

# Reprodukční genetika

Renata Gaillyová  
LF MU 2014

# Reprodukční genetik

Prekoncepční vyšetření

Možnosti genetického vyšetření

u párů s poruchami reprodukce

Prenatální diagnostika

Preimplantační genetická diagnostika

Vyšetření potenciálních dárců gamet

# Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře, případně specialisty

- Aktuální zdravotní stav
- Rodinná zátěž - rodinná anamnesa - rodinný lékař
- Konzultace dlouhodobé léčby vzhledem k plánované graviditě, konzultace základního onemocnění vzhledem k plánované graviditě (epilepsie, diabetes mellitus, psychosy, hypertenze, asthma bronchiale, Crohnova choroba,....)

# 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 chromosomová 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

# Příčiny opakovaných fetálních ztrát

- gynekologické
- genetické
- hematologické
- imunologické
- endokrinologické
- environmentální
- jiné

# Vrozené chromosomové aberace

- Populační frekvence **0,58-0,7 %**,  
z toho v balancované formě asi **0,2 %**
- Nosiči balancované přestavby mají zvýšené riziko reprodukčních obtíží
- **Neplodnost**
- **Opakované fetální ztráty**
- **Porod dítěte s nebalancovanou přestavbou**

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

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



# Submikroskopické změny chromosomů

- FISH
- MLPA
- Array-CHG

# Trombofilní mutace

- Zvýšené vrozené riziko k hlubokým žilním trombózám, náhlým cévním příhodám ischemickým a emboliím i v mladém věku
- Zvýšené riziko opakovaných fetálních ztrát, IUGR, infarktů placenty, HELLP syndromu, mrtvěrozených dětí

# Leidenská mutace G1691A f V

- frekvence v bílé evropské populaci asi **5 - 9%**
- AD dědičnost
- zvýšení rizika tromboembolismu u homozygotů 50-100x, u heterozygotů 5-10x
- asociace s rizikem časných fetálních ztrát není potvrzena
- **zvýšuje riziko fetálních ztrát od konce I. trimestru, ve II. a III. trimestru**

# G20210A f II Prothrombin

- v heterozygotním stavu se mutace vyskytuje asi u **2-3%** populace
- zvýšení rizika tromboembolismu
- **nosičství je spojeno se zvýšeným rizikem fetálních ztrát po 12.t.g., abrupce, preeklampsie, IUGR**
- riziko časných SA není potvrzeno

# Mužská sterilita

- Oligoasthenoteratospermie - azoospermie
- Chromosomové aberace
- Získané chromosomové aberace (zevní riziko)
- Mikrodelece Yq11,23 - gen DAZ - oblasti AZF a,b,c
- CFTR gen - mutace, (TG-5T) varianty v nekódující oblasti intronu 8 CFTR genu (CBAVD)

# Mikrodelece oblastí AZF a,b,c genu DAZ

- Výskyt mikrodelece AZF a,b,c, asi u **4-5%** infertilních mužů
- Výskyt mikrodelece AZF a,b,c asi u **15-18%** u azoospermie
- Riziko přenosu delece AZF na mužské potomky
- AZF - azoospermický faktor
- DAZ deletovaný při azoospermii

# CFTR gen (Cystická fibrosa)

- Populační frekvence mutace v CFTR genu v ČR je asi  $1/25$  - tj. asi **4 %**
- Záchyt mutace v CFTR genu u mužů s poruchou reprodukce byl v souboru 431 mužů je  $1/21$  - **4,9%**
- Záchyt v souboru 45 mužů s azoospermií -  $1/5$  (10 mutací v CFTR genu u 9 mužů) tj. **20%**

# Genetické vyšetření u párů s poruchou reprodukce

- Je nutné zařadit ?
- Proč provádět genetické vyšetření u reprodukčních potíží ?
- Kdy zařadit genetické vyšetření?



# Význam genetického vyšetření u párů s poruchou reprodukce

- Vysoce riziková skupina
- Genetická konzultace - informace partnerů o výsledcích genetického vyšetření a jejich důsledcích - rizicích pro potomky
- Cílené vyšetření partnerky a partnera
- Při patologickém nálezů, případně vyšetření dalších rodinných příslušníků v riziku
- Doporučení cílené prenatální diagnostiky

# Rizika

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

# Prenatální diagnostika

Sekundární genetická prevence

# Prenatální diagnostika

- Screeningová vyšetření
- Cílená vyšetření
- Neinvazivní
- Invazivní

# Neinvazivní postupy

- UZ vyšetření
- Biochemické vyšetření
- Vyšetření fetální DNA plasmě matky
  - Časté aneuploidie
  - Rh
  - Pohlaví plodu (XR, XD)
  - Monogenní nemoci

# Screening

- Screening znamená proces třídění
- Screening je v lékařství vyšetřování předem definované skupiny lidí za účelem vyhledávání chorob v jejich časných stádiích, kdy pacient ještě nemá potíže a příznaky.

# Screening v graviditě

- I. trimestr (10.-14.t.g.)
- NT- nuchální projasnění - UZ
- PAPP-A- s těhotenství asociovaný protein A
- FβhCH - volné beta podjednotka hCG
- **Kombinovaný screening**
  
- II. trimestr (16.-18.t.g.)
- AFP-alfafetoprotein
- total hCG - choriový gonadotropin
- uE3-nekonugovaný estriol
- **Biochemický screening**
  
- **Integrovaný screening**
- (NT + PAPP-A + AFP + total hCG + uE3)
  
- **Vyhledávání zvýšeného rizika Downova syndromu, event. syndromu Edwards, Patau, NTD (rozštěpová vada neurální trubice, SLOS (syndrom Smith-Lemli-Opitz- AR)**

# Porovnání procenta záchytu

(Detection Rate-DR) u různých metod screeningu trizomie 21 při hodnotě falešně pozitivních záchytů 5 % (Nikolaides).

Screeningová metoda	DR v %
Věk matky (MA)	30
MA a vyšetření biochemie mateřského séra v 15-18.t.g.	50-70
MA a vyšetření nuchální translucence (NT) plodu v 11-13+6. týdnu	70-80
MA a vyšetření NT plodu a volné b-hCG a PAPP-A v mateřském séru v 11-13+6.týdnu	85-90
MA a vyšetření NT plodu a nosní kosti (NB) plodu v 11-13+6. týdnu	90
MA a vyšetření NT a NB plodu a volné b-hCG a PAPP-A v mateřském séru v 11..13+6.tg.	95



# UZ screening

- cca 12.-20.-33.t.g.
- detekce poznatelných vývojových vad
- detekce poznatelných srdečních vad
- detekce nepřímých známek chromosomových aberací
- kontrola růstu a vývoje plodu

# Ultrazvukový screening

- **UZ screening I. trimestru v 10-13.t.g.**  
počet plodů, velikost
- projasnění na krčku plodu (NT), přítomnost nosní kůstky a další tzv. minor markery - riziko Downova syndromu)
- **UZ screening II. trimestru ve 20 t.g.**  
(detekce poznatelných vrozených vývojových vad, vrozených srdečních vad a nepřímých známek vrozených chromosomových aberací u plodu)

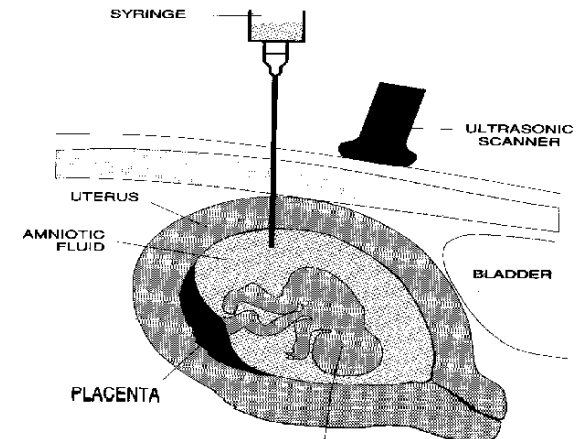
# UZ -prenatální kardiologie obvykle ve 20. - 21.t.g.

(detekce poznatelných vrozených srdečních vad)

- Vrozené srdeční vady jsou nejčastější vývojovou vadou u člověka, často spojené s dalším postižením (např. s vrozenou chromosomovou aberací)
- Prenatální diagnostika srdečních vad vyžaduje specializovanou erudici a zkušenost
- Poznání srdeční vady u plodu umožňuje dle závažnosti modifikovat další postup (ukončení těhotenství, léčba plodu, sledování a porod na specializovaném pracovišti)

# Invazivní postupy

- **CVS** - odběr choriových klků (11.-14.t.g.)
- **AMC** - odběr plodové vody (15.-18.t.g.)
- **Kordocenteza** - odběr fetální krve z pupečníku (po 20.t.g.)
- **Placentocenteza**



# Indikace k odběru plodové vody/ CVS

- Patologický výsledek biochemického screeningu
- Patologický UZ nález u plodu
- Nosičství balancované chromosomové aberace u rodičů
- Vrozená chromosomová aberace v rodině, v předchozím těhotenství
- Monogenně dědičné onemocnění v rodině
- **???** Věk rodičů (matka - zvýšené riziko VCA, otec - nové mutace některých monogenně podmíněných onemocnění (Achondropalsie, NF I)

# Cílená invazivní i neinvazivní prenatální diagnostika

- Vyšetření karyotypu plodu
- Vyšetření mikrolečních syndromů a dalších submikroskopických změn chromosomů
- DNA analýza monogenně podmíněných onemocnění

# Metody

- Klasická cytogenetika - stanovení karyotypu
- QF-PCR - vyšetření aneuploidií 13,18,21,X a Y event 15,16,22 (DNA izolovaná z buněk v plodové vodě), rychlé vyšetření do 24-48 hodin
- Array-CGH, genetické čipy, analýza detailních, detekce submikroskopických změn, obtížná interpretace, vyšetření rodičů, odlišení kauzálních změn od variant bez klinického významu

# Prenatální vyšetření metodou QF PCR

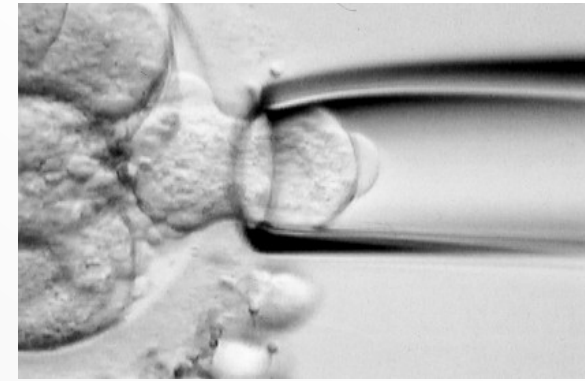
- Vyšetření nejčastějších početních změn chromosomů 13, 18, 21, X a Y (15,16,22)
- Výsledek za 24-48 hodin
- Indikace: časová tíseň, vysoké riziko některé detekovatelné VCA
- na žádost pacientky dle ceníku
- Neúspěšná kultivace
- Potracené plody



# Prenatální dg. monogenně podmíněných onemocnění

- Cílené vyšetření
- Nutné předvyšetření rodiny (známá příčina monogenně dědičného onemocnění)
- Náhodně většinou jen při UZ susp. patologii - CF, achondroplasia...

# Preimplantační genetická diagnostika



- Po IVF
- **Preimplantační screening - aneuploidie**
- (array-CGH, dříve FISH)
- **Preimplantační genetická diagnostika**
- Cíleně strukturní chromosomové aberace
  - rodiče jsou nosiči balancované aberace
- Monogenní choroby cíleně dle RA

# Preimplantační genetická diagnostika PGD

- Jedná se o časnou prenatální diagnostiku, která je vázaná na techniky umělého oplodnění.
- PGD je metoda umožňující genetickým vyšetřením jedné nebo dvou buněk (blastomer) odebraných z vyvíjejícího se embrya odhalit genetické abnormality budoucího plodu. K transferu do dělohy lze vybrat pouze embrya bez genetické zátěže.
- Před provedením PGD doporučujeme prekoncepční genetické vyšetření a stanovení karyotypu partnerů event. další genetické vyšetření dle anamnézy.

# PGD

- alternativa k prenatální diagnostice
- alternativní prevence potratů indikovaných po amniocentéze
- preventivní a cílená diagnostika dané geneticky dědičné nemoci
- selekce embryí pro IVF u párů s rizikem genetické choroby
- Dnes obvykle vyšetření 6-8 buněk embrya v den 5, dříve jedna (2) blastomera v den 3

# PGD

- Metoda, která umožňuje rizikovým párům mít nepostížené dítě, bez nutnosti využívat klasickou prenatální diagnostiku, která s sebou nese možnost / nutnost rozhodování o ukončení gravidity

# PGD

- PGD se používá především pro páry s vysokým rizikem přenosu přesně stanovené genetické anomálie na potomstvo
- Zahrnuje genetické vyšetření embryí po IVF ve snaze o identifikaci normálních embryí (ve vztahu k uvedené genetické anomálii) vhodných k transferu

# Výhody PGD

- časná detekce genetických vad
- zvýšení pravděpodobnosti úspěšného transferu a tím i úspěšné gravidity
- snížení rizika spontánního potratu výběrem embrya bez chromosomové aberace
- snížení potřeby ukončení gravidity z genetické indikace
- snížení psychické zátěže pro rodiče

# Nevýhody PGD

- časová tíseň - dnes obvykle odpadá - zamražení embryí
- finanční náročnost metody
- malé množství materiálu
- nutnost IVF i u fertálních párů
- nutno doporučit vždy kontrolu klasickými metodami
- možné (malé) riziko diagnostického omylu
- neodhalení případného mozaicismu
- etické hledisko
- náročnost na tým, pracoviště a správnou laboratorní praxi



**Dárci gamet**

**preventivní vyšetření**

# Klinicko-genetické vyšetření

- osobní anamnesa
- třígenerační rodokmen
- vyhledávání genetické rodinné zátěže (vývojové vady, dědičná onemocnění, poruchy reprodukce)
- stanovení karyotypu
- analýza nejčastějších mutací CFTR genu
- ?analýza nosičství SMA?
- ?analýza přenašečů pro nejčastější AR dědičné choroby

# Etické a právní aspekty prenatální diagnostiky

- vyšetření dobrovolné
- vždy dle přání rodiny
- dle platných zákonů
- genetické poradenství
- nedirektivní přístup
- snaha o maximální informovanost rodiny

# Problémy - Konflikty

- prenatalní diagnostika neodhalí veškerá onemocnění
- „dokonalé dítě“
- „kosmetické“ problémy
  
- vyloučení závažného postižení se zvýšeným rizikem pomocí cílené prenatalní diagnostiky nevyloučí narození dítěte s jinou závažnou nemocí

**Zákon ČNR č. 66/1986 o  
umělém přerušení  
těhotenství  
Vyhláška MZ ČR 75/86**

# Předčasné ukončení těhotenství

- Do 12. týdne těhotenství
- Do 24. týdne těhotenství
- Zákon 66 z roku 86 a vyhláška MZ 75 z roku 86
- Informovaný souhlas rodiny!

# Paragraf 2

- Po uplynutí délky 12. týdnů lze uměle přerušit těhotenství, jen je-li ohrožen život ženy nebo je prokázáno těžké poškození plodu nebo že plod je neschopen života.
- Svědčí-li pro umělé přerušení těhotenství genetické důvody, lze uměle přerušit těhotenství nejpozději do dosažení 24 týdnů těhotenství.

# Genetická indikace k UUT

- závažné dědičné choroby nebo VV diagnostikované u plodu metodami prenatální diagnostiky nebo průkaz jejich vysokého rizika
- riziko postižení závažnou dědičnou chorobou nebo vadou nad 10% stanovené genetickým vyšetřením
- faktory s prokázanými teratogenními nebo mutagenními účinky pro plod



# Doporučení Rady Evropy 1990

- genetická konzultace vždy
- vždy pro závažná postižení
- akreditovaná pracoviště
- konzultace nedirektivní
- participace obou partnerůinformovaný souhlas i pro rutinní metody
- informace dostatečná
- svoboda volby, bez závislosti na dalších administrativních postupech
- zákaz diskriminace
- důvěrnost informací

# Reprodukční medicína

## Reprodukční genetika

- interdisciplinární obor, který nutně vyžaduje úzkou a komplexní spolupráci specialistů v gynekologii, asistované reprodukci, lékařské genetice, prenatální diagnostice event. dalších oborů medicíny

# Prenatální a perinatální management těhotenství ze zjištěnou vývojovou vadou nebo dědičnou nemocí

- Konzultace odborníků, kteří budou nadále pečovat o těhotnou ženu - UZ specialisté, gynekolog, porodník, psychologická podpora..
- Konzultace specialistů, kteří budou pečovat po porodu o novorozence s postižením
- Plánovaný porod na pracovišti se specializovanou péčí - kardiocentrum, dětská chirurgie, kardiologie....

# Postnatální screening do 10/2009

- **Novorozenecký screening**
- **Ortopedické vyšetření luxace kyčelních kloubů**
- **Screening vrozeného šedého zákalu**
- **Screening poruchy sluchu**

# Novorozenecký screening

## Screenované nemoci od 10/2009

- Endokrinní onemocnění
- Kongenitální hypothyreosa
- Kongenitální adrenální hyperplasie - CAH

(kumulativní riziko u novorozenců  
1/2900)

# Novorozenecký screening Screenované nemoci od 10/2009

- Dědičné poruchy metabolismu
- Fenylketonurie (PKU, HPA)
- Leucinóza
- MCAD
- LCHAD
- VLCAD
- Def.karnitinpalmitoyltransferázy I a II
- Def.karnitinacylkarnitintranslokázy
- Glutarová acidurie
- Izovalerová acidurie

(1/4000)

# Novorozenecký screening

## Screenované nemoci od 10/2009

- Jiné
- Cystická fibrosa

(1/4000 - 6000)

- Kumulativní riziko všech 13 screenovaných onemocnění je asi 1/1200

# Presymptomatický screening

- **Choroby s pozdním nástupem příznaků**
- **Hereditární nádorová onemocnění**



# Postnatální péče a terapie

- Časná diagnostika
- Dispenzarizace
- Specializovaná péče

**Genetické poradenství je nezbytné na všech úrovních celého vyšetřovacího i léčebného procesu.**

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

**Maximální podpora rodinám,  
bez ohledu na jejich rozhodování.**