

# Reprodukční genetik

Možnosti genetického vyšetření  
u párů s poruchami reprodukce  
Vyšetření potenciálních dárců gamet

Renata Gaillyová, LF MU 2006

# Reprodukční genetik

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 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

# Genetické vyšetření

- Anamnesa
- Genealogie
- Karyotyp
- Mutační analýza CFTR genu
- DNA analýza oblastí AZF a,b,c, (Yq)

# Další sledování

- CAR
- Endokrinologie
- Urologie
- Andrologie
- Imunologie
- Další vyšetření dle event. základního onemocnění

# 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



# 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**

# Nejčastější chromosomové aberace u párů s poruchou reprodukce

- Mozaiky aneuploidie X u žen (45,X/46,XX/47,XXX...)
- Přestavby autosomů
- Klinefelterův syndrom + mozaika (47,XXY)
- Přestavby gonosomů
- Marker chromosomy
- 47,XYY
- jiné

# 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, HELLP syndromu, mrtvěř. dětí - f V a II
- MTHFR mutace C677T - porucha metabolismu kyseliny listové, SA především v I. trimestru

# 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
- zvyšuje 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, abrupce, preeklampsie, IUGR
- riziko časných SA není potvrzeno

# C677T MTHFR

- heterozygoti a především homozygoti mohou mít lehkou až střední formu hyperhomocysteinaemie
- homozygoti cca **11%** v evropské populaci, heterozygoti cca **40%**
- hyperhomocysteinemie může zvyšovat riziko aterosklerosy, tromboembolismu, defektů neurální trubice u plodů
- není jednoznačně prokázána souvislost se zvýšeným rizikem spontánních potratů a fetálních ztrát
- pozitivní ovlivnění vitamíny skupiny B a kyselinou listovou

# Mužská sterilita

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

# Mikrodelece oblastí AZF a,b,c genu DAZ

- Literární údaje - výskyt mikrodelece AZF a,b,c, asi u 4-5% infertilních mužů a asi u 15-18% u azoospermie



# CFTR gen

- Nosiči mutací a některých polymorfismů mají poruchu spermatogenese (IVS8poly T - 5T - CB/UAVD)
- Pacienti s CF - příčina mužské sterility
- Nosiči v populaci 1/25
- Nejčastější monogenně dědičné onemocnění - preventivní vyšetření před IVF, po opakovaných SA, případně po neúspěších IVF

# Význam genetického vyšetření

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

# Dárci gamet

## Klinicko-genetické vyšetření

- osobní anamnesa
- třígenerační rodokmen
- vyhledávání genetické rodinné zátěže (vývojové vady, dědičná onemocnění, poruchy reprodukce)
- stanovení karyotypu
- analýza nejčastějších mutací CFTR genu

# 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



# 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)