

# Reprodukční genetika

# Reprodukční medicína

## Reprodukční genetika

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

# Reprodukční genetik

Prekoncepční vyšetření

Možnosti genetického vyšetření

u párů s poruchami reprodukce

Prenatální diagnostika

Preimplantační genetická diagnostika

Vyšetření potenciálních dárců gamet

Management v těhotenství s postižením u plodu

Časná postnatální diagnostika

Novorozenecký screening

# 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 párů s poruchou reprodukce

- Otázky klinického genetika:
- 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

- Vrozené chromosomové aberace
- Monogenně dědičná onemocnění
- Vrozené vývojové vady
- Onemocnění s komplexní dědičností
- Zvýšená tendence ke spontánním potratům v rámci dědičných trombofilií
- Poruchy spermatogeneze na základě poruchy genových mutací

# 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 0,6-0,7%.

# 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
- Vrozené chromosomové aberace
- Získané chromosomové aberace (riziko zevního prostředí)
- Mikrodelece Yq11,23 - gen DAZ, oblasti AZF a,b,c
- gen CFTR

# 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)



# 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 partnerku a partnera
- „Carrier test“
- Při patologickém nálezu doporučíme případně vyšetření dalších rodinných příslušníků v riziku
- Doporučení cílené prenatální diagnostiky

# Rizika

- Všechno nelze odhalit prekoncepčním ani prenatálním vyšetřením
- Vyšší rizika u vícečetných gravidit
- Riziko předčasných porodů, fetálních ztrát
- Riziko přenosu mužské neplodnosti - delece AZF

**Dárci gamet**

**Preventivní genetická 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

# Prenatální diagnostika

Sekundární genetická prevence

# Prenatální diagnostika

- Screeningová vyšetření
- Cílená vyšetření
- Neinvazivní
- Invazivní

# 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 těhotenstvím asociovaný protein A
- FβhCH - volné beta podjednotka hCG
- **Kombinovaný screening**
  
- II. trimestr (16.-18.t.g.)
- AFP-alfafetoprotein
- total hCG - choriový gonadotropin
- uE3-nekonjugovaný 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)**

# Neinvazivní postupy

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

# NIPT - neinvazivní testování

- Volná fetální DNA v plasmě matky (původ fetální DNA je z placenty)
- Detekce +21 event. +18,+13, aneuploidie gonosomů
- Vyšetření po 10. týdnu těhotenství
- Vysoká cena
- Vysoká spolehlivost
- **Patologický nález je nutno ověřit invazivním vyšetřením**
  
- Jiné využití:
  - RhD plodu
  - Pohlaví plodu
  - Monogenně dědičné onemocnění plodu - de novo mutace, paternální mutace, AR dědičné nemoci?

# 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 v I. trimestru (cca 10 až 13+6 tg.)**
- (počet plodů, velikost, projasnění na krčku plodu, přítomnost nosní kůstky a další markery spojené se zvýšeným rizikem Downova syndromu)
- **UZ screening ve II. trimestru (cca 20 tg.)**
- (detekce poznatelných vrozených vývojových vad a nepřímých známek vrozených chromosomových aberací u plodu)

# Rozštěpy rtu a patra

- Populační frekvence CL 1/500-1/1000
- Většinou multifaktoriálně dědičná vývojová vada (polygenní dědičnost, onemocnění s komplexní dědičností)
- Existuje více než 200 syndromů, u kterých může být jedním z příznaků rozštěp rtu a/nebo patra
- **Vrozené chromosomové aberace - především trisomie +13 event. +18, mikrodeleční syndromy**
- Genetické syndromy asociované s CL/CP/CLP (van der Woude sy, EEC sy, Pierre Robin sequence...)

# UZ -prenatální kardiologie

(detekce poznatelných srdečních vad)

- Vrozené srdeční vady jsou nejčastější vývojovou vadou u člověka, často spojené s dalším postižením,
- Prenatální diagnostika srdečních vad vyžaduje specializovanou erudici a zkušenost
- Obvykle UZ kolem 20.t.g, některé VCC jsou zjištěny i dříve
- 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 screeningu (biochemického, kombinovaného, integrovaného)
- 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

# Cílená invazivní i neinvazivní prenatální diagnostika

- Vyšetření karyotypu plodu
- Vyšetření mikrotelečních syndromů a dalších submikroskopických změn chromosomů
- DNA analýza monogenně podmíněných onemocnění
- Diagnostika VVV

# 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, detekce submikroskopických změn (může být obtížná interpretace nálezů, často nutné vyšetření rodičů, odlišení kauzálních změn od variant bez klinického významu)

# Prenatální dg. monogenně podmíněných onemocnění

- Cílené vyšetření
- Předvyšetření rodiny (optimálně znalost mutace/mutací způsobující onemocnění v rodině)
- Náhodně většinou jen při UZ susp.patologii (CF, achondroplasia...)

# Preimplantační genetická diagnostika

- IVF
- Preimplantační genetický screening - aneuploidie
- Preimplantační genetická diagnostika - vysoké genetické riziko v rodině
- Strukturní chromosomové aberace - rodiče nosiči balancované aberace
- Monogenní choroby cíleně dle RA
- PGD - metody  
array-CGH, FISH, karyomapping, DNA analýza, NGS

# PGD

- alternativa k prenatální diagnostice
- preventivní a cílená diagnostika určité 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
- prevence potratů indikovaných po prenat. dg.

# PGD

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



# PGD

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

# 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

- prenatální diagnostika neodhalí veškerá onemocnění
- „dokonalé dítě“
- „kosmetické“ problémy
  
- vyloučení závažného postižení se zvýšeným rizikem pomocí cílené prenatální 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 MZd 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



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

- Konzultace odborníků, kteří budou nadále pečovat o těhotnou ženu, pokud je zjištěna nějaká patologie u plodu - 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, plastická chirurgie, kardiologie...

# Postnatální péče a terapie

- Časná diagnostika
- Dispenzarizace
- Specializovaná péče

# Novorozenecký screening

[www.novorozeneckyscreening.cz](http://www.novorozeneckyscreening.cz)

- **Presymptomatická vyšetření**
- **Choroby s pozdním nástupem příznaků**
  
- **Prediktivní testování**
- **Hereditární nádorová onemocnění**