

# Reprodukční genetika

Prenatální diagnostika

Preimplantační genetická diagnostika

Prekoncepční vyšetření

Možnosti genetického vyšetření

u párů s poruchami reprodukce

Vyšetření potenciálních dárců gamet

# Genetické poradenství a genetické vyšetření u poruch reprodukce

- Je porucha fertility důsledkem genetické poruchy, která může být přenášena do další generace?
- Může korekce fertility zvýšit riziko výskytu malformací, chorob a VCA u potomků?
- Může genetické vyšetření a prenatální diagnostika snížit toto riziko?

# Genetické příčiny poruch reprodukce

- Vrozená chromosomální aberace
- Monogenně dědičné onemocnění
- VVV, multifaktoriálně dědičné onemocnění
- Zvýšená tendence ke spontánním potratům v rámci dědičných trombofílií
- Poruchy spermatogeneze na základě poruchy v genetickém materiálu

# Genetická vyšetření sterilita - ženy

- Genetické poradenství
- genealogie, anamnesa
- Cytogenetické vyšetření
- Karyotyp
- (Získané chromosomální aberace)
- Molekulárně genetická vyšetření
- CFTR gen - zátěž, prevence

# Genetická vyšetření sterilita - muži

- Genetické poradenství
- genealogie, anamnesa
- Cytogenetické vyšetření
- Karyotyp
- (Získané chromosomální aberace)
- Molekulárně genetická vyšetření
- CFTR gen - zátěž, prevence, patol. spermogram
- oblast Yp AZF a,b,c - těžká oligo a azoospermie

# Genetická vyšetření opakované SA - ženy

- Genetické poradenství
- genealogie, anamnesa
- Cytogenetické vyšetření
- Karyotyp
- (Získané chromosomální aberace)
- Molekulárně genetická vyšetření
- (CFTR gen - zátěž, prevence)
- Leidenská mutace - faktor V,  
Prothrombin-fyktor II - G20210A,  
MTHFR - C677T

# Genetická vyšetření opakované SA - muži

- Genetické poradenství
- genealogie, anamnesa
- Cytogenetické vyšetření
- Karyotyp
- (Získané chromosomální aberace)
- Molekulárně genetická vyšetření
- (CFTR gen - zátěž, prevence)

**Vrozené chromosomální aberace  
se vyskytují s populační  
frekvencí 0,6%.**

**V souboru 3127 osob,  
vyšetřovaných pro poruchu  
reprodukce nalezeno 228 nosičů  
VCA - tj. 7,3%.**



# Trombofilní mutace

- Zvýšené vrozené riziko k hlubokým žilním trombózám, náhlým cévním příhodám ischemickým a emboliím i v mladém věku, **dále zvýšené riziko opakovaných fetálních ztrát, IUGR, infarktů placenty, HELP syndromu, mrtvěř. dětí - f V a II**
- MTHFR mutace C677T - porucha metabolismu kyseliny listové, **SA často i v I. trimestru**

# Mužská sterilita

- Oligoasthenoteratospermie - azoospermie
- Chromosomální aberace
- Mikrodelece Yq11,23 -DAZ gen - AZF oblast
- CFTR gen - mutace, alela 5T v nekódující oblasti intronu 8 - CBAVD

Genetické vyšetření u dárců gamet je prováděno na základě domluvy mezi centry asistované reprodukce a pracovišti lékařské genetiky.

# Klinicko-genetické vyšetření

- osobní anamnesa
- třígenerační rodokmen
- vyhledávání genetické rodinné zátěže
- vývojové vady
- dědičná onemocnění
- poruchy reprodukce

# Genetická vyšetření

- **stanovení karyotypu** k vyloučení nosičství vrozené chromosomální aberace
- v případě zjištění profesionálního rizika získaných chromosomálních aberací
- **Základná mutační analýza CFTR genu**
- Cíleně další vyšetření dle potřeby příjemce - galaktosemie, ...

# Závěr

- Reprodukční medicína je interdisciplinární obor, který nutně vyžaduje úzkou a komplexní spolupráci specialistů v gynekologii, asistované reprodukci, genetice, prenatální diagnostice na úrovni UZ diagnostiky, UZ prenatální kardiologie, cytogenetiky, molekulární cytogenetiky a DNA diagnostiky event. dalších oborů medicíny.

- **G**enetické vyšetření neplodného páru doporučujeme vždy, a to ještě před prvním IVF cyklem
- **C**ytogenetické vyšetření doporučujeme u všech párů s 2 a více spontánními potraty
- **V**yšetření trombofilních mutací vždy u pacientek se 3 a více fetálními ztrátami,
- **V** případě 2 x SA mohou být výsledky diskutabilní
- **P**rekoncepční podávání kyseliny listové je vhodnou prevencí opakovaných fetálních ztrát

- **H**ematologické vyšetření doporučujeme u žen, u kterých zjistíme nosičství jedné z vyšetřovaných mutací, její další sledování se řídí doporučením hematologa
- **D**ispensarizaci a vyšetření rodinných příslušníků doporučujeme při nálezu mutace G1961A fV a G20210A f II, případně u homozygotů C677T MTHFR
- **Z**ákladní mutační analýza CFTR genu je jednou z mála možností prekoncepčního, genetického, preventivního i cíleného vyšetření
- **M**ikrodelece Yq vyšetřovat pouze u mužů s těžkou oligo- nebo azoospermií opakovaně zjištěnou (po 1-2 mil/ml), ve spolupráci s andrologií



**Genetické poradenství je nezbytné na všech úrovních celého vyšetřovacího a terapeutického procesu.**

**Veškeré nabízené postupy v reprodukční medicíně, reprodukční genetice a prenatální diagnostice musí být provedeny na základě požadavku rodiny a s jejím informovaným souhlasem.**

# Rizika asistované reprodukce

- Všechno nelze odhalit prekoncepčním ani prenatálním vyšetřením
- Zvýšené riziko vícečetných gravidit
- Zvýšené riziko předčasných porodů
- Zvýšené riziko fetálních ztrát
- U některých metodik mírně zvýšené riziko chromosomových aberací u potomků
- Riziko přenosu mužské neplodnosti - delece AZF
- Darované gamety, embrya
- Epigenetické vlivy

**Onkogenetika,  
genetické poradenství  
u hereditárních nádorových  
onemocnění v pediatrii**

\*genetické souvislosti  
\*onkogenetická vyšetření  
nádorů

\* genetické vyšetření u  
hereditárních a familiárních  
nádorů

\*presymptomatické testování  
\*preventivní programy

# Nádorové onemocnění - genetické souvislosti

- 1-10% hereditární nádorová predispozice - germinální mutace v tumor supresorových či mismatch repair genech
- 10% familiární formy - kumulace nádorových onemocnění v rodině, není definován typ dědičnosti, vnímavé geny + zevní faktory
- 80-90% sporadická nádorová onemocnění

**Diagnostická a  
prognostická vyšetření u  
sporadických nádorových  
onemocnění**

# Genetická vyšetření nádorů

- upřesnění diagnosy
- upřesnění prognosy
- stanovení léčebné strategie
- monitorování úspěšnosti léčby
- sledování vývoje onemocnění
- monitorování minimální residuální choroby
- lokalizování protoonkogenů a tumor-supresorových genů
- vyšetření transplantátu před autologní transplantací



# Úloha cytogenetického vyšetření v onkohematologii

- význam cytogenetického a molekulárně genetického vyšetření u hematologických malignit je zdůrazněn i v návrhu nové WHO klasifikace myeloidních nádorových chorob, jsou vyčleněny samostatné jednotky se specifickými genetickými změnami

# Onkogenetická vyšetření - DNA/ RNA analýza

Autorské metodiky využívající  
kvantitativní

real-time PCR :

Analýza exprese molekulárních  
markerů neuroblastomu

- mRNA:
- tyrozin
- hydroxylázyneurotrofinových  
receptorů TrkA, TrkB,
- TrkChTERT (telomerázová  
reverzní transkriptáza)
- GD2 syntetázy
- mutační analýzy statusu genu  
Rb1

# Onkogenetická vyšetření DNA/RNA analýza

Autorské metodiky využívající kvantitativní real-time PCR :

- Analýza exprese nádorových markerů meduloblastomu
  - mRNA:
    - C-myc
    - TrkC
- Analýza exprese nádorových antigenů
  - mRNA:
    - MAGE, GAGE
- Detekce fúzního genu SYT/SSX1 a SYT/SSX2 u Synovial sarkomu

**Genetické poradenství a  
genetická vyšetření u  
hereditárních nádorových  
onemocnění**

# Familiární výskyt

- 2 a více případů v rodině u příbuzných 1. a 2. stupně
- výskyt v pozdějším věku
- nejasná dědičnost (náhodný výskyt, vliv zevního prostředí, genetické faktory - geny s nízkou penetrancí, polygenní dědičnost)

# Suspekce na hereditární nádorovou predispozici

- 2 a více případů, příbuzní I. a II. stupně se stejným typem tumoru, obraz autosomálně dominantní dědičnosti
- neobvykle časný výskyt, kombinace určitých typů nádorů u blízkých příbuzných (ca prsu a ovaria, kolorektální ca a ca endometria), bilaterální výskyt v párových orgánech, synchronní či metachronní tumory, nádorové duplicity
- 2 členové rodiny s identickým vzácným tumorem (ca štítné žlázy)

# Cíl genetického poradenství v rodinách se susp. hereditárním nádorovým onemocněním

- jedná se v rodině v.s. o hereditární nádorovou predispozici ?  
(klíčem je genealogie - kolik příbuzných s nádorovým onemocněním, věk při dg.tumoru, typická kombinace nádorů)
- vytipovat osoby v riziku

# Cíl genetického poradenství v rodinách s nádorovým onemocněním

- zajistit molekulárně genetické vyšetření (pokud je to možné)
- pokusit se určit osoby, které predispozici zdědily
- zajistit ve spolupráci s dalšími obory primární či sekundární prevenci pro rizikové osoby



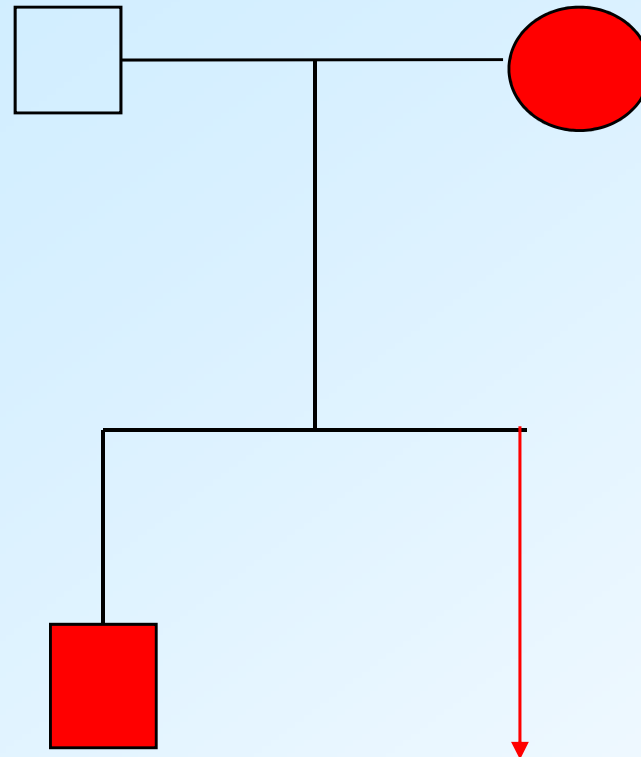
# Molekulárně genetické vyšetření v ČR

(pouze u některých typů)

- Ca prsa a ovaria
- Lynchův syndrom (HNPCC)
- Familiární adenomatosní polyposis coli-FAP
- Li Fraumeni syndrom (p53)
- Von Hippel Lindau
- Mnohočetná endokrinní neoplasie-MEN
- Retinoblastom - některé formy
- Neurofibromatosa

# Retinoblastom

Enukleace v  
kojeneckém  
věku pro bilat.  
Retinoblastom,  
mutace v Rb1  
genu



Retinoblastom,  
chemoterapie,  
mutace Rb1  
genu

Prenatálně zjištěna  
u plodu mutace Rb1  
genu

# Molekulárně genetické vyšetření

- k vyšetření je **většinou** nutná DNA od nemocného v rodině
- před vyšetřením vždy informovaný souhlas
- vyšetření by mělo být podmíněno genetickým poradenstvím
- od testování může pacient kdykoli odstoupit či odmítnout znát výsledek
- pokud není mutace u nemocného nalezena, neznamená to, že je hereditární forma v rodině vyloučena

# Prediktivní testování

- prediktivní testování je většinou možné pouze při nálezů mutace v rodině
- provádí se většinou až od 18 let (výjimka, kde je možné a nutné nabídnout prevenci už v dětství - FAP, MEN, VHL, Rb, NF)
- genetická konzultace před testem - poučení o významu testování, následné informace, informovaný souhlas

# Prediktivní testování

- genetická konzultace po testu - sdělení výsledku, vyplývajících rizik, možnosti prevence (sledování, operace, chemoprevence)
- předání kontaktu na pracoviště (odborné lékaře) zajišťující preventivní sledování, včetně psychologa
- vyšetření je zcela dobrovolné

# Hereditární forma tu prsu/ovarií

- Asi 80% případů s hereditární formou je způsobeno zárodečnou mutací v genech BRCA 1 a 2
- Celoživotní riziko onemocnění pro nosiče mutace BRCA1 je 85% pro tu prsu, 60 % pro tu vaječníku, 4x zvýšené riziko pro tu kolorekta, 3x vyšší riziko pro tu prostaty
- BRCA2 - 85% tu prsu, 20% tu ovaria,

# Lynchův syndrom

- AD dědičná forma tu kolorekta
- Malé množství polypů
- Častý výskyt metachronních a syndchronních tu
- Od roku 1992 objeveno 5 genů, které patří do skupiny mutátorových genů (MMR), opravujících chyby v DNA - MLH1 (3p21), MSH2 (2p16), MSH6 (2p16), PMS1 (2q31), PMS2 (7p22)
- Riziko tu kolorekta 75%
- Riziko tu endometria u žen 40-60%
- Zvýšené riziko tu ovaria, žaludku, tenkého střeva, močového a hepatobiliárního systému, mozku

# Li Fraumeni syndrom

- AD dědičná dispozice k různým typům nádorů je u velké části případů způsobena zárodečnou mutací v p53 genu.
- V rodinách vysoké riziko leukemií, nádorů CNS, sarkomů, adrenokortikálních nádorů, nádorů prsu, některé tu se vyskytují již v dětském věku
- Komplexní onkologická prevence je nutná se zaměřením na známá rizika
- Testování p53 genu v rodinách je možné v dospělosti



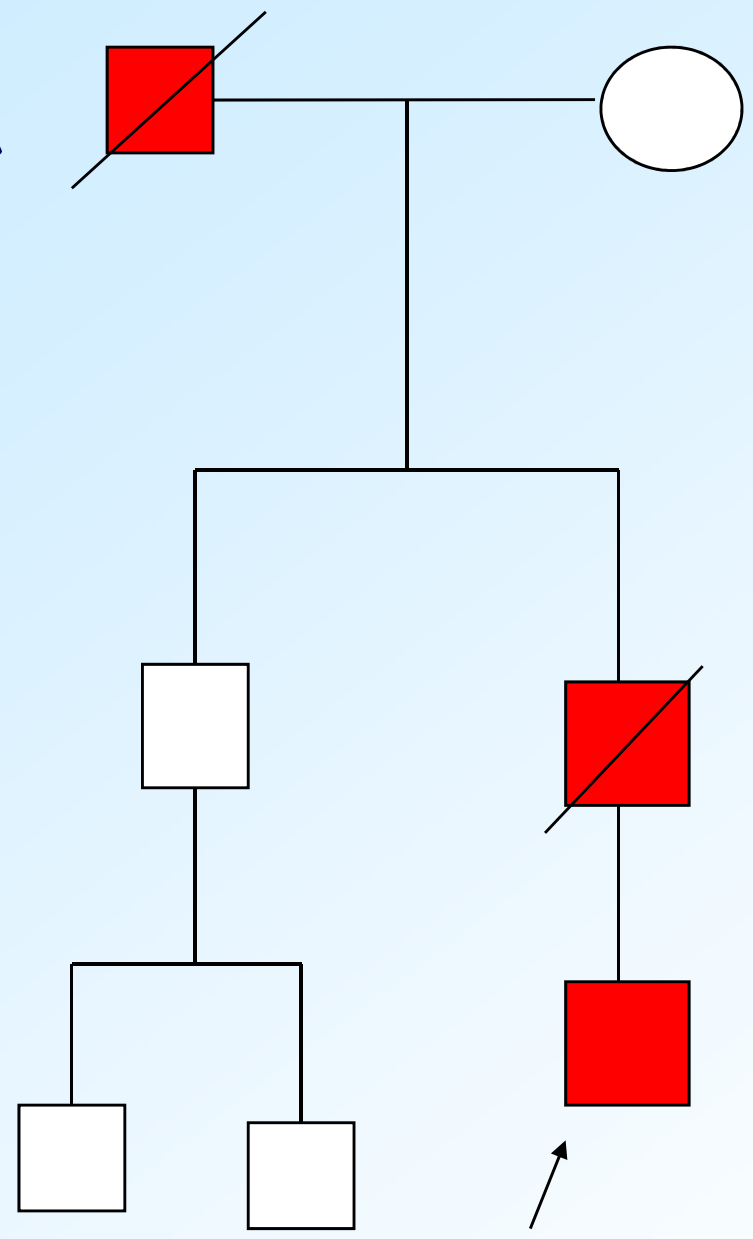
# Familární adenomatosní polypóza

## FAP

- AD dědičné onemocnění, zodpovídá za cca 1% kolorektálních karcinomů
- Gen APC (5q)
- Mnohočetné polypy v distální oblasti tlustého střeva a rekta již od dospívání, mohou být i v tenkém střevě a žaludku
- Může být zvýšené riziko jiných nádorů
- Screening od 10-12 let - sigmoideoskopie ročně, od 20 let kolonoskopie
- DNA vyšetření od dětství

47 let,  
ca střeva  
polypy

FAP



25 let  
ca střeva

1989  
větší množství polypů  
od anu do sigmatu -2002

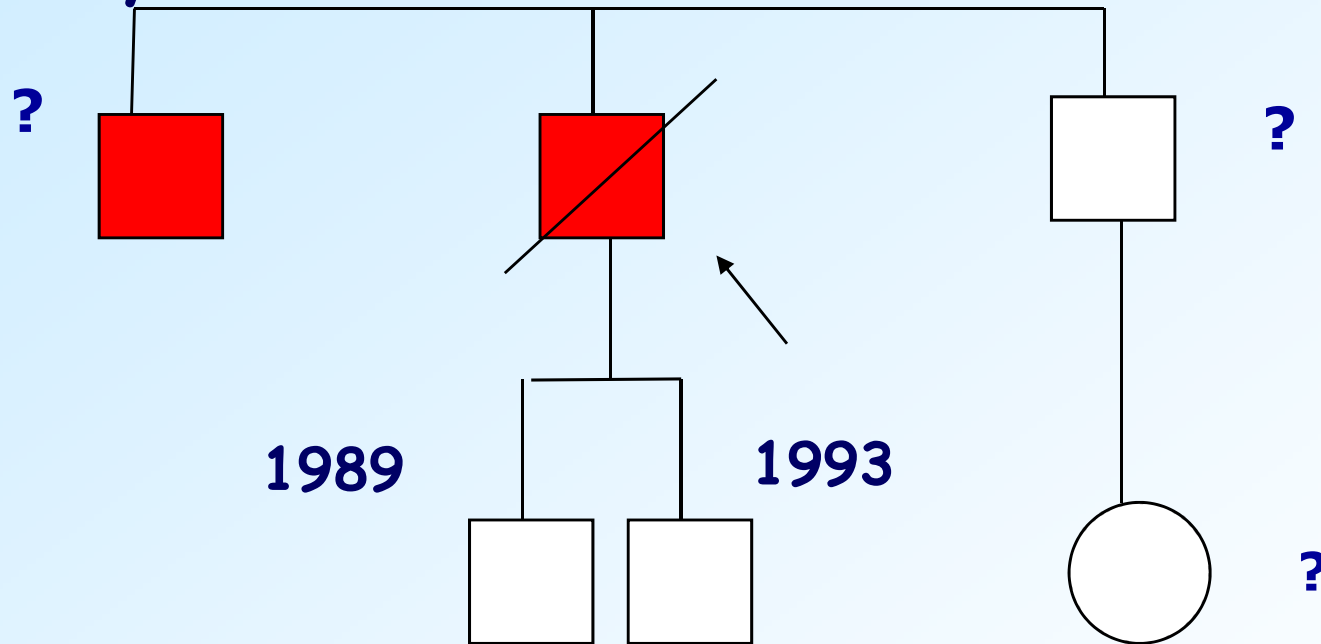
# Von Hippel Lindau syndrom VHL

- AD dědičná systémová porucha vedoucí ke vzniku hemangioblastomů retiny, CNS a vysokému riziku vzniku nádorů ledvin, pheochromocytomů a nádorů slinivky
- VHL gen je tumor supresorový, lokalizace 3p
- Testování je u podezření na syndrom možné již od dětství

1964, amaurosis,  
feochromocytom

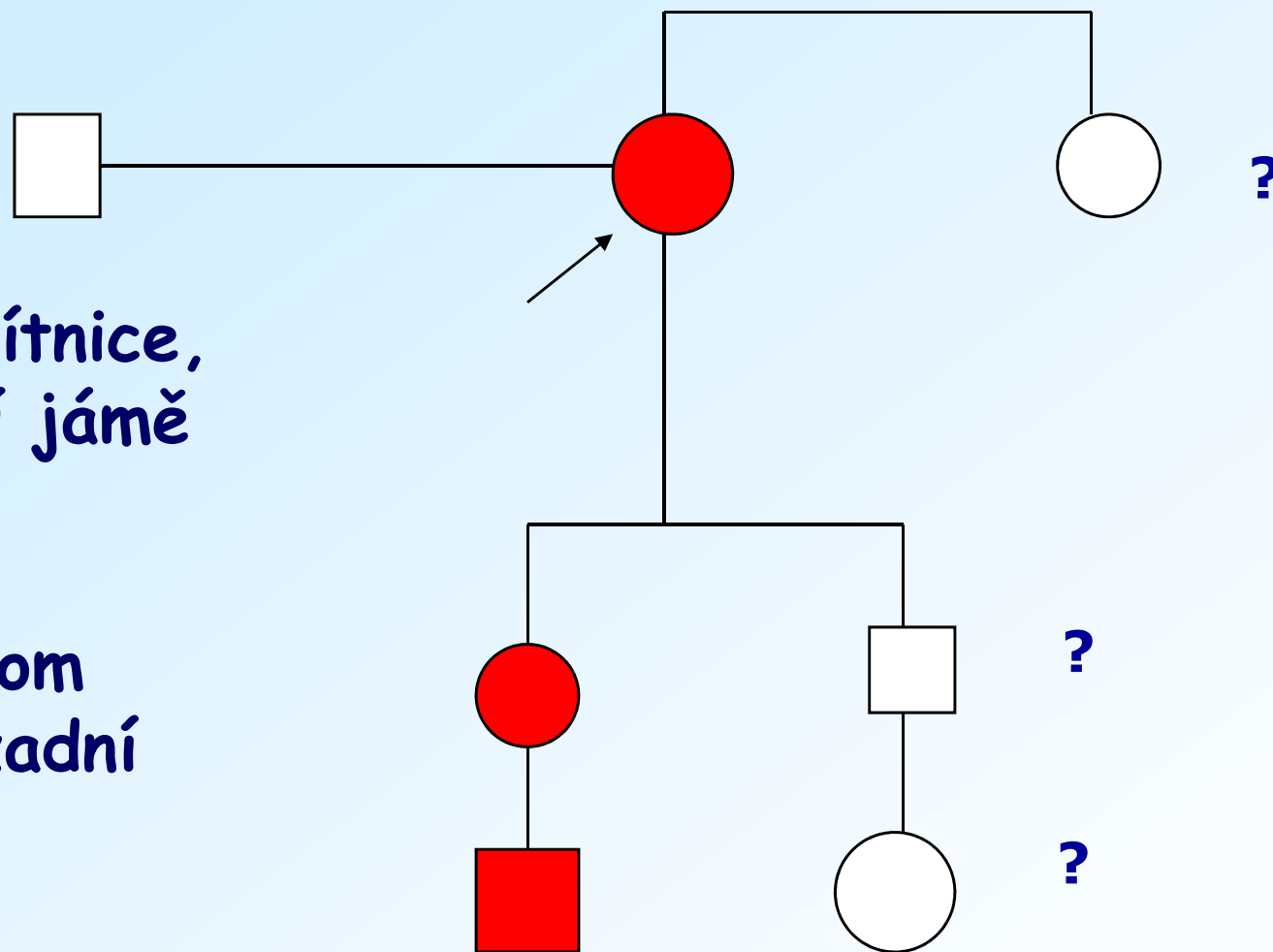
1965-2002

tu mozečku, mozk, kmene,  
bil. feochromocytom



Von Hippel Lindau , mutace *CGG(Arg 167)-CAG(Gln)* u otce, presymptomatický test vyloučil nosičství u synů

1977 hemang. sítnice,  
hemang. v zadní jámě  
lebni,  
1997 Grawitz,  
intracrer. hematom  
1998 hemang. zadní  
jámy



**Rodina s výskytem onemocnění VHL  
mutace CGG(Arg167)-TGG(Trp)**

# Problémy

- **Etické**
- vzniku nádoru neumíme zabránit
- u nosičů celoživotní riziko vysoké
- u některých typů prevence obtížná (např. Li-Fraumeni syndrom)

# Problémy

- **Psychologické**
- vyrovnání se s vysokým rizikem
- rozdělení rodiny na zdravé versus nemocné, nosiče mutace versus nenosiče
- **50% riziko přenosu na děti**

# Problémy

- **Sociální**
- riziko diskriminace např. komerčních pojišťoven, zaměstnavatele
- nízká informovanost lékařské veřejnosti



# Primární prevence

- omezit škodliviny - zákaz kouření, minimálně alkohol, u GIT zákaz alkoholu
- strava s omezením tuků, masa, kořeněných jídel, uzenin
- dostatek vlákniny, minimálně 4 -5 dávek ovoce a zeleniny denně
- prevence stresu
- prevence nadměrného slunění
- pravidelná fyzická aktivita

# Sekundární prevence

- Cílená dle typu nádorového onemocnění
- Doporučené postupy

# Prekoncepční poradenství u léčených pacientů

- Plánování těhotenství
- Získané chromosomové aberace
- Rizikové těhotenství
- Prenatální sledování event.  
diagnostika
- Kryokonzervace gamet
- Asistovaná reprodukce