
Genetická prevence

Genetika a zdraví
18. 12. 2015

Lenka Falková

Délka těhotenství

- počítá se od prvního dne poslední menstruace → může být i o 14 dní dříve, než došlo k oplození
- 40 týdnů
- do 9. týdne = embryo
- od 9. týdne = plod (fetus)

Fetal Growth From 8 to 40 Weeks



Zastoupení genetických chorob

- incidence **vážných monogenně podmíněných chorob** odhadnuta na **0,36 %** u živě narozených dětí (studie na 1 000 000 dětí)
méně než 10 % se manifestuje po pubertě
- **0,6 %** populace má vrozenou **chromozomovou aberaci**
- až **80 %** populace onemocní do konce života **multifaktoriálně podmíněnou chorobou** (genetická predispozice + vliv vnějšího prostředí)

Primární genetická prevence

- preventivní postupy, které mohou být nabídnuty před (optimálně plánovanou) graviditou
 - reprodukce v optimálním věku
 - prevence spontánních a indukovaných mutací
 - očkování proti zarděnkám
 - prevence infekcí
 - prekoncepční a perikoncepční péče
 - vitamínová prevence velkých rozštěpových vad
 - prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře, případně specialisty
 - vyšetření získaných chromozomových aberací
 - kontracepce, sterilizace, adopce, dárcovství gamet

Reprodukce v optimálním věku

- ❑ s věkem ženy stoupá riziko vzniku náhodné vrozené chromozomové aberace u potomků, administrativní hranice 35 let (riziko VCA cca 1%)
- ❑ s věkem mužů se může zvyšovat riziko *de novo* vzniklých monogenně podmíněných onemocnění

Prevence spontánních a indukovaných mutací

- ❑ zdravý životní styl
- ❑ plánované rodičovství – omezení škodlivin – léky, pracovní prostředí

Očkování proti zarděnkám

Prevence infekcí

- ❑ prevence rubeolové embryopatie
- ❑ prevence vrozené toxoplazmózy
- ❑ cílené vyšetření při riziku infekčního onemocnění těhotných (*Cytomegalovirus* - CMV, *Varicella zoster*,...)

Prekoncepční a perikoncepční péče

- především gynekologická preventivní péče
- preventivní vyšetření párů s poruchami reprodukce

Vitamínová prevence velkých rozštěpových vad

- kyselina listová v dávce cca 0,8 mg denně (dvojnásobek dávky u negravidních)
- 3 až 6 měsíců před plánovaným početím a do konce 12. týdne gravidity

Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře, případně specialisty

- aktuální zdravotní stav
- rodinná zátěž - rodinná anamnéza – rodinný lékař
- konzultace dlouhodobé léčby vzhledem k plánované graviditě
- konzultace základního onemocnění vzhledem k plánované graviditě (epilepsie, diabetes mellitus, psychózy, hypertenze, astma...)

Vyšetření získaných chromozomových aberací

- ❑ preventivní vyšetření u osob vystavených rizikovému pracovnímu prostředí nebo rizikové dlouhodobé léčbě (imunosupresiva, cytostatika...)
- ❑ možnost vitamínové terapie na zlepšení regenerace DNA (3-6 měsíců)

Kontracepce, sterilizace

- ❑ kontracepce – dočasná zábrana početí při časově omezeném vlivu rizika (léčba)
- ❑ sterilizace – zábrana početí při dlouhodobě vysokém riziku postižení u potomků (dědičné nemoci)

Adopce

- ❑ náhradní rodinná péče jako možnost volby při vysokém genetickém riziku rodiny

Dárcovství gamet

- ❑ možnost dárcovství spermií, oocytů i embrya
- ❑ snížení vysokého genetického rizika
- ❑ reprodukční potíže

Sekundární genetická prevence

- postupy v graviditě – prenatální diagnostika a postnatální diagnostika
- včasná diagnostika postiženého plodu
- prenatální diagnostika
- preimplantační diagnostika
- předčasné ukončení těhotenství
- zábrana klinické manifestace dědičného onemocnění v předklinickém období
- presymptomatický screening
- genetické poradenství

Prenatální diagnostika (PND)

Metody:

- ultrazvukové vyšetření (UTZ)
- stanovení biochemických markerů v séru matky (biochemický screening)
- amniocentéza (AMC; odběr plodové vody; 15. – 18. t.g.)
- biopsie choriových klků (CVS; po 10. t.g.)
- kordocentéza (odběr fetální krve z pupečníku; po 20. t.g.)
- fetoskopie (přímé pozorování plodu fetoskopem)

Vyšetření

11. – 14. t.g. UTZ; časný záchyt možných vývojových vad

15. – 18. t.g. tzv. tripple test – trojitý test

biochemický screening: vyšetření krevního séra matky

zjištění rizika vývojových vad

zjišťování hladiny tří látek – alfafetoprotein, choriogonadotropin, estriol
přepočet na věk ženy

pouze výpočet rizika vady plodu (Downův syndrom, Edwardsův s.,
rozštěp neurální trubice)

pozitivní výsledek → doporučení k dalšímu vyšetření –

amniocentéza (odběr plodové vody); riziko ztráty plodu 0,5 – 1 %

velké procento falešně pozitivních výsledků, stresová situace pro matku
případná interupce kolem 20. t.g.

Vyšetření dobrovolné

Doporučení všem těhotným

Indikace k odběru plodové vody

Patologický výsledek biochemického screeningu

Patologický UTZ nález u plodu

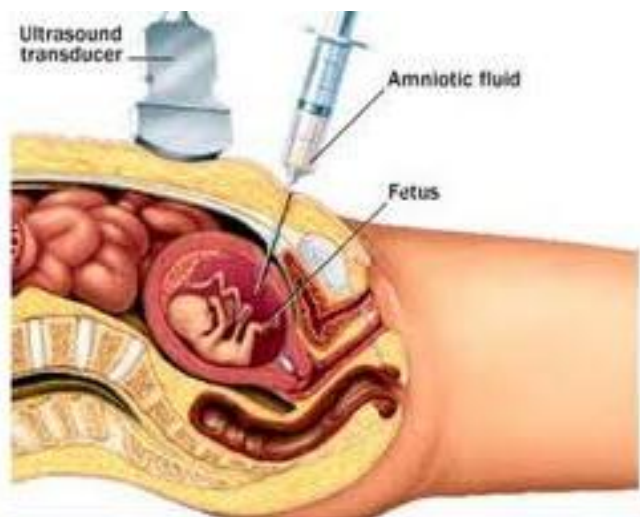
?Věk rodičů – ženy nad 35-38 let, součet věku partnerů nad 70-75 let ??

Nosičství balancované chromozomové aberace u rodičů

Vrozená chromozomová aberace v rodině, v předchozím těhotenství

IVF

Monogenně dědičné onemocnění v rodině



Screening I. trimestru

v 10.-14. t.g., krev

protein PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A)

hormon volný beta hCG

následuje

UTZ - tloušťka kožní řasy v oblasti šíje (projasnění na krčku), nepřítomnost nosní kůstky

procento záchytu trizomie 21

biochemický screening v II. trimestru 50-70 %

UTZ, b-hCG, PAPP-A v I. trimestru 95 %

UTZ screening II. trimestru ve 20 t.g.

detekce poznatelných vrozených vývojových vad a nepřímých známek vrozených chromozomových aberací u plodu

UTZ – prenatální kardiologie ve 21.t.g.

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

Poznání srdeční vady u plodu umožňuje dle závažnosti modifikovat další postup (ukončení těhotenství, léčba plodu, sledování a porod na specializovaném pracovišti)

- u každé ženy existuje riziko, že její plod/dítě bude mít chromozomovou vadu
- výchozí faktory závisí na věku matky a délce gestace
- riziko výskytu trisomií se zvyšuje s věkem matky
- riziko výskytu Turnerova syndromu a triploidie se s věkem matky nemění
- riziko výskytu chromozomových aberací je nejvyšší v raných stádiích gestace
- úmrtnost plodu s +21 mezi 12. (kdy se provádí NT) a 40. týdnem je cca 30 %
- úmrtnost plodu s +21 mezi 16. týdnem (kdy se provádí biochemické vyšetření mateřského séra ve II.trimestru) a 40. týdnem je cca 20 %
- u trisomií 18 a 13 a u Turnerova syndromu je úmrtnost plodu mezi 12.a 40. tg.cca 80 %.

Frekvence vzniku chromozomových aberací

- ❑ 20 – 50% všech početí
- ❑ 50 – 60% abortů v I. trimestru
- ❑ 0,56 – 0,7% živě rozených dětí VVV, psychomotorická retardace, sterilita, stigmatizace, aj.
- ❑ 5% všech rozpoznaných těhotenství – 4,4% se potratí, 0,6 % se narodí

Problémy PND

- prenatální diagnostika neodhalí veškerá onemocnění
- vyloučení závažného postižení se zvýšeným rizikem pomocí cílené prenatální diagnostiky nevyloučí narození dítěte s jinou závažnou nemocí

Etické a právní aspekty

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

Etické aspekty PND

- problematika interrupce všeobecně
- ? selekce na základě genomu
- náboženské přesvědčení (odmítnutí diagnostiky, pouze diagnostika, nikoliv interrupce)
- zájem rodičů vs. zájem dítěte
- otázka relativně mírného poškození
- kompetence obou rodičů
- ne/direktivnost genetického poradenství
- volba pohlaví (genetické a negenetické indikace)
- eliminace zdravotně postižených

Genetické indikace pro potrat - ČR:

do 24.t.g.: závažné poškození plodu prokázané PND
riziko dědičného onemocnění vyšší než 10%
prokázané působení teratogenů a mutagenů

nad 24.t.g.: ohrožení života matky
s životem neslučitelná vada u plodu

25.t.g. (24.t.g.!) - hranice viability plodu

Epigenetika – geny nejsou osudem

- Vliv **prostředí** – vč. výživy, stresu, emocí – mohou modifikovat geny bez změny „základního plánu“ DNA
- Tyto modifikace mohou být předávány další generaci
- Epigenetická kontrola – signály z prostředí řídí aktivitu genů
- Tok informací začíná podnětem z prostředí →
řídí vazbu regulačních proteinů → DNA → RNA → protein
(vs. Genetický determinismus – ústřední dogma molekulární biologie o toku genetické informace)
- Regulační proteiny – když jsou geny (DNA) obaleny proteiny, nemůže být informace přečtena
- Signál z prostředí – regulační proteiny – změna tvaru – oddělení od DNA – umožnění genové exprese nebo replikace
- Regulační proteiny spouští aktivitu genů



Změna prostředí – potlačit genetické mutace

„Agouti“ myši – vliv potravních doplňků na těhotné myši s abnormálním Aguti genem

Žlutá srst, extrémní obezita, predispozice ke kardiovaskulárním on., diabetu, rakovině

Gen. stejný

Rozdílná strava – výživové doplňky bohaté na methylovou skupinu – kys. listová, vit. B12, betain, cholin

Methylová skupina – účast na epigenetických modifikacích

Připojení methylové skupiny na DNA genu – změna vazebních vlastností regulačních proteinů

Vazba proteinů na gen příliš těsná – nemožnost odstranit proteinové pouzdro – gen nemůže být přečten

Metylace DNA – utlumit, pozměnit činnost genu

Epigenetické modifikace - přenos na potomstvo!

(životní zkušenosti rodičů utvářejí genetické vlastnosti jejich dětí...)



**KEEP
CALM
AND
LOVE
DNA**

