



Genetická prevence

RNDr. Michaela Klementová

Genetická prevence

Eufenická=upravuje jen fenotyp (plastická chirurgie, úprava stravy u dědičných intolerancí)

- Neovlivňuje genotyp
- Zvýšení životaschopnosti postižených
- Zvyšování četnosti alel v genofondu

Eugenická=snaha předcházení dědičných zatížení populace

Genetické poradenství

Lékařská genetika

... je široce interdisciplinární obor preventivní medicíny

Lékařská genetika se podílí na včasné diagnostice, léčení a prevenci geneticky podmíněných onemocnění a vrozených vývojových vad u člověka.

Preventivní postupy

- Primární genetická prevence

= preventivní postupy, které můžeme nabídnout před (optimálně plánovanou) graviditou

Preventivní postupy

- Primární genetická prevence
 - Sekundární genetická prevence
- = preventivní postupy, které můžeme nabídnout po početí

Primární genetická prevence

- Genetické poradenství
- Reprodukce v optimálním věku
- Prevence spontánních a indukovaných mutací
- Očkování proti rubeole, prevence infekcí
- Prekoncepční a perikoncepční péče
- Vitamínová prevence rozštěpových vad

Primární genetická prevence

- Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře nebo specialisty
- Vyšetření získaných chromosomových aberací
- Kontracepce - zábrana početí dočasná při časově omezeném vlivu rizika (léčba)
- Sterilizace - zábrana početí při dlouhodobě vysokém riziku postižení u potomků
- Adopce
- Dárcovství gamet - Možnost dárcovství spermií, oocytů, embrya

Genetické poradenství

- Specializovaná konzultace a genealogická studie partnerů, případně specializovaná laboratorní vyšetření, které mohou potvrdit nebo vyloučit podezření na genetickou zátěž v rodině

Genealogie

-je pomocná věda historická, která zkoumá vztahy mezi lidskými jedinci, vyplývající z jejich společného rodového původu.
- Patří mezi nástroje genetického výzkumu člověka
- Sestavením rodokmene je možné sledovat výskyty různých znaků v rodinách
- Na základě dědičnosti možnost určit pravděpodobnost výskytu znaku v další generaci

Genealogické DNA testování

- analyzuje STR markery či SNP markery (jednonukleotidové polymorfizmy) na specifických pozicích DNA daného vzorku pro účely genealogie
- výsledky testů neslouží pro jakoukoliv lékařskou diagnózu ani pro zjištění vrozených dispozic k některým genetickým poruchám
- jediným cílem je získat informace o rodové linii

Reprodukce v optimálním věku

- S věkem ženy stoupá riziko vzniku náhodné vrozené chromosomové aberace u potomků, hranice ??? let
- S věkem mužů se může zvyšovat i 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 embryopathie
- Prevence vrozené toxoplasmosy
- Cílené vyšetření při riziku infekčního onemocnění těhotných

Vitamínová prevence rozštěpových vad

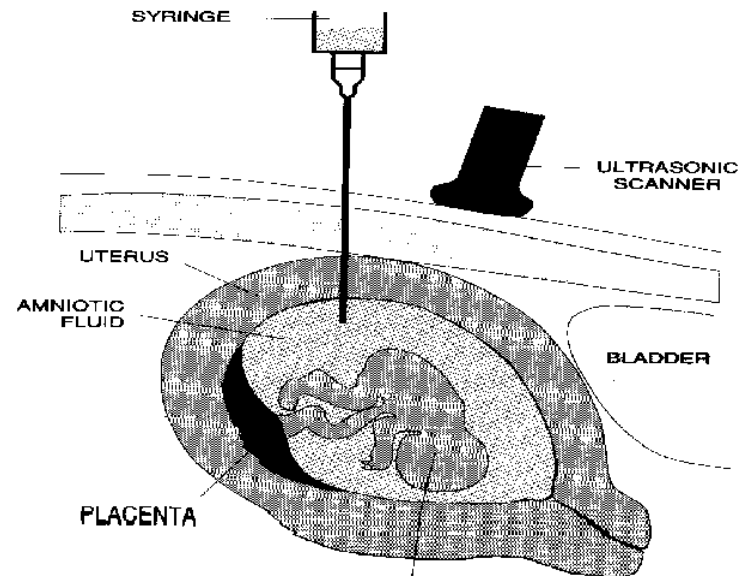
- Kyselina listová v dávce 0,8 mg denně
3 - 6 měsíců před plánovaným početím
a do konce 12. týdne gravidity

Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře, případně specialisty

- Aktuální zdravotní stav
- Rodinná zátěž - rodinná anamnesa
 - rodinný lékař
- Konzultace terapie vzhledem k plánované graviditě, konzultace základního onemocnění vzhledem k plánované graviditě (epilepsie, diabetes mellitus, psychosy, hypertenze, Asthma bronchiale, Crohnova choroba,....)
- Riziko dlouhodobé terapie - získané chromosomové aberace u ženy i muže

Sekundární genetická prevence

- Postupy v graviditě -
prenatální diagnostika a
postnatální diagnostika



Sekundární genetická prevence

- Genetické poradenství
- Prenatální screening vrozeých vad a chromosomových aberací
- Cílená invazivní i neinvazivní prenatální diagnostika
- Preimplantační diagnostika
- Prenatální a perinatální management těhotenství ze zjištěnou vývojovou vadou nebo dědičnou nemocí
- Prenatální terapie - pokud je možná

Sekundární genetická prevence

- Předčasné ukončení těhotenství
- Postnatální screening
- Presymptomatický screening
- Zábřana klinické manifestace dědičného onemocnění v předklinickém období
- Postnatální péče a terapie
- Retrospektivní genetické poradenství

Prenatální diagnostika

Prenatální diagnostika zahrnuje vyšetřovací postupy směřující k vyhledávání statisticky významné odchylky ve struktuře nebo funkci, která přesahuje hranice fenotypové variability

Prenatální diagnostika vrozených vad a dědičných nemocí umožňuje v závažných případech ukončení gravidity, u dalších je možno v předstihu plánovat optimální perinatální péči.

Prenatální diagnostika

- Screeningová vyšetření
- Cílená vyšetření
- Neinvazivní
- Invazivní

Neinvazivní postupy

- UZ vyšetření
- Biochemické vyšetření

Screening

- I. trimestr (10.-14.t.g.)
- NT- nuchální projasnění - UZ
- PAPP-A- s těhotenství asociovaný protein A
- FBhCH - volné beta podjednotka hCG
- **Kombinovaný screening**

- II. trimestr (16.-18.t.g.)
- AFP-alfafetoprotein
- total hCG - choriový gonadotropin
- uE3-nekonugovaný estriol
- **Biochemický screening**

- (NT + PAPP-A + AFP + total hCG + uE3)
- **Integrovaný screening**

- Vyhledávání zvýšeného rizika Downova syndromu, event. +18, +13, rozštěpů neurální trubice (NTD), event. syndrom Smith-Lemli-Opitz (AR)

Sekvenční screening (Nikolaides)

- U každé ženy existuje riziko, že její plod/dítě bude mít chromosomovou vadu.
- Výchozí faktory neboli apriorní riziko závisí na věku matky a délce gestace.
- Individuální riziko se vypočítá vynásobením apriorního rizika řadou koeficientů pravděpodobnosti, které závisí na výsledcích řady screeningových vyšetření.
- Při každém vyšetření se apriorní riziko vynásobí koeficientem pravděpodobnosti daného testu k výpočtu nového rizika, které se pak stává apriorním rizikem pro další testy.

Opětovný výskyt chromozomálních aberací (Nikolaides)

- Pokud již měla žena plod nebo dítě s trisomií, riziko u dalšího těhotenství je o 0,75 % vyšší než apriorní riziko.
- Opětovný výskyt je chromosomově specifický.

Vliv věku matky a délky gestace (Nikolaides)

- Riziko výskytu trisomií se zvyšuje s věkem matky.
- Riziko výskytu Turnerova syndromu a triploidie se s věkem matky nemění.
- Riziko výskytu chromosomových 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 2 %.
- U trisomií 18 a 13 a u Turnerova syndromu úmrtnost plodu mezi 12. a 40. tg. cca 80 %.

UZ screening třístupňový

- 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 I. trimestru v 10-13.t.g.** (počet plodů, velikost, projasnění na krčku plodu, přítomnost nosní kůstky - riziko Downova syndromu)
- **UZ screening II. trimestru ve 20 t.g.** (detekce poznatelných vrozených vývojových vad a nepřímých známek vrozených chromosomových aberací u plodu)

UZ -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)

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, mikródeleční syndromy
- Genetické syndromy asociované s CL/CP/CLP
(van der Woude sy, EEC sy, Pierre Robin sequence...)

Sekundární prevence Prenatální diagnostika

- UZ vyšetření - není 100% spolehlivá
- Informace pro rodiče
- Upřesnění rizika - vyloučení kombinace se známými závažnými chorobami spojenými s rozštěpem rtu event. patra
- Stanovení karyotypu plodu
- Vyšetření metodou array CGH
- Plánování dalšího postupu - konzultace o možnostech léčení
- Porod na specializovaném pracovišti
- Neonatální korekce

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

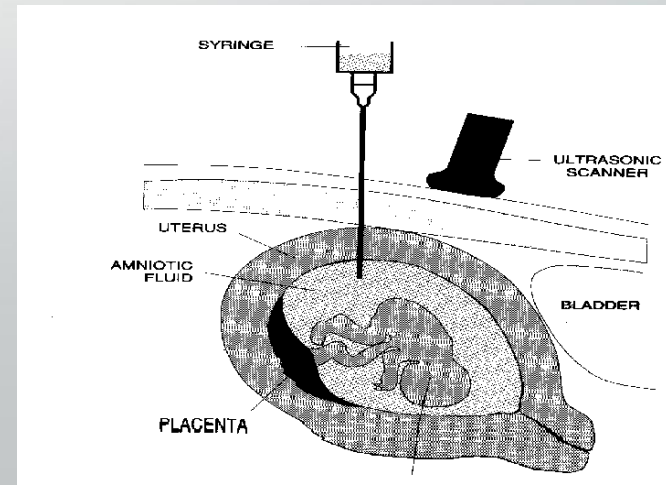
- Konzultace odborníků, kteří budou nadále pečovat o těhotnou ženu - UZ specialisté, genetik, gynekolog, porodník, psychologická podpora..
- Stanovení co nejpřesnější diagnózy - prognózy, vyloučení kombinace s jiným postižením
- Konzultace specialistů, kteří budou pečovat po porodu o novorozence s postižením
- Plánovaný porod na pracovišti se specializovanou péčí - kardiocentrum, dětská chirurgie, kardiologie....

Neinvazivní vyšetření volná fetální DNA v periferní krvi matky

- Downův syndrom a nejčastější vrozené chromosomové aberace
- Pohlaví plodu - SRY
- Rh D plodu
- Některé monogenně podmíněné choroby (achondroplazie)

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**



Cílená invazivní i neinvazivní prenatální diagnostika

- Vyšetření karyotypu plodu
- Vyšetření mikrotelecií
- Vyšetření submikroskopických chromosomových změn
- DNA analýza monogenně podmíněných onemocnění

Indikace k odběru plodové vody resp. K invazivní prenat. dg.

- Patologický výsledek biochemického screeningu
- 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 - ženy nad (35) 38 let, součet věku partnerů nad 70-75 let, věk otce - nové mutace (Achondropalsie, NF)
- ??? IVF/ICSI...

Záchyt patologických karyotypů - AMC

- Numerické aberace

47,X*,+21

47,X*,+18

47,XY,+2 (moz.)

45,X

47,XXY

- Strukturní aberace

46,XY,der(14;21)mat

46,XY,der(15)t(13;15)mat

46,X*,inv(9qh)

46,XX.inv(2)

- Kombinované

45,XX,-13 / 46,XX,r(13), 12:3

Prenatální vyšetření metodou PCR

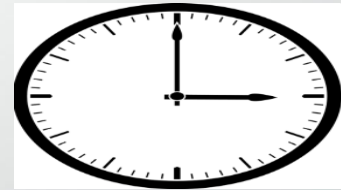
QF

- Vyšetření nejčastějších početních změn chromosomů 13, 18, 21, X a Y (15,16,22)
- Výsledek za 24-48 hodin
- Indikace: časová tíseň, na žádost pacientky
- Ceník FN Brno
- Neúspěšná kultivace
- Potracené plody

Direct PCR

Přímá kvantitativní fluorescenční polymerázová řetězová reakce (direct QF-PCR)

- ◆ prenatální i postnatální detekce trizomie chromozomu 21 (Downův syndrom)
- ◆ určení pohlaví plodu
- ◆ vyšetření z amniové tekutiny (AMC) nebo periferní krve
- ◆ velice rychlá metoda
- ◆ výsledek **do 3 hodin** po dodání biologického materiálu
- ◆ zkrácení doby čekání na výsledek na minimum



Preimplantační genetická diagnostika PGD

Jedná se o časnou prenatální diagnostiku, která je vázaná na techniky umělého oplodnění.

- PGD je metoda umožňující genetickým vyšetřením jedné nebo dvou buněk (blastomer) odebraných z vyvíjejícího se embrya odhalit genetické abnormality budoucího plodu. K transferu do dělohy lze vybrat pouze embrya bez genetické zátěže.
- Před provedením PGD doporučujeme **prekoncepční genetické vyšetření a stanovení karyotypu partnerů event. další genetické vyšetření dle anamnézy.**

PGD

- Metoda, která umožňuje rizikovým párům mít nepostižené dítě, bez nutnosti využívat klasickou prenatální diagnostiku, která s sebou nese možnost / nutnost rozhodování o ukončení gravidity
- alternativa k prenatální diagnostice
- alternativní prevence potratů indikovaných po amniocentéze
- preventivní a cílená diagnostika dané geneticky dědičné nemoci
- selekce embryí pro IVF u párů s rizikem genetické choroby

PGD

- Preimplantační genetický screening
- nejčastějších aneuploidie - FISH, array CGH
- Preimplantační genetická diagnostika
- vrozené chromosomové
aberrace např. u nositelů balancovaných translokací
- DNA analýza monogenních onemocnění

Nové metody pro PGD

- DNA mikroarray
- Chip technology...
- Postupně zaváděn do klinické praxe

In vitro fertilizace - IVF

- Optimální počet oocytů
- Možnost kryokonzervace
- U fertálních párů zábrana spontánní gravidity
- Poor responders -nižší úspěšnost
- Specifický informovaný souhlas pro PGD pro každou plánovanou diagnostickou metodu včetně rizika možné chyby a doporučení klasické prenatální diagnostiky

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

- finanční náročnost metody
- časová tíseň, malé množství materiálu - blastomery (1 nebo 2 buňky),
- Nutnost zamrazení embryí a KET při odběru trophoectodermu
- nutnost IVF i u fertilních párů
- nutno doporučit vždy kontrolu klasickými metodami
- **Embryo je cytogeneticky nestabilní**
- větší riziko diagnostického omylu
- neodhalení případného mozaicizmu
- etické hledisko
- náročnost na tým, pracoviště a správnou praxi

Follow up

- Cílem PGD je narození zdravého dítěte
- Monitorování výsledků IVF (implantation rate, Clinical pregnancy rate, clinical pregnancy loss -SA)
- Dlouhodobé sledování dětí narozených po metodách IVF/PGD
(není možné u „cestujících pacientů“)

Prenatální terapie - pokud je možná

- Rh inkompatibilita - kontroly KO, transfuse
- Kortikoidy u congenitální adrenální hyperplasie
- Fetální terapie vývojových vad - urogenitálního traktu, srdeční vady...

Novorozenecký screening (NS) definice

- Aktivní celoplošné vyhledávání choroby v populaci všech novorozenců v jejím preklinickém stadiu
- Vyhledávání pomocí laboratorní metody - princip analýzy tzv. suché kapky krve na filtračním papírku odebrané standardním způsobem

Postnatální screening do 10/2009

- Fenyلكetonurie
- Kongenitální hypothyreosa
- Congenitální adrenální hyperplasie
- Ortopedické vyšetření luxace kyčelních kloubů
- Kongenitální katarakta

Novorozencký screening

Screenované nemoci od 10/2009

- Endokrinní onemocnění
- Kongenitální hypothyreosa
- Kongenitální adrenální hyperplasie - CAH

(1/2900)

Novorozencký screening Screenované nemoci od 10/2009

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

(1/4000)

Novorozenecký screening

Screenované nemoci od 10/2009

- Jiné
- Cystická fibrosa

(1/4000)

- Kumulativní riziko všech screenovaných onemocnění 1/1200