorého mutácia spôsobí VVCh

58. Obdobia, v ktorých sú jednotlivé orgánové sústavy najviac citlivé na pôsobenie teratogénov sú u človeka:

- a. obdobie vývinu CNS
- b. obdobie vývinu genitálií
- c. obdobie vývinu kardiovaskulárneho systému
- d. obdobie vývinu pery a podnebia

59. Aké sú typy teratogénov?

- a. biologické
- b. mutagénne
- c. chemické
- d. fyzikálne

60. Medzi základné postuláty teratológie patrí:

- a. vnímavosť k teratogenéze závisí od genotypu zárodka a od spôsobu, akým dochádza k jeho interakcii s faktorom z vonkajšieho prostredia
- b. vnímavosť na teratogénne agens varíruje v závislosti od obdobia vývinu zárodka a od času expozície (tzv. kritické periódy)
- c. teratogén pôsobí určitým mechanizmom na bunky a tkanivá zárodka a podmieňuje abnormálnu embryogenézu (teratogenézu)
- d. cesta škodlivých exogénnych faktorov k vyvíjajúcim sa štruktúram závisí od povahy faktorov (agens)

Klíč k modelovým otázkám

1. SNNN	21. SSNN	41. SSSN
2. NSNN	22. NSNN	42. SNNN
3. NSNN	23. NSNN	43. SSNN
4. SNNN	24. NSNN	44. SSSN
5. NNSN	25. SNNN	45. NNSN
6. SNNN	26. NSNN	46. SNNN
7. SSNN	27. NSNN	47. SSSN
8. NSNN	28. NSNN	48. SNNN
9. NSNN	29. SNNN	49. NNNS
10. NSNN	30. NSNN	50. SSSS
11. SNNN	31. SNNN	51. SSNN
12. NSNN	32. SSSN	52. SSNN
13. NSNN	33. SNNN	53. NSNN
14. SSNN	34. SSSN	54. SNNN
15. SSSN	35. SNSN	55. SNSS
16. SSNN	36. SSNS	56. NSSS
17. SSNN	37. SNSS	57. SNSN
18. SSNN	38. SSSN	58. SNSS
19. NSNN	39. SSSN	59. SNSS
20. NSNN	40. SSSN	60. SSSS

13. Epigenetika, alternatívne použitie genetickej informácie, mechanizmy diferenciácie.

Epigenetika predstavuje oblasť molekulárnej biológie, ktorá sa zaoberá reguláciou génovej expresie **bez zmeny samotnej nukleotidovej sekvencie** DNA. Zatiaľ čo genetická informácia je uložená v poradí báz v DNA, epigenetické mechanizmy určujú, ktoré gény budú v danej bunke aktívne, v akom čase a v akej miere. Tieto mechanizmy fungujú ako nadstavba genetického kódu a umožňujú, aby bunky s identickou DNA nadobúdali rozdielne funkcie a fenotypy. Práve epigenetická regulácia vysvetľuje, prečo sa z jednej zygoty vyvinú morfológicky a funkčne odlišné bunkové typy, ako sú neuróny, svalové bunky či epitelové bunky.

Základným substrátom epigenetickej regulácie je chromatín, komplex DNA a histónových proteínov, ktorý zabezpečuje extrémne efektívne zabalenie genetickej informácie do jadra bunky. Ľudská bunka obsahuje približne dva metre DNA, ktoré musia byť usporiadané v jadre s priemerom len niekoľko mikrometrov. DNA je preto navinutá okolo **histónového oktaméru**, čím vzniká **nukleozóm**, základná stavebná jednotka chromatínu. **Históny** majú **pozitívny náboj**, ktorý umožňuje **elektrostatickú interakciu** s negatívne nabitou DNA. Spôsob, akým je chromatín usporiadaný, zásadne ovplyvňuje prístupnosť génov pre transkripčný aparát. Menej kondenzovaný euchromatín je spojený s aktívnou alebo potenciálne aktívnou génovou expresiou, zatiaľ čo silne kondenzovaný heterochromatín je typicky transkripčne neaktívny.

Jedným z najvýznamnejších mechanizmov je **metylácia DNA**. Táto modifikácia spočíva v kovalentnom naviazaní metylovej skupiny na **cytozín**, najčastejšie v kontexte **CpG** ostrovčekov. Metylácia DNA je **katalyzovaná DNA metyltransferázami**, pričom enzýmy **DNMT3A a DNMT3B** zabezpečujú **de novo metyláciu** počas vývoja, zatiaľ čo **DNMT1** udržiava existujúce metylačné vzory počas **replikácie DNA**. Metylácia **promótorových** oblastí génov je vo väčšine prípadov spojená s **potlačením transkripcie**, pretože bráni väzbe transkripčných faktorov alebo zhromažďuje represívne proteínové komplexy. Týmto spôsobom funguje metylácia DNA ako stabilný, no zároveň dynamicky regulovateľný mechanizmus kontroly génovej expresie. V epigenetike je potrebné striktne rozlišovať medzi metyláciou DNA, ktorá sa týka cytozínov v CpG ostrovčekoch a je spravidla spojená s represívnou reguláciou génov, a **metyláciou histónových aminokyselín**, ktorej funkčný význam je kontextovo závislý a môže viesť k **aktivácii aj represii transkripcie**. Napríklad metylácia histónov **H3K4 a H3K36** je vo všeobecnosti asociovaná s **aktívnou génovou expresiou**, zatiaľ čo metylácia **H3K9** je typicky spojená s **represívnym chromatínom**, pričom výsledný efekt závisí od **stupňa metylácie a bunkového kontextu**.

Popri metylácii DNA zohrávajú kľúčovú úlohu aj **posttranslačné modifikácie histónov**. Histónové proteíny majú aminoterminálne „chvosty“, ktoré môžu byť chemicky modifikované **acetyláciou, metyláciou, fosforyláciou alebo ubiquitináciou**. **Acetylácia** histónov je zvyčajne spojená s **aktiváciou** génovej expresie, keďže znižuje pozitívny náboj histónov, čím oslabuje ich interakciu s DNA a vedie k uvoľneniu chromatínu. Naopak, niektoré formy **metylácie** histónov sú spojené s **represívnym chromatínom**, hoci účinok metylácie závisí od konkrétneho **aminokyselinového zvyšku a stupňa metylácie**. Súbor histónových modifikácií vytvára tzv. **histónový kód**, ktorý je rozpoznávaný špecifickými proteínmi a určuje funkčný stav chromatínu.

Dôležitou súčasťou epigenetickej regulácie sú aj **nekódujúce RNA molekuly**. **MikroRNA** regulujú génovú expresiu najmä **posttranskripčne** prostredníctvom **degradácie mRNA** alebo

inhibície jej translácie. Dlhé nekódujúce RNA môžu pôsobiť priamo na úrovni chromatinu tým, že slúžia ako vodiace molekuly pre epigenetické komplexy. Klasickým príkladom je **lncRNA Xist**, ktorá zohráva kľúčovú úlohu pri **inaktivácii jedného z X chromozómov u samíc** cicavcov. Tento proces zabezpečuje vyrovnanie génovej dávky medzi pohlaviami a je stabilne udržiavaný počas všetkých bunkových delení.

Epigenetika zohráva zásadnú úlohu počas **vývoja jedinca** už od okamihu oplodnenia, keď dochádza k **rozsiahlej reprogramácii genómu**. Po vzniku zygoty je väčšina epigenetických značiek, predovšetkým **metylácia DNA, globálne odstránená**, čo umožňuje **obnovenie totipotencie embryonálnych buniek**. Tento proces prebieha **aktívne v paternálnom genóme a pasívne v maternálnom genóme** počas prvých mitotických delení. Následne, počas **blastocystového štádia**, dochádza k **de novo metylácii DNA** sprostredkovanou enzýmami DNMT3A a DNMT3B, čím sa ustanovujú nové, vývojovo špecifické metylačné vzory. **Výnimku** z tohto globálneho vymazania tvoria **imprintované gény**, ktorých metylačné značky sú zachované a zabezpečujú parentálne špecifickú expresiu génov, ako sú napríklad **IGF2** alebo **H19**.

Počas ďalšieho vývoja epigenetické mechanizmy riadia diferenciáciu buniek prostredníctvom stabilnej regulácie kľúčových transkripčných faktorov. Aktivácia alebo represia génov, ako sú **OCT4, SOX2 a NANOG**, rozhoduje o udržaní **pluripotencie** alebo o vstupe buniek do diferenciačných dráh. V **somatických** bunkách sú tieto gény epigeneticky **umlčané** metyláciou promótorov a represívnymi histónovými značkami, najmä **trimetyláciou lyzínu 27 na históne H3 (H3K27me3)**. Naopak, gény nevyhnutné pre špecifické bunkové línie, napríklad MYOD1 v svalových bunkách alebo PAX6 v neurálnych prekursoroch, sú sprevádzané aktivačnými značkami, ako je H3K4me3 a histónová acetylácia.

Epigenetická regulácia zohráva významnú úlohu aj v **priestorovej a časovej kontrole génovej expresie počas organogenézy**. Homeoboxové (**HOX**) gény, ktoré určujú **anteroposteriornu** os tela, sú regulované prostredníctvom epigenetických mechanizmov zabezpečujúcich ich sekvenčnú aktiváciu. **Polycomb represívne komplexy (PRC1 a PRC2)** udržiavajú **umlčanie HOX génov** v bunkách, kde nemajú byť exprimované, zatiaľ čo ich uvoľnenie vedie k presne definovanej expresii v správnom vývojovom čase a priestore. Poruchy v tejto regulácii môžu viesť k závažným vývojovým abnormalitám.

Význam epigenetiky sa mimoriadne zreteľne prejavuje pri štúdiu **monozygotných dvojčiat**, ktoré majú identickú genetickú výbavu, no napriek tomu často vykazujú rozdiely vo fenotype a zdravotnom stave. Epigenómové analýzy preukázali, že u mladých monozygotných dvojčiat sú profily DNA metylácie a histónových modifikácií takmer identické, zatiaľ čo u starších dvojčiat sa pozoruje výrazná divergencia epigenetických vzorcov. Štúdie založené na metylačných mikročipoch a sekvenovaní CpG ostrovčekov ukázali rozdiely v metylácii génov zapojených do imunitnej odpovede, metabolizmu a bunkového cyklu.

Konkrétne epigenetické rozdiely medzi monozygotnými dvojčatami boli identifikované napríklad v génoch **BRCA1, GSTM1** alebo v lokusoch regulujúcich cytokínové gény, čo môže prispievať k rozdielnemu riziku vzniku rakoviny alebo autoimunitných ochorení. Rozdiely v metylácii promótorov génov zapojených do dopamínergnej signalizácie boli spájané s rozdielnou náchylnosťou na neuropsychiatrické ochorenia. Tieto epigenetické zmeny vznikajú v dôsledku **rozdielnych environmentálnych expozícií**, ako je fajčenie, strava, fyzická aktivita alebo psychosociálny stres, ale aj v dôsledku náhodných epigenetických driftov počas bunkového delenia.

Epigenetické **rozdiely** medzi monozygotnými dvojčatami môžu vzniknúť už počas **embryonálneho** vývoja, napríklad v dôsledku **nerovnomerného rozdelenia epigenetických značiek** pri **skorých mitotických deleniach** alebo rozdielného vystavenia signálnym molekulám v maternici. Tieto rozdiely sa následne akumulujú počas života a vedú k rozdielnej regulácii génovej expresie v jednotlivých tkanivách. Práve štúdium monozygotných dvojčiat poskytuje jedinečný model na rozlíšenie genetických a epigenetických vplyvov a jasne demonštruje, že fenotyp jedinca je výsledkom komplexnej interakcie medzi genómom, epigenómom a prostredím.

Význam epigenetiky je mimoriadne výrazný **v kontexte ľudských ochorení**. Abnormálne metylačné vzory a poruchy histónových modifikácií sú typickým znakom mnohých nádorových ochorení, kde dochádza k umlčaniu tumor supresorových génov alebo k aberantnej aktivácii onkogénov. Epigenetické zmeny sa uplatňujú aj pri neurologických, metabolických a autoimunitných ochoreniach. Keďže epigenetické modifikácie sú potenciálne reverzibilné, stávajú sa atraktívnym cieľom terapeutických zásahov, čo viedlo k vývoju epigenetických liečiv, ako sú inhibítory DNA metyltransferáz alebo histónových deacetyláz.



Modelové otázky

1. Epigenetika sa zaoberá najmä:

- a. zmenami nukleotidovej sekvencie DNA
- b. reguláciou génovej expresie bez zmeny DNA sekvencie
- c. mutáciami vznikajúcimi počas replikácie
- d. mechanizmami ovplyvňujúcimi aktivitu génov

2. Epigenetické mechanizmy spôsobujú, že bunky s identickou DNA:

- a. mali rovnaký fenotyp
- b. nadobúdali rozdielne funkcie
- c. exprimovali rozdielne súbory génov
- d. stratili genetickú informáciu

3. Základnou stavebnou jednotkou chromatínu je:

- a. chromozóm
- b. históny H1
- c. nukleozóm
- d. CpG ostrovček

4. Nukleozóm je tvorený:

- a. jedným histónom a DNA
- b. histónovým oktamérom a DNA
- c. RNA a histónmi
- d. DNA bez proteínov

5. Pozitívny náboj histónov je dôležitý najmä pre:

- a. replikáciu DNA
- b. elektrostatickú interakciu s DNA
- c. degradáciu chromatínu
- d. inhibíciu transkripcie RNA polymerázou

6. Euchromatín je typicky charakterizovaný:

- a. vysokou kondenzáciou
- b. nízkou transkripčnou aktivitou
- c. vyššou prístupnosťou pre transkripčné faktory
- d. potenciálne aktívnou génovou expresiou

7. Metylácia DNA najčastejšie prebieha na:

- a. adeníne v CpG ostrovčekoch
- b. guaníne v CpG ostrovčekoch
- c. cytozíne v CpG ostrovčekoch
- d. tymíne v CpG ostrovčekoch

8. *De novo* metyláciu DNA zabezpečujú najmä enzýmy:

- a. DNMT1
- b. DNMT3A
- c. DNMT3B
- d. HDAC

9. DNMT1 má hlavnú úlohu v:

- a. odstraňovaní metylových skupín
- b. udržiavaní metylácie počas replikácie
- c. *de novo* metylácii v embryu
- d. acetylácii histónov

10. Metylácia promótorov génov je zvyčajne spojená s:

- a. aktiváciou transkripcie
- b. potlačením transkripcie
- c. blokovaním väzby transkripčných faktorov
- d. so zhromaždením represívnych proteínových komplexov

11. Acetylácia histónov vedie najčastejšie k:

- a. zvýšeniu pozitívneho náboja histónov
- b. uvoľneniu chromatinu
- c. aktivácii génovej expresie
- d. vzniku heterochromatinu

12. Účinok metylácie histónov závisí od:

- a. konkrétneho aminokyselinového zvyšku
- b. stupňa metylácie
- c. typu bunky
- d. žiadne z uvedených

13. Histónový kód predstavuje:

- a. genetický kód pre históny
- b. súbor posttranslačných modifikácií histónov
- c. poradie báz v histónových génoch
- d. mechanizmus rozpoznávania funkčného stavu chromatinu

14. MikroRNA regulujú génovú expresiu najmä:

- a. na úrovni transkripcie
- b. posttranskripčne
- c. degradáciou mRNA
- d. inhibíciou translácie

15. lncRNA Xist sa podieľa na:

- a. aktivácii X chromozómu
- b. inaktivácii jedného X chromozómu
- c. vyrovnaní génovej dávky medzi pohlaviami
- d. regulácii imprintovaných génov

16. Po oplodnení dochádza k:

- a. globálnemu odstráneniu epigenetických značiek
- b. okamžitej stabilizácii metylácie DNA
- c. obnoveniu totipotencie embryonálnych buniek
- d. epigenetickej reprogramácii genómu

17. Globálne vymazanie metylácie DNA po fertilizácii prebieha:

- a. aktívne v paternálnom genóme a pasívne v maternálnom genóme
- b. pasívne v paternálnom aj maternálnom genóme
- c. identickým mechanizmom v oboch genómoch
- d. výlučne počas neskorších mitotických delení embrya

18. Ktoré gény unikajú globálnemu vymazaniu metylácie?

- a. HOX gény
- b. imprintované gény
- c. *IGF2*
- d. *H19*

19. Gény *OCT4*, *SOX2* a *NANOG* sú spojené s:

- a. pluripotenciou
- b. diferenciáciou svalových buniek
- c. embryonálnymi kmeňovými bunkami
- d. epigenetickým umlčaním v somatických bunkách

20. Represívna histónová značka H3K27me3 je typicky spojená s:

- a. aktívnou transkripciou
- b. umlčaním génov
- c. Polycomb represívnymi komplexmi
- d. pluripotentným stavom

21. *MYOD1* a *PAX6* sú príkladom génov:

- a. spojených s pluripotenciou
- b. špecifických pre určité bunkové línie
- c. aktivovaných aktivačnými epigenetickými značkami
- d. umlčaných vo všetkých somatických bunkách

22. HOX gény sú dôležité najmä pre:

- a. reguláciu bunkového cyklu
- b. určenie anteroposteriórnej osi tela
- c. organogénu
- d. priestorovú a časovú reguláciu vývoja

23. Polycomb represívne komplexy (PRC1, PRC2):

- a. udržiavajú umlčanie génov
- b. aktivujú transkripciu HOX génov
- c. zabezpečujú správne časovanie expresie génov
- d. ich porucha vedie k vývojovým abnormalitám

24. U monozygotných dvojčiat sa s vekom pozoruje:

- a. znižovanie genetickej identity
- b. divergencia epigenetických vzorcov
- c. rozdiely v metylácii DNA
- d. rozdiely vo fenotype a chorobnosti

25. Epigenetické rozdiely medzi monozygotnými dvojčatami môžu vzniknúť v dôsledku:

- a. environmentálnych vplyvov
- b. epigenetického driftu počas bunkového delenia
- c. rozdielneho vnútromaternicového prostredia
- d. mutácií v nukleotidovej sekvencii DNA

26. Ktoré aminokyselinové zvyšky histónov môžu byť metylované?

- a. iba serín
- b. iba treonín
- c. lyzín a arginín
- d. cysteín a glycín

27. Ktoré metylácie histónu H3 sú spojené s transkripčnou aktiváciou?

- a. H3K9 a H3K27
- b. H3K4 a H3K36
- c. H3K9 a H3K36
- d. H3K27 a H4K20

28. Ktorý enzým katalyzuje acetyláciu histónov?

- a. HDAC
- b. DNMT
- c. HAT
- d. HMT

29. Aký je hlavný efekt acetylácie histónov na chromatín?

- a. zvýšenie kondenzácie chromatínu
- b. inhibícia transkripcie
- c. zvýšenie rozpletenia chromatínu
- d. vznik heterochromatínu

30. Ktoré z nasledujúcich posttranslačných modifikácií histónov patria medzi dobre charakterizované?

- a. fosforylácia
- b. ubiquitinácia
- c. acetylácia
- d. žiadne z uvedených

31. Epigenetické signály sú považované za dynamické, pretože:

- a. môžu sa meniť v priebehu času v závislosti od vývojového štádia a environmentálnych faktorov
- b. sú potenciálne reverzibilné a reagujú na bunkové signály
- c. sú fixne dané sekvenciou DNA a nemenia sa počas života bunky
- d. môžu byť aktívne udržiavané alebo odstránené špecifickými enzýmami

32. Epigenetické rozdiely medzi monozygotnými (MZ) dvojčatami sa v priebehu života menia tak, že:

- a. v ranom detstve sú epigenetické profily mladších MZ dvojčiat takmer identické
- b. u starších MZ dvojčiat dochádza k výraznej divergencii epigenómu
- c. zmeny sa týkajú globálneho obsahu a genómovej distribúcie 5-metylcytozínu v DNA
- d. zmeny v histónovej acetylácii ovplyvňujú ich profil génovej expresie

33. Počas embryonálneho vývoja zohráva bunkové prostredie kľúčovú úlohu, pretože:

- a. signály z okolitých embryonálnych buniek môžu vyvolať transkripčné zmeny v cieľových bunkách
- b. interakcie medzi bunkami vedú k diferenciácii špecializovaných bunkových typov
- c. bunkové prostredie nemá vplyv na reguláciu génovej expresie počas vývoja
- d. indukčné signály sprostredkujú odpoveď buniek na ich lokálne prostredie

34. Ktoré tvrdenie je správne o diferenciácii kmeňových buniek?

- a. totipotentné bunky sa môžu diferencovať do akéhokoľvek tkaniva, ale nemôžu vytvoriť celý organizmus
- b. pluripotentné bunky sa môžu diferencovať do všetkých buniek a vytvoriť celý organizmus
- c. totipotentné bunky môžu vytvoriť akékoľvek tkanivo aj celý organizmus, zatiaľ čo pluripotentné bunky môžu tvoriť len bunky troch zárodočných listov
- d. unipotentné bunky sa môžu diferencovať do viacerých typov tkanív

35. Čo majú syndrómy Prader-Willi a Angelman spoločné a čím sa líšia?

- a. oba sú spojené s chýbajúcim úsekom na chromozóme 15, ale Prader-Willi vzniká pri strate otcovského génu, Angelman pri strate materského génu
- b. oba spôsobujú obezitu a hyperaktivitu u novorodencov
- c. oba sú spojené s chýbajúcim úsekom na chromozóme 15, ale Prader-Willi vzniká pri strate materského génu, Angelman pri strate otcovského génu
- d. oba majú rovnaké klinické prejavy a genetický pôvod

36. Ktorý syndróm patrí k imprintovaným ochoreniam?

- a. Downov syndróm
- b. Beckwith-Wiedemann syndróm
- c. Wiedelstein syndróm
- d. Duchen-Becker svalová dystrofia

37. Akou molekulárnou metódou sa dá detegovať odlišenie materskej a otcovskej alely génu *SNRPN* pri diagnostike Prader-Willi syndrómu?

- a. klasickou PCR-RFLP
- b. imunohistochemicky
- c. alelovo-špecifickou real-time PCR
- d. metylačne špecifickou PCR-RFLP

38. Ako sa správa paternálny genóm po oplodnení?

- a. je aktívne demetylovaný
- b. zachováva metyláciu bez zmien
- c. demetyluje sa pasívne počas ďalšieho mitotického delenia
- d. demetylujú sa len imprintované gény

39. Počas puberty a tvorby gamét sa metylácia v zárodočných bunkách:

- a. znižuje na minimum a zostáva nízka
- b. obnovuje sa vývojovo špecificky (*de novo* metylácia)
- c. celkovo mizne a nezískava sa späť
- d. je rovnaká ako v embryu

40. Čo je najčastejšou príčinou vzniku BWS (Beckwith-Wiedemann syndróm)?

- a. zmena počtu chromozómov
- b. nukleotidová substitúcia
- c. zmena v metylácii DNA
- d. zmena v metylácii RNA

41. Čo je typickým znakom CpG ostrovčekov v genóme?

- a. sú často lokalizované v promótoroch génov
- b. obsahujú hlavne cytozíny a adeníny
- c. sú oblasti histónov so zvýšenou acetyláciou
- d. sú len v mitochondriálnej DNA

42. Ktorý z nasledovných faktorov nezapríčiňuje epigenetické modifikácie?

- a. strava a životospráva
- b. stres a hormonálne zmeny
- c. priama zmena sekvencie DNA
- d. vystavenie toxínom

43. Ktoré z nasledujúcich môžu viesť k dlhodobým epigenetickým zmenám v človeku?

- a. strava a životný štýl počas tehotenstva
- b. niekoľkohodinový stres dospelého človeka
- c. dlhodobé vystavenie toxínom
- d. krátka fyzická aktivita

44. Imprinting génov znamená:

- a. gén je exprimovaný len z jednej alely podľa rodičovského pôvodu
- b. gén je exprimovaný z oboch alel vždy rovnako
- c. gén mení svoju sekvenciu počas embryonálneho vývoja
- d. imprinting je len dočasná zmena počas dospievania

45. Malé nekódujúce RNA (napr. miRNA) môžu ovplyvniť expresiu génov tým, že:

- a. rozkladajú mRNA alebo blokujú jej prepis
- b. zvyšujú metyláciu CpG ostrovčekov
- c. aktivujú acetyláciu histónov
- d. menia sekvenciu DNA

46. Môže životný štýl matky počas tehotenstva ovplyvniť epigenóm jej vnúčať a?

- a. áno, ak je plod syn, pretože jeho semenníky už obsahujú primárne zárodky budúcich spermií
- b. nie, epigenetické zmeny sa prenášajú iba priamo z rodiča na dieťa
- c. nie, epigenóm ďalšej generácie nie je nijako ovplyvniteľný prostredím alebo životným štýlom
- d. áno, ak je plod dcéra, pretože jej vaječníky už obsahujú primárne oocyty, ktoré sa môžu epigeneticky zmeniť

47. Ktorá z nasledujúcich situácií je príkladom environmentálne indukovanej epigenetickej zmeny?

- a. zvýšený stres matky počas tehotenstva, ktorý ovplyvňuje epigenóm plodu
- b. mutácia v DNA génu *p53*
- c. krátkodobá fyzická aktivita dospelého človeka
- d. zmena pH v tráviacom trakte

48. Aký je rozdiel medzi metyláciou CpG ostrovčekov v DNA a metyláciou aminokyselín v histónových chvostoch?

- a. metylácia CpG ostrovčekov má rovnaký dopad na expresiu génov ako metylácia histónov
- b. metylácia CpG ostrovčekov tlmí expresiu génov
- c. metylácia histónov môže byť aktivovať, alebo reprimovať expresiu génov
- d. metylácia histónov len reprimuje aktivitu génov

49. Ktorý enzým odstraňuje metylovú skupinu z DNA?

- a. HAT
- b. Deubiquitináza
- c. TET
- d. Dicer

50. Ktorý enzým pridáva metylovú skupinu z DNA?

- a. DMTN
- b. DNMT
- c. TET
- d. HAT

Klíč k modelovým otázkám

1. NSNS	18. NSSS	35. SNNN
2. NSSN	19. SNSS	36. NSNN
3. NNSN	20. NSSN	37. NNSS
4. NSNN	21. NSSN	38. SNNN
5. NSNN	22. NSSS	39. NSNN
6. NNSS	23. SNSS	40. NNSN
7. NNSN	24. NSSS	41. SNNN
8. NSSN	25. SSNN	42. NNSN
9. NSNN	26. NNSN	43. SNSN
10. NSSS	27. NSNN	44. SNNN
11. NSSN	28. NNSN	45. SNNN
12. SSSN	29. NNSN	46. NNNS
13. NSNS	30. SSSN	47. SNNN
14. NSSS	31. SSNS	48. NSSN
15. NNSN	32. SSSS	49. NNSN
16. SNSS	33. SSNS	50. NSNN
17. SNNN	34. NNSN	

14. Biologické aspekty regeneratívnej medicíny. Biológia a jej využitie v pokročilých terapiách.

Biologické aspekty regeneratívnej medicíny

Regeneratívna medicína je interdisciplinárny odbor zameraný na obnovu alebo náhradu poškodených tkanív a orgánov. Úzko súvisí s **tkanivovým inžinierstvom**, ktoré kombinuje **bunky**, **biomateriály** (scaffoldy) a **bioaktívne molekuly** s cieľom vytvoriť funkčné **tkanivové náhrady**. Spomínané zložky (bunky, scaffoldy, bioaktívne molekuly) nazývame aj tzv. triádou tkanivového inžinierstva a regeneratívnej medicíny.

Scaffoldy predstavujú trojrozmerné (3D) matrice z **biokompatibilných** a **biodegradovateľných** materiálov, ktoré poskytujú najmä **mechanickú oporu** bunkám. Umožňujú ich prichytenie, proliferáciu, diferenciáciu, a taktiež zabezpečujú transport živín. Ak sa bunky dobre na scaffold adaptujú a je im poskytnuté dobré prostredie, postupom času vedú pokryť celý povrch scaffoldu a vytvoriť v *in vitro* podmienkach tzv. **tkanivový konštrukt**. Aby boli scaffoldy v rámci regeneratívnej medicíny využiteľné, musia spĺňať niekoľko kritérií: **biokompatibilitu**, **kontrolovanú degradáciu** (biodegradácia), vhodné **mechanické vlastnosti** a **poréznu štruktúru** (zabezpečuje difúziu živín a kyslíka, odplavenie metabolitov). Ideálne je, keď mechanicko-fyzikálne, biochemické a biologické vlastnosti scaffoldov napodobňujú kľúčové charakteristiky **extracelulárnej matrice** tkaniva, ktoré má byť prostredníctvom regeneratívnej medicíny reparované. Takto vieme zabezpečiť čo najlepšie prostredie bunkám, ktoré sa na scaffoldy vysievajú.

Extracelulárna matrix predstavuje komplexnú **sieť makromolekúl**, ktorá sa nachádza v medzibunkovom priestore tkanív. Produkujú ju samotné bunky a medzi jej **najdôležitejšie komponenty** patrí kolagén, elastín, glykoproteíny, proteoglykány a glykozaminoglykány. Dôležitosť jej funkcie spočíva v poskytovaní **mechanickej opory** a štruktúrnej **integrity** daného tkaniva. Z biologického hľadiska je nevyhnutná v zmysle ovplyvňovania správania buniek. **Reguluje** ich adhéziu, migráciu, proliferáciu a diferenciáciu. Taktiež slúži ako **rezervoár rastových faktorov**, zúčastňuje sa na hojení a regenerácii tkanív. Na výrobu scaffoldov sa využívajú špeciálne **materiály**, ktoré vo všeobecnosti rozdeľujeme do 5 základných skupín: **syntetické polyméry** (polykaprolaktón, polyvinylalkohol, polyetylénglykol), **prírodné polyméry** (kolagén, kyselina hyalurónová, polysacharidy), **keramika** (oxid hlinitý, trikalciumfosfát), **hybridné materiály** (kombinujú syntetické a prírodné polyméry) a **hydrogély**. Výber konkrétneho materiálu závisí od typu regenerovaného tkaniva a klinickej aplikácie, pričom sa zohľadňujú najmä mechanické vlastnosti, biokompatibilita, rýchlosť degradácie a schopnosť podporovať bunkovú adhéziu a diferenciáciu. Napríklad, scaffoldy na báze keramiky sa osvedčili pri regenerácii tvrdých tkanív. Výhodou syntetických materiálov sú ich výborné mechanické vlastnosti a kontrola degradácie, avšak biologické vlastnosti vykazujú horšie výsledky.

Naopak, prírodné polyméry poskytujú dobrú biologickú odpoveď, avšak mechanico-fyzikálne vlastnosti zaostávajú. Práve preto sú v súčasnosti atraktívne scaffoldy na báze **hybridných materiálov**, ktoré spájajú pozitívne vlastnosti oboch polymérnych skupín. Hydrogély definujeme ako **trojrozmerné polymérne siete** schopné viazať veľké množstvo vody. Vedú poskytnúť veľmi dobré podmienky pre bunky a slúžia aj ako kľúčový komponent biotlače. **Biotlač** predstavuje technológiu prípravy scaffoldov, v rámci ktorej sa bunky v hydrogély tlačia do požadovanej 3D štruktúry. Medzi ďalšie technologické postupy radíme **3D tlač**, ktorá tlačí iba samotný scaffold do požadovaného tvaru. Ten sa po vytlačení následne kolonizuje bunkami.

Biotlač a 3D tlač radíme k tzv. **aditívnej výrobe**. K **d'alším** výrobným procesom skafoldom radíme elektrostatické zvlákňovanie (*electrospinning*), spenenie plynom, lyofilizáciu, decelularizáciu natívnych tkanív, a.i.

Bunky predstavujú ďalší kľúčový element regeneratívnej medicíny a tkanivového inžinierstva. Jeden z najdôležitejších elementov, ktorý podmieňuje úspech vyhotovenia tkanivového konštruktu, je schopnosť generovať **dostatočné množstvo** buniek v laboratórnych podmienkach. Taktiež je nevyhnutné, aby si bunky zachovávali svoj **fenotyp** a **biologickú funkčnosť** po implantovaní do živého organizmu. Po *in vivo* aplikácii by mali byť bunky schopné produkovať správne organizovanú extracelulárnu matrix a reagovať na biochemické a fyzikálne stimuly. V regeneratívnej medicíne a tkanivovom inžinierstve sa využívajú **rôzne** typy buniek, ktoré sa **líšia** svojím pôvodom, diferenciálnym potenciálom aj klinickou využiteľnosťou. Základnú skupinu tvoria **kmeňové bunky**, ktoré sú schopné **sebaobnovy** a **diferenciácie** do viacerých bunkových línií.

Podľa **diferenciačného potenciálu** rozlišujeme totipotentné, pluripotentné, multipotentné, oligopotentné a unipotentné bunky. **Totipotentné** bunky (napr. zygota) majú schopnosť vytvoriť **celý organizmus** vrátane extraembryonálnych štruktúr. Ich využitie je však limitované etickými a legislatívnymi otázkami. **Pluripotentné** kmeňové bunky, medzi ktoré patria embryonálne kmeňové bunky a indukované pluripotentné kmeňové bunky (iPSC), sa dokážu diferencovať na bunky **všetkých troch zárodočných listov** (ektoderm, mezoderm, endoderm), a teda prakticky na akýkoľvek bunkový typ tela. iPSC bunky sa získavajú **reprogramovaním** somatických buniek (napr. fibroblastov) späť do pluripotentného stavu, čím sa obchádzajú etické problémy spojené s embryonálnymi bunkami a umožňuje sa autológne použitie. Najčastejšie využívanou skupinou v klinickej praxi sú multipotentné **mezenchýmové kmeňové bunky** (MSC), ktoré sa nachádzajú najmä v kostnej dreni, tukovom tkanive či pupočníkovej krvi. MSC majú schopnosť **diferenciácie** najmä na bunky mezenchýmového pôvodu, ako sú **osteoblasty**, **chondrocyty** a **adipocyty**, a zároveň vykazujú významné imunomodulačné a parakrinné účinky. Práve ich schopnosť ovplyvňovať mikroprostredie prostredníctvom sekrécie rastových faktorov a cytokínov je kľúčová pre podporu regenerácie tkanív. V tkanivovom inžinierstve sa často používajú aj diferencované **somatické bunky** konkrétneho tkaniva, napríklad chondrocyty pri regenerácii chrupavky, keratinocyty pri liečbe popálenín, myoblasty pri regenerácii svalov alebo hepatocyty pri modelovaní pečeneového tkaniva. Výhodou autológnych somatických buniek je **nižšie riziko** imunitnej reakcie.

Špecifickú kategóriu predstavujú aj bunky s **imunologickým** alebo **regeneračným potenciálom**, ako sú napríklad T-lymfocyty geneticky modifikované v rámci pokročilých terapií (ATMP), prípadne bunky upravené génomovou editáciou na zvýšenie ich terapeutického účinku. Celkovo možno povedať, že **výber bunkového zdroja** v regeneratívnej medicíne a tkanivovom inžinierstve závisí od **cieľového tkaniva**, požadovanej funkcie, dostupnosti buniek, imunologických aspektov a bezpečnostného profilu. Najperspektívnejšie sa javia **autológne** kmeňové bunky a iPSC technológia, ktoré umožňujú **personalizovaný** prístup k liečbe a minimalizujú riziko odmietnutia transplantátu.

Bioaktívne molekuly tvoria tretiu, **regulačnú zložku triády** regeneratívnej medicíny a tkanivového inžinierstva. Ide o proteíny alebo peptidy, ktoré sa viažu na špecifické receptory na povrchu buniek a **aktivujú intracelulárne signálne dráhy**. Tým ovplyvňujú proliferáciu, diferenciáciu, migráciu, angiogénu a syntézu extracelulárnej matrix. Medzi najčastejšie využívané rastové faktory patria napríklad **TGF- β** (transformujúci rastový faktor beta), **BMP** (*bone morphogenetic proteins*), **VEGF** (vaskulárny endotelový rastový faktor) či **FGF**

(fibroblastový rastový faktor). Význam biologicky aktívnych molekúl spočíva v tom, že **napodobňujú** prirodzené **regeneračné procesy** prebiehajúce v organizme. Po poškodení tkaniva sa totiž v mieste poranenia uvoľňujú cytokíny a rastové faktory, ktoré riadia zápalovú odpoveď, aktiváciu kmeňových a progenitorových buniek a následnú reparáciu. V tkanivovom inžinierstve sa tieto signály aplikujú **cielené** – buď priamo do scaffoldov, alebo prostredníctvom buniek, ktoré ich produkujú. Bez biologických signálov by bunky nedostali informáciu, akým smerom sa majú diferencovať a akú funkciu majú plniť. Rastové faktory teda **zabezpečujú kontrolu** nad kvalitou a typom novovytvoreného tkaniva. Okrem toho podporujú **vaskularizáciu**, ktorá je kľúčová pre prežitie implantovaného konštruktu. Z uvedených dôvodov bioaktívne molekuly tvoria neoddeliteľnú súčasť triády tkanivového inžinierstva. Predstavujú regulačný prvok, ktorý spája bunky a scaffold do funkčného celku a umožňuje **riadenú, efektívnu a biologicky relevantnú regeneráciu** tkanív.

Biológia a jej využitie v pokročilých terapiách

Biológia zohráva kľúčovú úlohu v rozvoji **moderných** terapeutických prístupov. Hĺbkové pochopenie fyziologických a patologických procesov na bunkovej a molekulovej úrovni umožňuje **identifikovať** príčiny ochorení, **objasniť** mechanizmy ich vzniku a navrhovať **cielené** liečebné stratégie. Štúdium genetickej informácie, regulačných a signálnych dráh, ako aj využívanie bunkových a tkanivových modelov, viedlo k identifikácii diagnostických **biomarkerov** a k vývoju **inovatívnych terapií** pre závažné ochorenia, ako sú onkologické, genetické a autoimunitné choroby. Výsledkom je posun smerom k **personalizovanej medicíne**, ktorá zohľadňuje individuálne biologické charakteristiky pacienta. Medzi tzv. **pokročilé terapie** v súčasnosti radíme: génovú terapiu, bunkovú terapiu, regeneratívnu medicínu a imunoterapiu. V regulačnom zmysle sa však ako *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMPs) označujú najmä lieky génovej terapie, somatickej bunkovej terapie, tkanivovo-inžinierske produkty a kombinované ATMP. Tieto predstavujú **inovatívne** liečebné postupy založené na využití buniek, génov, bioaktívnych molekúl, pokročilých materiálov alebo ich kombinácií s cieľom zlepšenia zdravotného stavu pacienta.

Génová terapia (viac v kapitole 13) je medicínska technológia, ktorej cieľom je dosiahnuť terapeutický efekt prostredníctvom manipulácie génovej expresie alebo zmeny biologických vlastností buniek. Do buniek sa vnášajú, opravujú alebo nahrádzajú gény s cieľom odstrániť príčinu ochorenia na **genetickej úrovni**, nie iba zmierniť jeho symptómy. Základné prístupy génovej terapie zahŕňajú **náhradu** génu (gene replacement), **utíšenie** génu (gene silencing), **pridanie** génu (gene addition) a **úpravu** génu (genome editing). Výsledkom môže byť oprava mutácie, cielená inhibícia génovej expresie alebo naopak zvýšená expresia požadovaného génu. Kľúčovým krokom génovej terapie je doručenie genetickej informácie do cieľovej bunky. Na tento účel sa používajú **vektory**, ktoré môžu byť vírusové alebo nevírusové.

Vírusové vektory (napr. lentivírusy, adenovírusy alebo adeno-asociované vírusy – AAV) sú geneticky upravené tak, aby boli neškodné, no zároveň efektívne prenášali genetický materiál do buniek. Ich výhodou je vysoká účinnosť prenosu génov, nevýhodou môže byť imunogenicitu alebo riziko nežiaducich genetických zmien. **Nevírusové** vektory zahŕňajú napríklad plazmidovú DNA, lipofekciu, elektroporáciu či sonoporáciu. Vyznačujú sa nižšou imunogenicitou a jednoduchšou výrobou, avšak často majú nižšiu účinnosť génovej expresie. Výskum sa preto zameriava na zlepšenie ich cielenia a stability. Z hľadiska **prístupu** rozlišujeme génovú terapiu *in vivo*, pri ktorej sa genetický materiál aplikuje priamo do tela pacienta, a *ex vivo*, kde sa bunky pacienta geneticky upravujú mimo tela a následne sa vracajú

späť. Typickým príkladom *ex vivo* génovej terapie je **CAR-T bunková terapia** používaná pri liečbe niektorých leukémií.

Bunková terapia predstavuje moderný terapeutický prístup založený na podaní živých buniek s cieľom obnoviť, nahradiť alebo modulovať poškodené tkanivá a biologické funkcie organizmu. Na rozdiel od klasickej farmakoterapie, kde účinnou látkou je chemická molekula, pri bunkovej terapii je samotná bunka nositeľom terapeutického účinku. Ide o dynamický biologický systém schopný reagovať na mikroprostredie, produkovať bioaktívne molekuly, komunikovať s okolitými bunkami a podieľať sa na **regenerácii** či **imunomodulácii**. Z klinického hľadiska má bunková terapia význam najmä v oblastiach, kde tradičná liečba nedokáže zabezpečiť obnovu funkčného tkaniva. Uplatňuje sa v hematológii (transplantácia krvotvorných buniek), onkológii (napr. adoptívna bunková imunoterapia), ortopédii a traumatológii (podpora regenerácie chrupavky a kostí), kardiológii (snaha o obnovu myokardu po infarkte), neurológii či pri liečbe chronických rán.

Okrem priamej náhrady buniek je dôležitý aj **parakrinný** efekt – bunky produkujú rastové faktory, cytokíny a extracelulárne vezikuly, ktoré modulujú zápal, podporujú angiogézu a stimulujú endogénne regeneračné mechanizmy. Z pohľadu lekárskej biológie je bunková terapia priamou aplikáciou základných poznatkov o bunkovej štruktúre, funkcii a regulácii.

Vychádza z poznania bunkového cyklu, diferenciácie, signalizačných dráh, interakcií bunka–bunka a bunka–extracelulárna matrix, ako aj z mechanizmov apoptózy a imunitnej odpovede. Úspešnosť terapie závisí od schopnosti buniek **prežiť** po transplantácii, **integrovat'** sa do tkaniva a **reagovať** na lokálne biologické signály. Preto je pochopenie molekulárnych mechanizmov regulujúcich proliferáciu, migráciu a diferenciáciu buniek kľúčové pre bezpečné klinické využitie. Lekárska biológia zároveň poskytuje základ pre hodnotenie rizík bunkovej terapie, ako sú **nežiaduce imunitné reakcie**, **nekontrolovaná proliferácia** či **tumorigenita**.

Dôležitú úlohu zohráva aj znalosť genetickej stability buniek, epigenetických zmien a vplyvu mikroprostredia na bunkový fenotyp. Moderné metódy molekulárnej biológie, cytometrie, zobrazovacích techník a kultivačných systémov umožňujú detailnú charakterizáciu buniek pred ich klinickým použitím. Bunková terapia tak predstavuje premostenie medzi experimentálnou biológiou a klinickou medicínou. Aplikovať je možné **somatické**, ako aj **kmeňové** a **indukované pluripotentné bunky**.

Imunoterapia je liečebný prístup, ktorý cielene moduluje imunitný systém pacienta. Môže mať **aktivačný** alebo **supresívny** charakter a využíva sa najmä v onkológii, pri autoimunitných ochoreniach a imunodeficienciách. Medzi najvýznamnejšie formy aktivačnej imunoterapie patria inhibítory kontrolných bodov (checkpoint inhibitors), monoklonálne protilátky, CAR-T bunková terapia, liečba cytokínmi a terapeutické vakcíny. Tieto terapie umožňujú cielený zásah proti nádorovým bunkám s potenciálne dlhodobým efektom. Naopak, imunosupresívna terapia sa používa pri transplantáciách orgánov a autoimunitných ochoreniach, kde je potrebné potlačiť nadmernú aktivitu imunitného systému. Zahŕňa použitie glukokortikoidov, cytostatík, imunofilínových inhibítorov a biologických liekov.

Pokročilé terapie predstavujú významný posun v modernej medicíne a otvárajú nové možnosti liečby ochorení, ktoré boli donedávna neliečiteľné. Vďaka rýchlemu rozvoju biologických vied, génových a bunkových technológií sa medicína čoraz viac približuje k **individualizovanej** a **cielenej liečbe**, ktorá má potenciál výrazne zlepšiť kvalitu života pacientov.

Tabuľka: Súhrn pokročilých terapií.

Typ terapie	Základný princíp	Hlavné výhody	Riziká a obmedzenia	Klinické využitie
Génová terapia	Úprava alebo ovplyvnenie gébovej expresie s cieľom odstrániť príčinu ochorenia	Kauzálna liečba, dlhodobý efekt, vysoká špecifita	Imunitná odpoveď, off-target efekty, technická náročnosť	Monogénové ochorenia, niektoré nádory, dedičné poruchy
<i>Ex vivo</i> génová terapia (CAR-T)	Genetická úprava buniek mimo tela pacienta a ich spätná aplikácia	Vysoká účinnosť, presné ciele	Cytokínová búrka, vysoké náklady	Leukémie, lymfómy
Bunková terapia	Náhrada alebo podpora funkcie poškodených buniek	Regenerácia tkanív, imuno-modulácia	Krátka životnosť buniek, variabilný efekt	Degeneratívne, zápalové ochorenia
Mezenchymálne kmeňové bunky (MSCs)	Parakrinný, protizápalový a regeneračný účinok	Nízka imunogenita, široké terapeutické pôsobenie	Závislosť od mikroprostredia	Regeneratívna medicína, autoimunitné ochorenia
Indukované pluripotentné bunky (iPSCs)	Reprogramovanie dospelých buniek na pluripotentný stav	Eticky prijateľné, vysoký diferenciálny potenciál	Riziko genetickej nestability	Modelovanie chorôb, personalizovaná medicína
Regeneratívna medicína / tkanivové inžinierstvo	Náhrada alebo obnova tkanív pomocou buniek a biomateriálov	Obnova štruktúry aj funkcie tkanív	Technologická a finančná náročnosť	Koža, chrupavka, močový mechúr
Imunoterapia (aktivačná)	Aktivácia imunitného systému proti chorobe	Cielenosť, dlhodobý účinok	Autoimunita, zápalové reakcie	Onkologické ochorenia
Imunosupresívna terapia	Potlačenie nadmernej imunitnej odpovede	Prevencia rejekcie, kontrola autoimunity	Infekcie, systémové nežiaduce účinky	Transplantácie, autoimunitné choroby



Modelové otázky

1. Regeneratívna medicína je zameraná na:

- a. diagnostiku genetických ochorení
- b. obnovu alebo náhradu poškodených tkanív a orgánov
- c. vývoj antibiotík
- d. potlačenie bolesti

2. Triádu tkanivového inžinierstva tvoria:

- a. bunky, gény, vakcíny
- b. bunky, skafoldy, bioaktívne molekuly
- c. bunky, cytokíny, protilátky
- d. DNA, RNA, proteíny

3. Hlavnou funkciou skafoldu je:

- a. produkcia rastových faktorov
- b. mechanická opora buniek
- c. vyvolanie imunitnej odpovede
- d. poskytnúť vhodný povrch na prichytenie buniek

4. Porézna štruktúra skafoldu zabezpečuje:

- a. vyššiu imunogenicitu
- b. difúziu živín a kyslíka
- c. odplavenie metabolitov
- d. apoptózu

5. Extracelulárnu matrix produkujú:

- a. len fibroblasty
- b. samotné bunky tkaniva
- c. len epitelové bunky
- d. len chondrocyty

6. Medzi hlavné zložky extracelulárnej matrix patrí:

- a. hemoglobín
- b. myozín
- c. kolagén
- d. inzulín

7. Extracelulárna matrix reguluje:

- a. iba mechanickú oporu
- b. adhéziu buniek
- c. migráciu buniek
- d. diferenciáciu buniek

8. Syntetickým polymérom používaným na výrobu skafoldov je:

- a. kolagén
- b. polykaprolaktón
- c. elastín
- d. fibronektín

9. Keramické skafoldy sa využívajú najmä pri regenerácii:

- a. kože
- b. svalov
- c. tvrdých tkanív
- d. kostí

10. Hydrogély sú:

- a. aplikované pri biotlači
- b. 3D polymérne siete
- c. anorganické kryštály
- d. schopné viazať veľké množstvo vody

11. Biotlač patrí medzi:

- a. subtraktívnu výrobu
- b. aditívnu výrobu
- c. fermentačné procesy
- d. elektroforézu

12. *Electrospinning* je:

- a. metóda génovej terapie
- b. metóda výroby skafoldov
- c. imunoterapia
- d. typ bunkovej diferenciácie

13. Totipotentná bunka je schopná:

- a. vytvoriť iba mezoderm
- b. diferencovať sa len na krvné bunky
- c. vytvoriť celý organizmus
- d. proliferovať, diferencovať sa a tvoriť extraembryonálne štruktúry

14. Pluripotentné bunky sa dokážu diferencovať na:

- a. iba jeden typ buniek
- b. bunky všetkých troch zárodočných listov
- c. len mezenchýmové bunky
- d. len epitelové bunky

15. Indukované pluripotentné bunky vznikajú:

- a. v laboratórnych podmienkach
- b. reprogramovaním somatických buniek
- c. mutáciou kmeňových buniek
- d. génovou terapiou

16. Najčastejšie využívané kmeňové bunky v klinickej praxi sú:

- a. totipotentné
- b. embryonálne
- c. mezenchymálne
- d. multipotentné

17. Mezenchymálne kmeňové bunky sa nachádzajú najmä v:

- a. pankrease
- b. kostnej dreni a tukovom tkanive
- c. sietnici
- d. slezine a tenkom čreve

18. Kmeňové bunky majú výrazný:

- a. cytotoxický efekt
- b. imunomodulačný efekt
- c. mutagénny efekt
- d. parakrinný efekt

19. Autológne bunky majú výhodu:

- a. vyššej imunogenicity
- b. nižšieho rizika imunitnej reakcie
- c. že ich donor a prijímateľ je ten istý pacient
- d. kratšej životnosti

20. TGF- β patrí medzi:

- a. enzýmy
- b. rastové faktory
- c. lipidy
- d. bioaktívne molekuly

21. VEGF podporuje:

- a. prerastanie nových ciev do tkaniva
- b. osteogenézu
- c. angiogenézu
- d. inhibíciu proliferácie

22. Bioaktívne molekuly sa viažu na:

- a. DNA jadra
- b. špecifické receptory na povrchu buniek
- c. mitochondrie
- d. ribozómy

23. Pokročilé terapie v medicíne:

- a. umožňujú pacientovi aplikovať terapiu šitú na mieru
- b. vychádzajú aj z poznatkov biológie
- c. líšia sa od klasickej farmakoterapie
- d. radíme k nim regeneratívnu medicínu

24. Génová terapia je zameraná na:

- a. symptomatickú liečbu
- b. manipuláciu génovej expresie
- c. kauzálnu liečbu ochorenia
- d. produkciu kmeňových buniek

25. Gene replacement znamená:

- a. umlčanie génu
- b. náhradu chybného génu funkčným
- c. degradáciu DNA
- d. blokádu translácie

26. Vektory génovej terapie:

- a. musia byť bezpečné pre pacienta
- b. delíme na vírusové a nevírusové
- c. produkované v dobrej čistote a kvalite
- d. nemusia byť ciele

27. Vírusovým vektorom je:

- a. plazmid
- b. lipofekcia
- c. adenovírus
- d. elektroporácia

28. Nevírusové vektory majú:

- a. nižšiu imunogenicitu
- b. nižšiu účinnosť génovej expresie
- c. vyššie riziko integrácie
- d. vyššiu toxicitu

29. CAR-T terapia je príklad:

- a. *in vivo* génovej terapie
- b. *ex vivo* génovej terapie
- c. imunodeficiencie
- d. pasívnej imunizácie

30. Bunková terapia využíva:

- a. molekulárnu liečbu
- b. živé bunky ako terapeutický nástroj
- c. somatické ako aj kmeňové bunky
- d. v určitých prípadoch aj embryonálne kmeňové bunky

31. Parakrinný efekt znamená:

- a. autokrinnú apoptózu
- b. pôsobenie buniek cez sekréciu faktorov na okolité bunky
- c. génovú mutáciu
- d. inhibíciu imunity

32. Bunková terapia sa využíva v:

- a. hematológii
- b. ortopédii
- c. onkológii
- d. súdnom lekárstve

33. Bunky v regeneratívnej medicíne:

- a. aplikujú sa len kmeňové
- b. mali by dobre interagovať so skafoldom
- c. na povrchu skafoldu podliehajú apoptóze
- d. môžu sa aplikovať somatické aj kmeňové embryonálne bunky

34. Imunoterapia môže byť:

- a. iba supresívna
- b. aktivačná alebo supresívna
- c. regeneratívna
- d. len bunková

35. Regeneratívna medicína:

- a. jej základom sú gény, biomateriály a bunky
- b. rastové faktory plnia regulačnú funkciu
- c. interakcia buniek so skafoldom podmieňuje vyhotovenie tkanivového konštruktu
- d. je aplikovateľná len v pediatrii

36. Personalizovaná medicína:

- a. je synonymom ku farmakoterapii
- b. chce pacientom ponúknuť terapiu šitú na mieru
- c. zahŕňa génovú terapiu a regeneratívnu medicínu
- d. je aplikovateľná iba v laboratórnych podmienkach

37. Imunosupresívna terapia sa využíva pri:

- a. liečbe nádoru aktiváciou imunity
- b. transplantáciách orgánov
- c. podpore angiogenézy
- d. diferenciacii MSC

38. Glukokortikoidy patria medzi:

- a. checkpoint inhibítory
- b. imunosupresíva
- c. rastové faktory
- d. lieky potláčajúce aktivitu imunitného systému

39. Personalizovaná medicína zohľadňuje:

- a. vek pacienta
- b. individuálne biologické charakteristiky pacienta
- c. pohlavie
- d. cenu liečby

40. Výhodou indukovaných pluripotentných buniek je:

- a. vysoká imunogenita
- b. etická prijateľnosť
- c. vysoký diferenciačný potenciál
- d. nízka plasticita

41. Mezenchymálne kmeňové bunky sa diferencujú najmä na:

- a. neuróny a bunky sietnice
- b. osteoblasty, chondrocyty, adipocyty
- c. hepatocyty a bunky sleziny
- d. erytrocyty a lymfocyty

42. Skafold by mal byť:

- a. kompatibilný s bunkami
- b. biodegradovateľný
- c. rigidný bez pórov
- d. netoxický

43. Decelularizácia znamená:

- a. genetickú mutáciu
- b. odstránenie buniek z natívneho tkaniva
- c. apoptózu *in vitro*
- d. transláciu RNA

44. Bunky v regeneratívnej medicíne:

- a. aplikácia embryonálnych kmeňových buniek je eticky a legislatívne prísne regulovaná
- b. somatické vykazujú veľký diferenciačný potenciál
- c. somatické po reprogramovaní vykazujú diferenciačný potenciál
- d. kmeňové bunky sú schopné sebaobnovy

45. Výroba skafoldov:

- a. 3D tlač dokáže tlačiť naraz bunky aj materiál
- b. využíva syntetické aj prírodné polyméry
- c. biotlač využíva hydrogély obohatené bunkami
- d. aditívna výroba neumožňuje produkciu skafoldov

46. Regeneratívna medicína obnovuje:

- a. iba štruktúru tkaniva
- b. iba funkciu tkaniva
- c. štruktúru aj funkciu tkaniva
- d. genetickú informáciu

47. Bioaktívne molekuly:

- a. aktivujú intracelulárne signálne dráhy
- b. sú sacharidy
- c. podieľajú sa na hojení rán v *in vivo* prostredí
- d. neregulujú tvorbu nového tkaniva

48. O indukovaných pluripotentných bunkách platí:

- a. dá sa z nich založiť bunková kultúra
- b. jedná sa o špecificky reprogramované somatické bunky
- c. sú multipotentné
- d. predstavujú súčasť personalizovanej medicíny

49. Hydrogél je kľúčový komponent:

- a. farmakoterapie popálenín
- b. biotlače
- c. cytometrie
- d. PCR

50. Pokročilé terapie predstavujú:

- a. klasickú farmakoterapiu
- b. inovatívne biologické liečebné postupy
- c. výlučne chirurgické postupy
- d. iba experimentálnu liečbu bez klinického využitia

Klíč k modelovým otázkám

1. NSNN	17. NSNN	34. NSNN
2. NSNN	18. NSNS	35. NNSN
3. NSNS	19. NSSN	36. NSSN
4. NSSN	20. NSNS	37. NSNN
5. NSNN	21. SNSN	38. NSNS
6. NNSN	22. NSNN	39. SSSN
7. NSSS	23. SSSS	40. NSSN
8. NSNN	24. NSSN	41. NSNN
9. NNSS	25. NSNN	42. SSNS
10. SSNS	26. SSSN	43. NSNN
11. NSNN	27. NNSN	44. SNSS
12. NSNN	28. SSNN	45. NSSN
13. NNSS	29. NSNN	46. NNSN
14. NSNN	30. NSSS	47. SNSN
15. SSNN	31. NSNN	48. SSNS
16. NNSS	32. SSSN	49. NSNN
	33. NSNN	50. NSNN

Použitá literatúra

1. Daniel Böhmer, Ľuboš Danišovič, Vanda Repiská. Lekárska biológia a genetika 1. Druhé doplnené vydanie. Univerzita Komenského: Bratislava, 2020, 102 s.
2. Vanda Repiská, Daniel Böhmer, Tatian Braxatorisová, Jana Malová. Lekárska biológia a genetika 2. Prvé vydanie. Univerzita Komenského: Bratislava, 2020, 135 s.
3. Vanda Repiská, Daniel Böhmer, Ľuboš Danišovič, Daniela Klimová. Medical biology and molecular genetics. Univerzita Komenského: Bratislava, 2020, 306 s.
4. Helena Gbelcová, Vanda Repiská, Ivan Shawkatová. Nukleové kyseliny a proteíny. Analytické metódy a postupy. Univerzita Komenského: Bratislava, 2017, 316 s.
5. Andrea Pastoráková, Robert Petrovič. Molekulárne metódy aktuálne používané v klinickej genetike. Univerzita Komenského: Bratislava, 2016, 50 s.
6. Helena Gbelcová, Vanda Repiská. Genetická podstata orofaciálnych rázštepov, Rázštepý - Clefts. SAP: Bratislava, 2017. s. 26-42

Ľubica Milošovičová
Štefan Harsányi
a kolektív

LEKÁRSKA BIOLÓGIA A GENETIKA 2 – REPETITÓRIUM A SÚBOR MODELOVÝCH OTÁZOK

Vysokoškolská učebnica pre pregraduálne štúdium na lekárske fakultách

Vydala Univerzita Komenského v Bratislave, 2026
Neprešlo jazykovou korektúrou
Rozsah 183 strán, 8,96 AH, prvé vydanie
Vyšlo ako elektronická publikácia

Ľubica Milošovičová [3,49 AH], Štefan Harsányi [3,14 AH], Daniela Klimová [1,65 AH],
Martina Čulenová [0,68 AH].

ISBN