

Molekulová genetika pre lekárov

Mgr. Michaela Čizárová, doc. MUDr. Denisa Ilenčíková, PhD., prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH

Laboratórium klinickej a molekulovej genetiky 2. detskej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave

Molekulová genetika sa stala neoddeliteľnou súčasťou klinickej praxe, ktorá napomáha pri diagnostike pacientov s nejasným klinickým obrazom, a tým umožňuje včasné stanovenie správnej terapie a liečby. Výsledky molekulovo-genetického vyšetrenia môžu byť pre lekárov – negenetikov ťažko zrozumiteľné. V súčasnosti však narastá záujem o tieto vyšetrenia a správna interpretácia výsledku molekulovo-genetického vyšetrenia sa stáva nevyhnutnou pre klinických odborníkov zo všetkých medicínskych odborov. Tento článok ponúka prehľad základných pojmov používaných v genetike, jednotlivých typov génových a chromozómových zmien s príkladmi ich zápisov a správnej interpretácie a metód používaných na detekciu chromozómových aberácií.

Kľúčové slová: DNA, esenciálne aminokyseliny, proteín, sekvencia, variant, mutácia, chromozóm.

Molecular genetics for physicians

Molecular genetics has become an integral part of clinical practice that helps to diagnose the patients with unclear clinical features and allows the early determination of the adequate therapy and treatment. Molecular-genetic testing results can be difficult to understand for non-geneticists. At present, the interest in this testing increases so the correct interpretation of the molecular-genetic testing results becomes a necessity for clinical professionals from all medical fields. This article provides an overview of the basic terms used in genetics, different types of gene and chromosome changes with examples of their records and correct interpretation and also the overview of the methods used in detection of chromosomal aberrations.

Key words: DNA, essential amino acids, protein sequence, variants, mutations, chromosome.

Pediatr. prax, 2013, 14(6): 238–241

Základné pojmy

- **Gén, alela.** DNA je zložená z úsekov – **génov** – ktoré nesú informáciu o určitom znaku (napr. farba očí). Gén predstavuje základnú stavebnú a funkčnú jednotku DNA. Ten istý gén však môže mať rôzne varianty, nazývané **alely**, ktoré rozhodujú napr. o konkrétnej farbe očí.
- **Genotyp.** Zdedená genetická výbava sa označuje ako **genotyp**. Pod týmto pojmom rozumieme súbor všetkých génov jedného organizmu.
- **Fenotyp** je vonkajším prejavom genotypu. Tvorí ho súbor pozorovateľných vonkajších znakov a vlastností daného jedinca. Okrem genotypu sa na formovaní fenotypu podieľa aj prostredie.
- **Chromozóm** sú útvary v jadre bunky tvorené DNA a bielkovinami (histónmi). DNA je uložená v jadre somatických buniek v podobe **23 párov** chromozómov (22 párov autozómov a 1 pár gonozómov – pohlavných chromozómov). Tento počet sa označuje ako **diploidný (2n)**, pričom jeden chromozóm pochádza od matky, druhý od otca. Počet chromozómov v jadre pohlavných buniek je polovičný – **haploidný (n)**, teda **23 chromozómov**.
- **Karyotyp** je súbor všetkých chromozómov v jadre somatickej bunky.

- **Mutácie.** V štruktúre DNA môže dôjsť k zmenám, ktoré sú často príčinou patologického stavu daného jedinca. Takéto chyby DNA sa nazývajú **mutácie**. Mutácie sa môžu prenášať z generácie na generáciu rodičovskou zárodočnou bunkou (vajíčkou alebo spermiou), tzv. zárodočné mutácie, alebo k nim môže dôjsť po počatí počas nasledujúceho bunkového delenia (somatické mutácie), prípadne môžu vzniknúť v rodičovskej zárodočnej bunke *de novo*. Z hľadiska klinickej genetiky sú mutácie zodpovedné za vznik a vývoj genetických ochorení a tvorbu nádorov. Môžu vzniknúť na úrovni génu, chromozómu alebo celého genómu.
- **Polymorfizmus** označuje zmeny v štruktúre DNA, ktoré nevedú k vzniku ochorenia. Polymorfizmy sa v populácii vyskytujú s frekvenciou vyššou ako 1 %.

Označenie referenčných sekvencií

Zápis každého variantu by mal začínať symbolom označujúcim typ použitej referenčnej sekvencie. Poznáme nasledovné typy referenčných sekvencií:

- g.** – genomická sekvencia DNA – zahŕňa kódujúce aj nekódujúce úseky daného génu, t. j. sekvenciu od začiatku génu po jeho koniec
- c.** – kódujúca sekvencia DNA – zahŕňa iba kódujúce úseky DNA (exóny), t. j. sekvenciu od

prvého nukleotidu iniciačného kodónu AUG po posledný nukleotid jedného z terminačných kodónov (UAA, UAG, UGA) v mRNA bez intrónových úsekov, ktorá je prepísaná na základe komplementarity do DNA

p. – sekvencia proteínu – je daná trojicami nukleotidov (kodónmi) jednotlivých aminokyselín v polypeptidovom reťazci

m. – sekvencia mitochondriálnej DNA

r. – sekvencia RNA

Zápis mutácií a polymorfizmov

Medzi najčastejšie zmeny sekvencie DNA patria mutácie a polymorfizmy, ktoré v zjednodušenej forme nazývame sekvenačné varianty DNA. Mechanizmus vzniku variantov predstavujú javy, ako substitúcia, delécia, inzercia a duplikácia sekvencie DNA. Výsledkom zmeny sú nasledovné sekvenačné varianty: variant meniaci zmysel DNA (tzv. nonsense a missense), zostrihový a tichý variant. Jednotlivé typy variantov majú odlišné zápisy. Pre jednoduchšie pochopenie zápisu génových zmien budeme vychádzať z referenčnej sekvencie zobrazenej pri každom príklade vľavo, ktorú budeme porovnávať so sekvenciou vpravo, obsahujúcou genetickú zmenu zaznačenú obšlákikom, krúžkom alebo šípku. Prehľad esenciálnych aminokyselín a k nim priradených kodónov prináša tabuľka 1.

Substitúcia

Substitúcia znamená zámenu jedného nukleotidu za iný. Zámena purínovej bázy (A, G) za inú purínovú, alebo pyrimidínovej bázy (C, T) za inú pyrimidínovú sa nazýva tranzícia. Zámena purínovej bázy za pyrimidínovú (C, T) a naopak sa označuje ako transverzia.

■ **c.13G>T, p.Glu5* resp. p.E*** – na úrovni kódujúcej DNA (c.) dochádza k zámene guanínu v pozícii 13 za tymín, čo na úrovni proteínu (p.) vedie k predčasnému ukončeniu translácie v dôsledku objavenia terminačného kodónu TAG v pozícii 5 (miesto ukončenia čítania sekvencie je označené hviezdíčkou *). Tento typ variantu označujeme ako **variant bez zmyslu (nonsense variant)**, ktorého výsledkom je vznik skráteneho proteínu (obrázok 1).

■ **c.7G>A, p.Ala3Thr resp. p.A3T** – na úrovni kódujúcej DNA (c.) dochádza k zámene guanínu v pozícii 7 za adenín, čoho výsledkom je zámena aminokyseliny alanín za treonín na proteínovej úrovni. Hovoríme, že ide o **variant meniaci zmysel informácie** v kódujúcej sekvencii DNA (**missense variant**), ktorý rovnako mení aj sekvenciu polypeptidového reťazca (obrázok 2).

■ **c.-1A>G, p.(?)** – na úrovni kódujúcej DNA v pozícii c.-1 dochádza k zámene adenínu za guanín. Táto zámena v pozícii prvého nukleotidu intrónu (miesto v g.DNA označené -1) môže spôsobiť stratu nasledujúceho exónu v mieste spojenia intrónu a exónu. Takémuto variantu hovoríme **zostrihový (splicingový) variant**, ktorý najčastejšie postihuje zostrihové miesta -2 a -1 v oblasti intrónu a nukleotidy v pozícii 1 a 2 v oblasti exónu. Otáznikom je označený dosah zostrihu na proteín, ktorý je často neznámy a vyžaduje si ďalšie mRNA vyšetrenia (obrázok 3).

■ **c.9G>A, p.Ala= resp. p.A= alebo p.Ala3Ala resp. p.A3A** – na úrovni kódujúcej DNA (c.) dochádza k zámene guanínu v pozícii 9 za adenín, no táto zmena nevedie na proteínovej úrovni k zámene aminokyseliny alanín za inú aminokyselinu. Napriek zámene nukleotidov dochádza k priradeniu kodónu k tej istej aminokyseline, čo sa vysvetľuje viacerými možnosťami kódujúcej jednu aminokyselinu (jav nazývaný ako degenerácia genetického kódu). V tomto prípade nevzniká mutácia, ale hovoríme o **tichom (silent) variante** zmeny sekvencie DNA (nemeniaci polypeptidový reťazec) (obrázok 4).

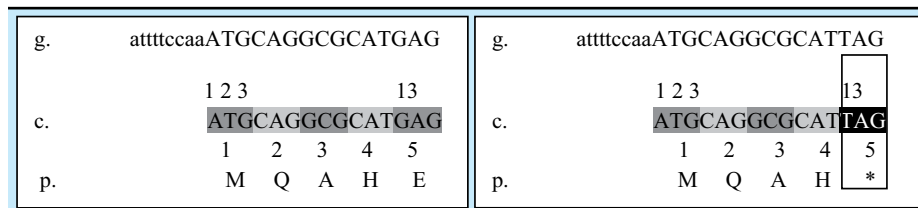
Delécia

Pri **delécii (del)** sekvencie DNA ide o stratu jedného alebo viacerých nukleotidov, resp. rozsiahlejšieho úseku génu alebo viacerých génov.

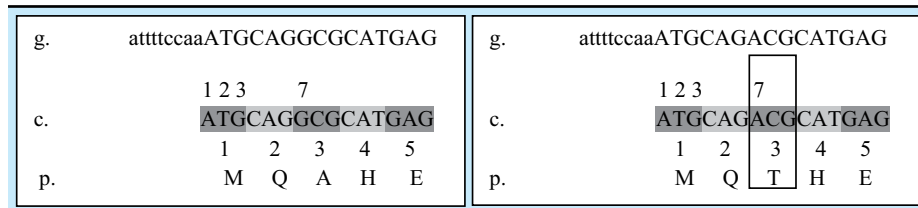
Tabuľka 1. Prehľad esenciálnych aminokyselín, ich skratka a DNA kodón

Triviálny názov aminokyseliny	Skratka	DNA kodón
Alanín	Ala	A GCT, GCC, GCA, GCG
Cystein	Cys	C TGT, TGC
Kys. asparágová (aspartát)	Asp	D GAT, GAC
Kys. glutámová (glutamát)	Glu	E GAA, GAG
Fenylalanín	Phe	F TTT, TTC
Glycín	Gly	G GGT, GGG, GGC, GGA
Histidín	His	H CAT, CAC
Izoleucín	Ile	I ATT, ATC, ATA
Lyzín	Lys	K AAA, AAG
Leucín	Leu	L TTA, TTG, CTT, CTG, CTC, CTA
Metionín	Met	M ATG
Asparagín	Asn	N AAT, AAC
Prolín	Pro	P CCT, CCC, CCG, CCA
Glutamín	Gln	Q CAA, CAG
Arginín	Arg	R CGT, CGC, CGG, CGA, AGA, AGG
Serín	Ser	S TCT, TCG, TCC, TCA, AGT, AGC
Treonín	Thr	T ACT, ACC, ACG, ACA
Valín	Val	V GTT, GTC, GTG, GTA
Tryptofán	Trp	W TGG
Tyrozín	Tyr	Y TAT, TAC
Stop		TAA, TAG, TGA

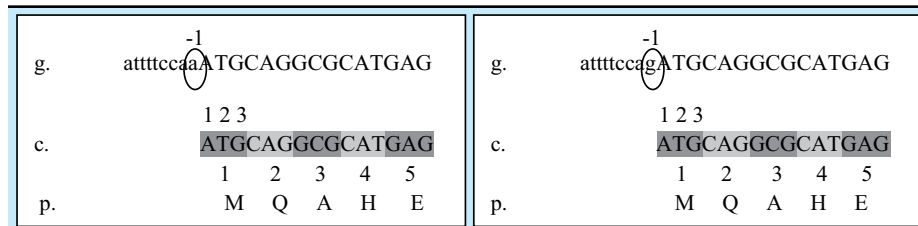
Obrázok 1.



Obrázok 2.



Obrázok 3.



■ **c.9delG, p.His4Metfs*3 resp. p.H4Mfs*3** – na úrovni kódujúcej DNA (c.) dochádza k delécii guanínu nachádzajúceho sa pôvodne v pozícii 9. Táto delécia na proteínovej úrovni (p.) vedie k posunu čítacieho rámca (frame shift – fs*) a následnej zámene pôvodnej aminokyseliny histidín za metionín v pozícii 4 a predčasnému ukončeniu translácie v dôsledku vzniku terminačného kodónu TGA po 3 zmenených aminokyselinách (obrázok 5).

■ **c.10_12delCAT, p.His4del resp. p.H4del** – na úrovni kódujúcej DNA (c.) dochádza k delécii pôvodnej trojice nukleotidov CAT v pozícii 10 až 12, čoho výsledkom je delécia aminokyseliny histidín, ktorá sa pôvodne nachádzala v pozícii 4 v polypeptidovom reťazci. Nakoľko však ide o deléciiu trojice nukleotidov, nemení sa čítací rámec, avšak dôjde k zmene polypeptidového reťazca (bude chýbať jedna aminokyselina) (obrázok 6).

Obrázok 4.

g.	attttccaaATGCAGGCGCATGAG	g.	attttccaaATGCAGGCACATGAG
c.	1 2 3 9 ATGCAGGCGCATGAG	c.	1 2 3 9 ATGCAGGCACATGAG
p.	1 2 3 4 5 M Q A H E	p.	1 2 3 4 5 M Q A H E

Obrázok 5.

g.	attttccaaATGCAGGCGCATGAG	g.	attttccaa ATGCAGGCCATGAGCTGA
c.	1 2 3 9 ATGCAGGCGCATGAG	c.	1 2 3 9 ATGCAGGCCATGAGCTGA
p.	1 2 3 4 5 M Q A H E	p.	1 2 3 4 5 6 M Q A M S *

Obrázok 6.

g.	attttccaaATGCAGGCGCATGAGCTG	g.	attttccaaATGCAGGCCGAGCTG
c.	1 2 3 101112 ATGCAGGCGCATGAGCTG	c.	1 2 3 4 5 ATGCAGGCCGAGCTG
p.	1 2 3 4 5 6 M Q A H E L	p.	1 2 3 4 5 M Q A E L

Obrázok 7.

g.	attttccaaATGCAGGCGCATGAG	g.	attttccaaATGCAGGCCGATGA
c.	1 2 3 78 ATGCAGGCGCATGAG	c.	1 2 3 4 5 ATGCAGGCCGATGA
p.	1 2 3 4 5 M Q A H E	p.	1 2 3 4 5 M Q A A *

Obrázok 8.

g.	attttccaaATGCAGGCGCATGAG	g.	attttccaaATGCAGGCCGTACATGAG
c.	1 2 3 9 10 ATGCAGGCGCATGAG	c.	1 2 3 4 5 6 ATGCAGGCCGTACATGAG
p.	1 2 3 4 5 M Q A H E	p.	1 2 3 4 5 6 M Q A V H E

Obrázok 9.

g.	attttccaaATGCAGGCGCATGAG	g.	attttccaaATGCAGGCGCATGAG
c.	1 2 3 7 ATGCAGGCGCATGAG	c.	1 2 3 7 ATGCAGGGCGCATGA
p.	1 2 3 4 5 M Q A H E	p.	1 2 3 4 5 M Q G A *

Inzercia

Inzercia (ins) predstavuje včlenenie jedného alebo viacerých nukleotidov do sekvencie DNA.

- **c.7_8insC, p.His4Alafs*2 resp. H4Afs*2** – na úrovni kódujúcej DNA (c.) dochádza k vloženiu cytozínu medzi nukleotidy v pozícii 7 a 8, v dôsledku čoho nastáva posun čítacieho rámca o jeden nukleotid dopredu a na proteínovej úrovni k následnej zámene aminokyseliny histidín za alanín v pozícii 4. Táto zmena zároveň

vedie k predčasnému vzniku terminačného kodónu TGA (fs*) po dvoch zmenených aminokyselinách, čo vedie k vzniku skráteného proteínu (obrázok 7).

- **c.9_10insGTA, p.Ala3_His4insVal resp. p.A3_H4insV** – na úrovni kódujúcej DNA (c.) dochádza k vmedzereniu trojice nukleotidov GTA medzi nukleotidy v pozícii 9 a 10, čo na úrovni proteínu (p.) vedie k inzercii aminokyseliny valín (kódovaná tripletom GTA) medzi aminokyselinu alanín nachádzajúcej sa

pôvodne v pozícii 3 a aminokyselinu histidín v pozícii 4. Nakoľko dochádza kvčleneniu trojice nukleotidov, nedochádza k posunu čítacieho rámca, avšak k zvýšeniu počtu aminokyselín v polypeptidovom reťazci (obrázok 8).

Duplikácia

Duplikácia (dup) znamená znásobenie jedného alebo viacerých nukleotidov.

- **c.7dupG, p.Ala3Glyfs*3 resp. p.A3Gfs*3** – na úrovni kódujúcej DNA (c.) dochádza k duplikácii guanínu nachádzajúceho sa v pozícii 7 a následnému posunu čítacieho rámca o jeden nukleotid dopredu. V dôsledku toho dochádza k posunu čítania jednotlivých kodónov, pričom pre každý nový kodón prichádza nová aminokyselina, čo spôsobí vznik nového polypeptidového reťazca, ktorý je ukončený stop kodónom TGA (fs*) (obrázok 9).

Metódy detekcie veľkých delécií

Na odhalenie veľkých génových a genómových delécií, ktoré sekvenčná analýza nedokáže zachytiť, slúži metóda multiplexnej amplifikácie ligovaných prób (**MLPA – Multiplex ligation-dependent probe amplification**). MLPA analýza umožňuje kvantifikáciu počtu kópií niekoľkých desiatok lokusov v rovnakom čase pomocou hybridizácie sekvenčne špecifických sond prítomných v komerčne dostupných kitoch. MLPA analýza poskytuje informáciu iba o počte kópií, nie o pozícii lokusov.

Příklad: MLPA-delécia 1 až 3 exónov príslušného génu

Chromozómové aberácie a ich zápis

Chromozómové aberácie predstavujú akékoľvek zmeny v štruktúre a počte chromozómov. Na základe toho rozoznávame štruktúrové a numerické aberácie chromozómov.

Na vyšetrenie chromozómov sa používajú cytogenetické laboratórne metódy, medzi ktoré patria konvenčné a diferenciatné farbenie chromozómov. V súčasnosti sa však čoraz viac využívajú metódy molekulovej cytogenetiky (FISH, aCGH, prietoková cytometria).

Metódy detekcie chromozómových aberácií

Homogénne (konvenčné) farbenie

Najčastejšie používaným materiálom pri homogénnom farbení chromozómov sú lymfocyty periférnej krvi, ktoré sú stimulované k mitotickej aktivite pomocou mitogénu fytohemaglutinínu. Po 72 hodinách je do kultivačného média

pridaný inhibitor mitózy, napr. kolchicín, ktorý udržiava mitózu buniek v štádiu metafázy, kedy sú chromozómy najlepšie viditeľné. Následným rozptýlením chromozómov po mikroskopickom sklíčku a ich fixáciou sa získa materiál pripravený na farbenie.

Diferenciačné farbenie

Až do roku 1970 bolo konvenčné farbenie jedinou farbiacou metódou. Odvtedy sa vyvinulo viacero metód, ktorými sa dá dosiahnuť prúžkovanie chromozómov. Pre tieto farbiace metódy sa používa spoločný termín **diferenciačné farbenie**.

- **G-prúžkovanie** – striedanie tmavých a svetlých prúžkov na chromozómoch
- **Q-prúžkovanie** – obdoba G-prúžkovania, pričom svietiace Q-prúžky zodpovedajú tmavým G-prúžkom
- **R-prúžkovanie** – opak G- a Q-prúžkovania, pri ktorom prúžky, ktoré sú pri R-prúžkovaní svetlé, pri G prúžkovaní sú tmavé a Q-prúžkovaní svietiace
- **C-prúžkovanie** – špecifické farbenie oblasti centroméry
- **Farbenie brómdeoxyuridínom** – farebné odlišenie sesterských chromatíd
Na označenie určitého prúžku chromozómu sa používa zápis pozostávajúci z čísla chromozómu, symbolu pre rameno a čísla vlastného prúžku pre rameno.

Príklady: 16p13.3 – 16. chromozóm, krátke rameno, oblasť 13, prúžok 3.

12q24.1 – 12. chromozóm, dlhé rameno, oblasť 24, prúžok 1.

Metódy molekulovej cytogenetiky

- **Fluorescenčná in situ hybridizácia (FISH)** – umožňuje farebné odlišenie jednotlivých chromozómov, preto je veľmi často využívaná pri detekcii rôznych chromozómových prestavieb a translokácií.

Príklady: nuc ish (D21S65x2) dve kópie lokusu D21S65

nuc ish 21q22(D21S65x2)

- **Arrayová komparatívna genómová hybridizácia (aCGH)** – umožňuje detekciu delécií a duplikácií na submikroskopickej úrovni v závislosti od zvoleného arrayu predstavujúceho vyšetrenie celého genómu s vyšším alebo nižším zobrazením (s vyššou alebo nižšou denzitou).

Príklad: arr4q32.2q35.1(163,146,681-183,022,312)x1 – strata časti dlhého ramena chromozómu 4

od oblasti 32.2 po oblasť 35.1, čo predstavuje úsek o veľkosti 19,8 Mb.

- **Prietoková cytometria** – umožňuje stanoviť množstvo DNA v chromozóme.

Zápisy chromozómových aberácií

Dôležité je poznamenať, že v zápisoch chromozómových aberácií sa často vyskytujú symboly + alebo -. Symbol +/- pred číslom chromozómu značí jeho nadpočetnosť/chýbanie, napr. 47,XY,+21 – trizómia 21. chromozómu u muža. Jeho poloha za symbolom pre ramená (p, q) znamená predĺženie/skrátenie príslušného ramena, napr. 46,XY,5p- – chýbanie časti krátkeho ramena chromozómu 5 u muža.

Numerické aberácie

Môžu nastať dva prípady numerických zmien chromozómov, a to:

- **Polyploidie** – zmoženie celých sád chromozómov, keď počet chromozómov zodpovedá násobku haploidného počtu chromozómov (t. j. $n = 23$). Napr. v prípade triploidie je počet chromozómov rovný 69 ($3n = 3 \times 23 = 69$). Tento stav je však u človeka nezlučiteľný so životom.
- **Aneuploidie** – nadbytok, resp. chýbanie chromozómu
Príklad: 45,X0 – monozómia X chromozómu; 47,XXX – trizómia X chromozómu

Štruktúrové aberácie

Štruktúrové aberácie sa delia na:

- **Príklad 1: 46,XY,del(5)(q13) – delécia** časti dlhého ramena (q) chromozómu 5 u muža (XY) predstavuje chýbanie časti chromozómu od miesta 13 od centroméry po teloméru. Takéto delécie vznikajú najčastejšie počas meiotického delenia v pohlavných bunkách.
- **Príklad 2: 46,XX,ins(8;6)(q11;q13q27) – oblasť dlhého ramena chromozómu 6 od prúžku 13 po prúžok 27 bola inzertovaná do oblasti prúžku 11 dlhého ramena chromozómu 8 u ženy (XX). Pri inercii dochádza k včleneniu časti ramena jedného chromozómu do iného chromozómu.**
- **Príklad 3: 46,XY,dup(4)(q28) – duplikácia** prúžku 28 dlhého ramena chromozómu 4 u muža. Duplikácia znamená zdvojenie určitej časti chromozómu.
- **Príklad 5: 46,XY,rep(2;5)(q21;q31) – recipročná translokácia** medzi chromozómami 2 a 5 u muža, pričom zlomy nastali v prúžku 21 dlhého ramena chromozómu 2 a v prúžku 31

dlhého ramena chromozómu 5. Pri recipročnej translokácii dochádza k výmene úsekov medzi homologickými alebo nehomologickými chromozómami.

- **Príklad 6: 45,XX,rob(14;21)(p11;q11) – Robertsonova translokácia** medzi chromozómami 14 a 21 u ženy, pričom zlomy nastali v prúžku 11 krátkeho ramena chromozómu 14 a v prúžku 11 dlhého ramena chromozómu 21. Robertsonova translokácia je výsledkom fúzie dvoch chromozómov svojimi koncovými časťami.
- **Príklad 7: 46,XY,inv(2)(p21q31) – pericentrická inverzia** chromozómu 2 u muža zahŕňajúca oblasť od prúžku 21 krátkeho ramena po prúžok 31 dlhého ramena. Inverzia znamená otočenie určitej časti chromozómu o 180°. Časť krátkeho a dlhého ramienka sa otočia okolo centroméry a spôsobia vznik nových fúzyčných génov v mieste scelenia.
- **Príklad 8: 46,XY,r(7) – prstencovitý chromozóm** 7 u muža. Prstencovitý chromozóm je výsledkom zlomu na oboch koncoch jedného chromozómu a následným spojením týchto koncov do prstenca. Odlomené koncové časti sa obyčajne strácajú v priebehu nasledujúceho delenia bunky.
- **Príklad 9: 46,X,i(X)(q10) – izochromozóm** dlhých ramien chromozómu X. K jeho vzniku dochádza pri mitotickom delení v dôsledku priečneho rozdelenia chromozómu (namiesto pozdĺžneho) pričom vznikajú buď 2 krátke alebo 2 dlhé ramienka. Následkom je chýbanie, z tohto dôvodu, napr. chromozómu zloženého napr. z dvoch krátkych ramien chýba DNA dlhého ramena a naopak.

Literatúra

1. Plevová P. Sekvenční genetické varianty a jejich nomenklatura. Návod, jak porozumět výsledku molekulárně genetického vyšetření. Ostrava: Ostravská univerzita, 2012, 32 s.
2. Kádaši L. Genetika človeka. Bratislava: Univerzita Komenského, 2010, 101 s.
3. ISCN (2009): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ (eds). S Karger, Basel 2009.

Práca bola podporená grantom VEGA1/0955/11 a grantom MZ SR 2012/5-UKBA-5.

Mgr. Michaela Čizmarová
Laboratórium klinickej genetiky
2. detskej kliniky LF UK a DFNSp
Limbová 1, 833 40 Bratislava
cizmarova@dfnsp.sk