

## **O B S A H   L O   č. 12/2000   – SÚHRNY**

### **• EDITORIAL**

**Vladimír Krčméry, Radko Menkyna: Svetový deň rezistencie na antibiotiká – výzva pre tretie tisícročie   /371**

### **• ÚVODNÁ PRÁCA**

**Margita Lukáčová: Lekárska genetika u nás a vo svete na prahu tretieho tisícročia   /373**

Úroveň lekárskej genetiky je v 31 štátoch EÚ a mimo nej rozdielna a závisí od mnohých faktorov - historických, geografických, náboženských, ekonomických a politických. Pri porovnaní so situáciou na Slovensku sa dospelo k poznatkom, že štandardná starostlivosť je zabezpečená optimálnou sieťou pracovísk ale nedostatky pretrvávajú najmä v metodickom rozvoji vo všetkých oblastiach odboru, v pregraduálnej výučbe lekárskej genetiky a v legislatíve.

*Kľúčové slová:* Diagnostika genetických chorôb – sieť pracovísk – register genetických chorôb – výučba lekárskej genetiky

### **• PREHLADY**

**Ján Chandoga, Robert Petrovič: Peroxizómy, peroxizómové dedičné ochorenia a možnosti ich diagnostiky   /377**

Peroxizómy sú subcelulárne štruktúry obsahujúce enzým katalázu a oxidázy produkujúce peroxid vodíka. Nové peroxizómy vznikajú delením preexistujúcich štruktúr, pričom ku biogenéze sú potrebné membránové importné receptory a topogénne signály v reťazci importovaných bielkovín, ktoré môžu byť umiestnené na C alebo N konci peptidu. Membránové transportné bielkoviny, funkčné vo forme dimérov, vyžadujú pre prenos konštituentov do vnútra peroxizómov energiu ATP. Metabolické funkcie peroxizómov zahŕňajú oxidáciu širokej škály látok v prítomnosti kyslíka a degradáciu produkovaného peroxidu vodíka pomocou katalázy. Z hľadiska bunkovej patológie sú kľúčové peroxizómové procesy  $\alpha$  a  $\beta$  oxidácie karboxylových kyselín, zvlášť mastných kyselín s veľmi dlhým reťazcom a kyseliny fytánovej. V súčasnosti sú známe takmer dve desiatky ochorení, ktorých príčinou sú porušené viaceré metabolické funkcie peroxizómov (generalizované ochorenia), alebo je zistená deficiencia jednotlivých peroxizómových enzýmov. S výnimkou X-viazanej

adrenoleukodystrofie všetky ochorenia sa vyznačujú autozómovo-recesívnym typom dedičnosti a pre väčšinu je charakteristická neurologická symptomatológia. Do skupiny ochorení, u ktorých dochádza ku generalizovanej strate peroxizómových funkcií, patria: Zellwegerov cerebro-hepato-renálny syndróm, infantilná Refsumova choroba, neonatálna adrenoleukodystrofia a ďalšie. X-viazaná adrenoleukodystrofia, pseudoneonatálna adrenoleukodystrofia, pseudo-Zellwegerov syndróm, hyperoxalúria 1, adultná forma Refsumovej choroby, akatalazémia sú peroxizómové ochorenia s deficienciou jedného enzýmu. U klinicky najzávažnejších ochorení je narušená biogenéza peroxizómov, pravdepodobne v dôsledku defektu niektorých peroxizómových membránových proteínov. Najčastejšie dedičné peroxizómové ochorenie je X-viazaná adrenoleukodystrofia, ktorá má viacero klinických fenotypov s prejavmi v detskom veku, ale aj klinicky menej závažnú formu, ktorá sa manifestuje až v dospelom veku - adrenomyeloneuropatiu. V diagnostike peroxizómových ochorení sa využívajú biochemické, morfológické, molekulárno-genetické metódy, ktoré umožňujú nielen postnatálnu ale aj prenatálnu diagnostiku.

*Kľúčové slová:* peroxizómy, Peroxizómové enzýmy – peroxizómové dedičné ochorenia – adrenoleukodystrofia.

### **Iveta Černáková: Farebná cytogenetika: metódy a ich využitie v diagnostike chromozómových aberácií 383**

Podáva sa prehľad o metódach modernej cytogenetiky založených na fluorescenčnej hybridizácii in situ a o ich využití v diagnostike vrodených chromozómových aberácií a v nádorovej cytogenetike. Unikátne sekvencie, chromozómové oblasti alebo celé chromozómy možno zviditeľniť v metafáze alebo v interfázových jadrách metódou fluorescenčnej hybridizácie in situ použitím rozličných druhov DNA sond. Spektrálne karyotypovanie a mnohofarebná FISH, ktoré spočívajú na súčasnej hybridizácii 24 špecifických celochromozómových sond, umožňujú zostaviť farebný karyotyp človeka. Komparatívna genómová hybridizácia poskytuje skriningové vyšetrenie nebalansovaných chromozómových

aberrácií v celom genóme v jednej hybridizačnej reakcii. Označené subchromozómové oblasti pripravené mikrodisekciou sa používajú ako sondy na detekciu marker-chromozómov neznámeho pôvodu. Zvolením vhodných metód molekulárnej cytogenetiky poskytuje cytogenetická analýza konštitučných chromozómových aberrácií a malígnych chorôb dôležité informácie s diagnostickým, prognostickým a terapeutickým významom a predstavuje cestu objavovania nových génov a mechanizmov podmieňujúcich konštitučné genetické choroby a malignity.

*Kľúčové slová:* fluorescenčná hybridizácia in situ – mnohofarebná FISH – spektrálne karyotypovanie – komparatívna genómová hybridizácia – chromozómové aberrácie.

#### **Iveta Mlkvá: Genetické príčiny porúch mužskej plodnosti /389**

Príčiny mužskej sterility sa často pripisujú infekčným a imunologickým faktorom, toxickým zásahom alebo vývojovým anomáliám. V posledných rokoch sa však stále viac dostávajú do popredia genetické faktory genetické. Správne identifikovať genetickú poruchu u muža s azoospermiiou alebo s ťažkou formou oligozoospermie má význam nielen pre pacienta samotného a pre jeho potomstvo, ale aj pre voľbu optimálneho terapeutického postupu. Výsledky laboratórnych testov (cytogenetické vyšetrenie, analýza DNA) sú síce veľmi dôležité, avšak kompletne genetické vyšetrenie s podrobnou a cieleňou rodinnou anamnézou má nezastupiteľné miesto a vedie často k správne určenie dovtedy neznámej diagnózy. V príspevku sa podáva prehľad najčastejších genetických príčin zlyhania mužskej plodnosti.

*Kľúčové slová:* Mužská sterilita – genetické poruchy – genetické vyšetrenie a konzultácia.

#### **Jana Blahová, Kvetoslava Králiková, Vladimír Krčméry, st.: Ochrana pred biologickými zbraňami: úloha mikrobiologických laboratórií /393**

Úlohou mikrobiológov a pracovníkov urgentnej medicíny pri použití biologických zbraní je okamžitá identifikácia vyvolávajúcich agensov, bezprostredná liečba postihnutých, dekontaminácia a ochrana ľudí, zvierat, rastlínstva a prostredia. Pre takéto scenáre treba spracovať zoznamy možných agensov, zabezpečiť potrebné reagenty, nevyhnutnú logistiku a dobudovať mikrobiologické laboratória.

*Kľúčové slová:* Biologické zbrane – bioterorizmus.

- *Menný register* /395
- *Vecný register* 398

## C O N T E N T S LO 12/2000 – Summary

### • EDITORIAL

**Vladimír Krčméry, Radko Menkyna: Global day of resistance to antibiotics – a challenge for the third millennium /371**

### • LEADING ARTICLE

**Margita Lukáčová: Medical genetics in our country and worldwide at the turn of the third millennium /373**

The level of clinical genetics in 31 states of the European Union and outside the EU differs and depends on numerous factors, such as historical, geographical, religious, economic and political. The comparison with the situation in Slovakia has shown that standard care is provided by an optimum network of clinical genetics departments. However, inadequacies still persist mainly in logistical development in all areas of the field, in pregraduate education of clinical genetics and in legislation.

*Key words:* Diagnostics of genetics diseases – network of departments – register of genetics diseases – education of clinical genetics.

### • OVERVIEWS

**Iveta Černáková: The colored cytogenetics: the methods and their applications in the diagnostics of chromosomal abnormalities /377**

This review summarizes modern cytogenetic methods based on fluorescence in situ hybridization technique and their applications in diagnostics of inherited chromosomal abnormalities and in tumor cytogenetics. Unique sequences, chromosomal regions or entire chromosomes can be highlighted in metaphase or interphase nuclei by fluorescence in situ hybridization using the different kinds of labeled probes. Spectral karyotyping and multicolor FISH are based on the simultaneous hybridization of 24 chromosome-specific painting probes and allow to arrange the colored karyotype of human being. Comparative genomic hybridization provides a genome-wide scanning of chromosomal imbalances in one hybridization. Microdissected and labeled subchromosomal regions are used as probes in the detection of marker chromosomes of unknown origin. Cytogenetic analysis of constitutional chromosomal abnormalities and malignancies by appropriate molecular cytogenetic methods provides critical information of diagnostic, prognostic and therapeutic importance and provides the means to discover the genes and mechanisms determining the constitutional genetic diseases and malignancies.

*Key words*: fluorescence in situ hybridization – multicolor FISH – spectral karyotyping - comparative genomic hybridization – chromosomal abnormalities

**Ján Chandoga, Robert Petrovič: Peroxisomes, peroxisome hereditary diseases and their diagnosis /383**

Peroxisomes are subcellular structures containing catalase and hydrogen dioxide producing oxidases. New peroxisomes arise by dividing the existing peroxisomal structures. Biogenesis depends on membrane import receptors and topic signals in the imported protein chain that can be placed either on C or N end of the peptide. Membrane transport proteins are functioning as dimers and require ATP energy. Metabolic functions of peroxisomes include oxidation of a wide scale of substances in the presence of oxygen and degradation of the

produced hydrogen dioxide by means of catalase. From the aspect of cellular pathology, the peroxisome alfa and beta oxidation of carboxyl acids, (mainly fatty acids with a very long chain and phytoneic acid) are of key importance. Currently we know more than 10 diseases caused by generalized loss of metabolic functions of peroxisomes (generalized diseases) or defficiency of individual peroxisome enzymes. Except for X-bound adrenoleukodystrophia, all diseases are characterized by autosomal-recessive type of heredity and most of them have characteristic neurologic symptomatology. Diseases with generalized peroxisome function loss include: Zellweger cerebro-hepato-renal syndrome, infantile Refsum's disease, neonatal adrenoleukodystrophia. X-bound adrenoleukodystrophia, pseudoneonatal adrenoleukodystrophia, pseudo-Zellweger syndrome, hyperoxaluria 1, adult form of Refsum's disease, acatalasemia are peroxisome diseases with one enzyme deficiency. Clinically most significant diseases reveal impaired biogenesis of peroxisomes, probably due to the defect of some peroxisome membrane proteins. The most frequent hereditary peroxisome disease is X-bound adrenoleukodystrophia with multiple clinical phenotypes with manifestations in childhood but also clinically less severe form in adults - adrenomyeloneuropathy. The diagnosis of peroxisome diseases exploits biochemical, morphological, molecular-genetic methods that facilitate both postnatal and prenatal diagnosis.

*Key words:* Peroxisomes – peroxisome enzymes – peroxisome hereditary diseases – adrenoleukodystrophia.

### **Iveta Milková: Genetic of fertility disorders in men /389**

The causes of sterility in men are often attributed to infectious and immunological factors, toxic interventions or developmental anomalies. In the recent years genetic factors as the cause of male sterility have taken the leading position. Appropriate identification of genetic disorder in male patient with azoospermia or severe form of oligozoospermia is of great

significance both for the patient himself and his prodigy and for the choice of optimal therapeutic procedure. The results of laboratory tests (cytogenetic examination, DNA analysis) are very important, however complete genetic examination with detailed and aimed familial case taking is irreplaceable and often leads to proper identification of an unknown disease. Our paper summarizes the most frequent genetic causes of fertility in men.

*Key words:* sterility in men - genetic disorders - genetic examination and counselling.

**Jana Blahová, Kvetoslava Králíková, Vladimír Krčméry, st.: Protection against biologic weapons: task microbiology laboratories /393**

In use of biologic weapons, the task of microbiologists and urgent medicine workers consist in prompt identification of causative agents, immediate treatment of affected persons, decontamination and protection of people, animals, vegetation and environment. Therefore, it is very important to produce lists of possible agents, to provide necessary reagents and inevitable logistics as well as complete building up of microbiology laboratories.

*Key words:* Biologic weapons – bioterrorism.

• **Authors index** 395

• **Subject index** 398