

Reprodukční genetika

Renata Gaillyová
2019/2020

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%**.

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

Mikrodelece oblastí AZFa,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)

- Záchyt patogenní sekvenční varianty / mutace v *CFTR* genu je vyšší především u mužů s poruchou reprodukce (patologický SPG - oligo-, asthenospermie)
- Některé patogenní sekvenční varianty v *CFTR* genu jsou pro poruchu reprodukce typické (častější)

Kallmann syndrome

- Kallmann syndrome (KS) je geneticky podmíněné onemocnění charakteristické asociací vrozeného hypogonadotropního hypogonadismu v důsledku deficitu gonadotropin-releasing hormone (GnRH) a anosmie nebo hyposmie s hypoplazií nebo aplazií bulbus olfactorius.
- Příčinou jsou patogenní sekvenční varianty v genech:
- *KAL1* (XR-Xp22.32),
- *FGFR1* (8p12), *FGF8* (10q25q26), *CHD7* (8q12.2) a *SOX10* (22q13.1)-AD
- *PROKR2* (20p12.3) and *PROK2* (3p21.1) -AR

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

Dárci gamet

- 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

- Vrozených vývojových vad
- Vrozených chromosomových aberací
- Monogenně podmíněných nemocí

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

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 přerušování 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

Postnatální screening do 10/2009

- Novorozenecký (laboratorní) screening
- Ortopedické vyšetření luxace kyčelních kloubů
- Screening vrozeného šedého zákalu
- Screening sluchu

Novorozenecký screening

- NS je aktivní celoplošné vyhledávání choroby v jejím preklinickém stádiu
- Analýza suché kapky krve na filtračním papírku odebrané standardním způsobem z patičky novorozence
- Zakladatel prof. Robert Guthrie 1916-1995
- Screening fenylketourie USA od 1963

Rozšířený NS od 10/12 2009

- Věstník MZ ČR č. 6 /2009
- Rozšíření z 3 na 13 nemocí

Věstník MZČR částka 6, 2016

- Metodický návod k zajištění novorozeneckého laboratorního screeningu a následná péče (strana 2-11)
- Vydán 31.5.2016
- Platný od 1.6.2016
- Rozšíření o 5 nemocí
- Tento metodický návod nahrazuje Metodický návod k zajištění celoplošného novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče uveřejněný ve Věstníku MZ č. 6/2009. (2) Účinnost tohoto metodického návodu je od 1. kalendářního dne měsíce následujícího po uveřejnění ve Věstníku MZ; pro laboratorní vyšetření dle čl. 1. odst. 2. je rozhodující datum doručení screeningové kartičky do laboratoře poskytovatele.

Onemocnění vyhledávaná v rámci novorozeneckého laboratorního screeningu

a) endokrinní onemocnění (EO)

1. kongenitální hypotyreóza (CH)
2. kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)

Screenované choroby od 10/2009

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

Onemocnění vyhledávaná v rámci novorozeneckého laboratorního screeningu od 6/2016

b) dědičné poruchy metabolismu (DPM)

argininémie (ARG)

citrulinémie I. typu (CIT)

deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)

deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)

deficit biotinidázy (BTD)

deficit 3 - hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)

deficit karnitinpalmityltransferázy I (CPT I)

deficit karnitinpalmityltransferázy II (CPT II)

deficit karnitinacylkarnitintraslóky (CACT)

fenylketonurie (PKU) a hyperfenylalaninémie (HPA)

glutarová acidurie typ I (GA I)

homocystinurie z deficitu cystathionin beta-syntázy (CBS), pyridoxin non-responzivní forma

homocystinurie z deficitu methylenetetrahydrofolátreduktázy (MTHFR)

izovalerová acidurie (IVA)

leucinóza (nemoc javorového sirupu, MSUD)

Novorozenecký screening

Screenované nemoci od 10/2009

- Jiné
- Cystická fibrosa
- Kumulativní riziko všech screenovaných onemocnění 1/1200
- www.novorozeneckyscreening.cz

- **Presymptomatická vyšetření**
- **Choroby s pozdním nástupem příznaků**

- **Prediktivní testování**
- **Hereditární nádorová onemocnění**

