

# Reprodukční genetika

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

Renata Gaillyová, LF MU 2010

# Reprodukční genetika

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

# Další sledování

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

# 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%**.



# 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

# 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, trombembolismu, 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
- Výskyt mikrodelece AZF a,b,c asi u **15-18%** u azoospermie
- Riziko přenosu delece AZF na mužské potomky

# CFTR gen

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

# CFTR gen

- Populační frekvence mutace v CFTR genu v ČR je  $1/25$  - tj. **4 %**
- Záchyt v souboru 45 mužů s azoospermií - 10 mutací v CFTR genu u 9 mužů, tj. **22,2 %**



# 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/partnera při patologickém nálezu, případně vyšetření dalších rodinných příslušníků v riziku
- Doporučení cílené prenatální diagnostiky

# Genetické vyšetření sterilita ženy

- Anamnesa
- Genealogie
- Karyotyp
  
- Mutační analýza CFTR genu a trombofilní mutace při opak IVF neúspěchu

# Genetické vyšetření sterilita muži

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

# Genetické vyšetření opakované SA ženy

- Anamnesa
- Genealogie
- Karyotyp
- Trombofilní mutace
  
- Případně dle anamnesy  
mutační analýza CFTR  
genu

# Genetické vyšetření opakované SA muži

- Anamnesa
  - Genealogie
  - Karyotyp
- 
- Případně dle anamnesy  
mutační analýza CFTR  
genu

# Prenatální diagnostika

- Biochemický screening
- I. trimestr - PAPP-A, free beta hCG
- (M. Down, sy Edwards)
- II. trimestr - AFP, hCG, uE3
- (M. Down, sy Edwards, NTD, SLOS)
  
- Kombinovaný screening
- I. trimestr - BCH+UZ (NT)
- Integrovaný screening
- I. + II. trimestr

# Prenatální diagnostika

- UZ screening - 12.-20.-33t.g.
- Detekce poznatelných vývojových vad, srdečních vad, nepřímých známek chromosomových aberací
- Kontrola růstu a vývoje plodu
- 20.-22.t.g. - UZ prenatální kardiologie - detekce vrozených srdečních vad poznatelných UZ

# Prenatální diagnostika

- Invazivní dg
- CVS 11.-14.t.g.
- AMC 15.-18.t.g.
- Kordocentéza po 20.t.g.
  
- Stanovení karyotypu plodu
  
- Mikrodelece - cíleně
- DNA analýza monogenních chorob - cíleně



# Prenatální diagnostika

## Preimplantační dg.

- Po IVF
- **Preimplantační genetický screening** nejčastější aneuploidie - chromosomy 13,18,21,X,Y,  
+chromosomy 15,16,22 (časté u SA)
- **Preimplantační genetická diagnostika - cíleně**
- Strukturní chromosomové aberace - rodiče nosiči balancované aberace
- Monogenní choroby cíleně dle RA

# 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
- finanční náročnost metody
- malé množství materiálu (diagnosa z 1 nebo 2 buněk)
- nutnost IVF i u fertálních párů
- nutno doporučit vždy kontrolu klasickými metodami
- větší riziko diagnostického omylu
- neodhalení případného mozaicizmu !!
- etické hledisko
- finanční náročnost
- náročnost na tým, pracoviště a správnou praxi

**Dárci gamet**

**prevence**

# Klinicko-genetické vyšetření

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

# Osobní a rodinná anamnesa

- sterilitas sanata - "vyléčené pacientky"  
???
- bezdětní dárci a dárkyně ???
- zátěž v rodě bez dostupné zdravotní dokumentace ???
- Anamnest. údaje od potenciálních dárců na OLG 2001 - katarakta, rozštěpová vada rtu a parta, PMR, VVV ledvin, VCC u dítěte
- přesnost závisí na údajích od dárců

# 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 nálezů 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