

Vaše cesta ke zdravému dítěti

Preimplantační genetická diagnostika



Vážený klienti,

Sanatorium REPROMEDA patří již téměř 15 let mezi přední česká i evropská centra reprodukční medicíny. Již od počátku své historie se zaměřujeme nejen na komplexní péči o neplodné páry, ale trůufám si také tvrdit, že jsme doslova novátorem na poli prevence dědičných nemocí a vrozených vývojových vad.



Naším cílem není jen dosažení pozitivního těhotenského testu. Svoji snahu směřujeme ještě mnohem dále, a sice k tomu, aby se okamžik velké radosti nad pozitivitou testu proměnil v **prosperující těhotenství zakončené porodem zdravého dítěte.**

Bohužel, řada párů má v současnosti s reprodukcí problémy, které často souvisejí s genetickým zatížením. Ale i takovým párům, které mají problém s otěhotněním nebo později pak s donošením zdravého plodu, jsme schopni účinně pomoci.

Jednou z hlavních strategií, jak můžeme **úspěšně zdolávat genetická rizika, je preimplantační genetická diagnostika (PGD.)** A právě o jejích metodách, zacílení a přínosu pro léčbu neplodnosti pojednává brožurka, kterou držíte právě v rukou.

Pevně věřím, že mnohým z vás pomůže otevřít Vaši cestu ke zdravému dítěti...



MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D.

Ředitelka Sanatoria Repromeda

Čím se zabývá preimplantační genetická diagnostika?

Preimplantační genetická diagnostika je obor s přibližně dvacetiletou historií, ve kterém se již řadu let profilujeme a pomáháme tak lidem s genetickými faktory neplodnosti, aby se stali šťastnými rodiči zdravých dětí. PGD je dosud **jediná preventivní metoda**, která umí zajistit, aby i v rodině, kde je vysoké riziko dědičného onemocnění nebo riziko vrozené vývojové vady, bylo počato dítě, které bude po této stránce opravdu zdravé.



PGD je zároveň také metodou, kterou lze provádět **pouze v souvislosti s mimotělním oplozením (IVF)**. Na rozdíl od prenatalní diagnostiky totiž **dokáže rozeznat vývojovou vadu** nebo dědičné onemocnění již ve stádiu raného embrya, tedy ještě **před tím, než je implantováno do dělohy matky**. Daný pár může být tedy ušetřen velkého zklamání, kdy je na základě výsledku prenatalní diagnostiky doporučeno přerušení těhotenství ve II. trimestru a následně indukován potrat. Přerušeni těhotenství v této fázi znamená velmi výrazný zásah do mateřského organismu a představuje velkou psychickou zátěž nejen pro ženu, ale pro celý rodičovský pár i jeho nejbližší okolí. Neméně obtížná je také situace, kdy se pár rozhodne těhotenství nepřerušit a vyrovnává se s narozením postiženého dítěte.

PGD tedy představuje pro rodiny s genetickou zátěží jedinou spolehlivou metodu k vyloučení přenosu závažných vad a dědičných chorob na potomky.

Naše zkušenosti, naše odbornost, naše péče = Vaše úspěchy!

Na následujících stranách vás seznámíme s metodami PGD a vysvětlíme vám, pro které případy jsou jednotlivé varianty vhodné.

Všechny PGD cykly, tj. (IVF cykly s PGD vyšetřením), probíhají v určité fázi shodně, a to na začátku a na koci cyklu. Pro všechny je tedy společná počáteční hormonální stimulace ženy, odběr vajíček, jejich oplození, následná kultivace embryí a závěrečný embryotransfer (vložení vajíčka do dělohy).

Prostřední část PGD cyklu probíhá však u jednotlivých diagnóz a indikací různě. Zde se provádí odběr genetického materiálu k vlastnímu vyšetření, tzv. biopsie embrya, zde volíme konkrétní vyšetřovací metody a plánujeme časování embryotransferu.

Preimplantační genetická diagnostika monogenních chorob nebo-li vzácných dědičných onemocnění

je určena pro páry, kde je prokázáno riziko přenosu závažného genetického onemocnění, které je přenášeno **poruchou jednoho genu** (odtud název monogenní choroby) z rodičů na potomka.

Ve vědeckých databázích existuje zmínka o cca 5.000 monogenně dědičných chorob, které jsou potenciálně zjistitelné pomocí PGD. Člověk má přibližně 25 000 genů a každý gen může být postižen mutací, respektive více mutacemi. Znamená to tedy, že u řady chorob ještě není známa dědičná souvislost ani příčinná mutace, nevíme tedy přesně, který gen nebo jeho mutace je příčinou daného onemocnění.

Jaká onemocnění lze vyšetřit v genetické laboratoři Sanatoria REPROMEDA?

V genetické laboratoři Sanatoria REPROMEDA pracuje tým specialistů, kteří jsou schopni připravit vše tak, aby prakticky jakákoliv monogenně dědičná choroba mohla být detekována pomocí PGD.

Neklademe si žádné hranice a jsme připraveni překonávat veškeré překážky. Každá rodina má svůj specifický genetický problém a přístup je vždy zcela individuální. I když se najdou rodiny, které mají klinicky stejné nebo podobné onemocnění, geneticky může situace vypadat zcela odlišně. Proto pracujeme s genetickými problémy rodiny tak, jak jsou, a pro každou rodinu hledáme optimální řešení, abychom mohli pomoci co největšímu počtu párů.



Jak se partneři dozvědí, že v jejich rodině je zátěž pro určité dědičné onemocnění?

Nejčastěji se partneři dozvědí o genetické zátěži v rodině bohužel tak, že počnou dítě, u kterého se v průběhu těhotenství pomocí prenatalní diagnostiky anebo po porodu prokáže závažné onemocnění dědičného charakteru. V lepším případě se může jeden nebo oba partneři dozvědět o své zátěži předem – to tehdy, když je genetické vyšetření provedeno preventivně při zjištění onemocnění jiného člena rodiny, apod. Pokud se pár rozhodne, že v následujícím těhotenství chtějí danému



onemocnění rozhodně předejít, mohou se obrátit přímo na naše pracoviště s žádostí o pomoc.

Jaké jsou nejčastější typy dědičnosti tzv. monogenních chorob?

Máme-li jednoduše popsat základní typy dědičnosti, můžeme rozdělit monogenně dědičné choroby do tří základních skupin.

1. Může se jednat o dědičnost tzv. "**recesivní**", kdy jsou oba partneři zdravými nosiči určité genové mutace, která se vyskytuje pouze na jedné alele. Nosič tedy zdědí mutaci na jedné z alel - má tedy zátěž zděděnou po jednom z rodičů. Pokud se setkají jako partneři dva nosiči mutace ve stejném genu, pak je pravděpodobnost, že dítě zdědí danou chorobu ve 25 %. V 50 % případů lze očekávat narození nosiče a ve zbylých 25 % je pravděpodobné, že dítě bude zcela zdravé, tedy nezdeří ani jednu z mutovaných alel. Do této skupiny patří zcela nejčastěji dědičná choroba v našem pásmu - a sice cystická fibróza, dále spinální muskulární atrofie, všechny metabolické poruchy (např. fenylketonurie), aj.

2. Některá onemocnění jsou děděná tzv. "**dominantně**", kdy nosič mutace na jedné alele je zároveň i postižený danou chorobou. V těchto případech existuje bez využití metod reprodukční genetiky vysoké riziko přenosu a pravděpodobnost, že potomek onemocnění zdědí, je 50 %. Mezi taková onemocnění patří např. neurofibromatóza, Marfanův syndrom, Huntingtonova chorea, familiární hypercholesterolemie a další.

3. Jiná onemocnění jsou děděná ve **vazbě na pohlavní chromosom** (tzv. sex-linked diseases). Zpravidla je tato choroba přenášena mutací genu na X chromosomu. V případě početí dcery je 50% pravděpodobnost, že bude nosičkou, v případě narození chlapce je pravděpodobnost postižení 50 %, stejně jako je 50% pravděpodobnost, že syn bude zdravý. Do této skupiny patří onemocnění, jako je hemofilie A, hemofilie B, syndrom fragilního X, Duchennova muskulární dystrofie, a mnoho dalších.

Co musí pár před provedením PGD podstoupit?

Každý pár musí před zařazením do programu asistované reprodukce absolvovat soubor různých vyšetření. Klinický odborník tak získá představu o tom, jaký stimulační protokol bude pro partnerku vhodný, a jaké konkrétní metody a postupy by se měly u IVF cyklu použít. Pokud se ukáže, že partneři jsou vhodnými adepty k provedení IVF cyklu, proběhne konzultace u klinického genetika, který se specializuje právě na problematiku PGS. Partneři se dozvědí veškeré potřebné informace pro zdárné absolvování celé léčby a mají možnost je opakovaně s našimi odborníky diskutovat.

Co je zapotřebí pro zdárné provedení PGD monogenní choroby z genetického hlediska?

Pro orientaci v problému potřebujeme pokud možno zprávu z genetického pracoviště, kde byl dotyčný člen rodiny vyšetřován a pokud možno zprávu z molekulárně-genetické analýzy. Pokud takové zprávy rodina nemá, naše pracoviště klinické genetiky bude páru maximálně nápomocno v dalším postupu a procesu vyšetřování či při získávání již provedených vyšetření z jiných pracovišť.

Dále potřebujeme získat DNA členů rodiny. Základní schéma se drží tzv. **pravidla "tří vzorků"** - tedy vzorku od postiženého dítěte (či jiného člena rodiny) a vzorků vyšetřovaného páru.



Jak zajistit materiál pro přípravná vyšetření?

Je možné postupovat tak, že se vyšetřovaným osobám odebere krev buď přímo v Sanatoriu REPROMEDA nebo v jiném zdravotnickém zařízení kdekoliv v ČR nebo i jinde na světě (pokud je v dané zemi povolen vývoz vzorku krve). Následně je vzorek vhodně transportován do genetické laboratoře, kde je z krve provedena izolace DNA. Můžeme však také pracovat již s dříve izolovanou DNA, která byla skladována na jiném pracovišti. V určitých případech lze pracovat i s jinými materiály, nežli je krev. Vždy předem klientům osobně vysvětlí pracovníci našeho centra. V případě, že převážet, předáme klientům vždy informace ohledně odběru, skladování a



Podrobnosti odborní je nutné materiál kompletní

bezpečného transportu daného materiálu. V poslední době přistupuje i možnost pracovat s DNA izolovanou z bukálního stěru (stěru z vnitřní strany tváří), což v řadě případů situaci zjednodušuje.

Jak dlouho trvá přípravná fáze (tzv. optimalizace metody)?

Od získání potřebných vzorků potřebuje laboratoř řádově několik dnů k provedení optimalizace metody.

Co je to Karyomapping?

Karyomapping je nová revoluční metoda umožňující vyšetření embryí párů s monogenními onemocněními. Jedná se o metodu, jež umožňuje univerzálně vyšetřit, zda embryo nese danou mutaci. Výhodou této metody je především fakt, že odpadá zdlouhavá příprava celého procesu PGD, a tudíž se zkrátí čas léčby daného páru.

Jaké jsou základní podmínky pro úspěšné absolvování PGD ?

Z obecného hlediska je zapotřebí dostatek kvalitních embryí, protože musíme již od počátku počítat s tím, že určitá část embryí



bude vyřazena právě pro pozitivní záchyt vloh pro dědičné onemocnění. Pokud se nepodaří v jednom cyklu získat dostatečné množství embryí, aby byla dobrá šance na transfer zdravého embrya, lze všechna embrya zamrazit a v některém z následujících cyklů stimulaci a odběr vajíček provést znovu.

K vyšetření lze využít i polocyty (tzv. pólových tělísek) vajíčka. Toto vyšetření může však posoudit pouze mateřskou část genomu a využívá se jí v případě vyloučení chorob, jejichž nosičkou je matka, nebo k posouzení genetické kvality vajíček (vyloučení chromosomálních abnormit přenesených od matky). Tento postup se zpravidla používá v zemích, kde zákon neumožňuje odebírat a vyšetřovat buňky embryí.

K vyšetření pak můžeme sloučit dohromady embrya z obou cyklů. Takto lze zajistit mnohem vyšší pravděpodobnost nálezu zdravého embrya.

Jak probíhá PGD monogenních chorob?

Pro PGD vyšetření je zapotřebí provést tzv. biopsii, tedy odběr jedné buňky či skupiny buněk. Nejčastěji se biotupují buňky embrya (blastomery) den 3 vývoje embrya, nebo skupiny buněk z blastocysty - tzv. trofektoderm (den 5 nebo 6 vývoje embrya).

V případě vyšetření monogenních chorob se dává přednost biopsii trofektodermu, existují však případy, kdy je doporučeno vyšetřovat blastomery. Toto je vždy na individuálním zvážení a je předmětem odborné osobní konzultace.



Lze při provedení PGD pro konkrétní dědičnou chorobu zjistit i jiné informace a vyloučit jiné vady - například chromosomové?



Metoda Karyomapping umožňuje odhalit některé chromosomové abnormality, které byly doposud neodhalitelné. Díky tomu je možné vybrat embryo s největším implantačním potenciálem. Jinými slovy, jsme schopni vybrat embryo, které má největší pravděpodobnost, že se uhnízdí v děloze matky a zvýšíme tak šance na otěhotnění

Je po provedení PGD povinné vyšetření plodové vody (amniocentéza)?

Všechny těhotné ženy by měly projít neinvazivním prenatalním vyšetřením, sestávajícím z odběru krve a provedení specializovaného ultrazvukového vyšetření. Invazivní vyšetření je však indikováno pouze v těch případech, když by neinvazivní vyšetření upozornilo na nějaké nesrovnalosti a rizika. Provedení PGD tedy není samo o sobě indikací k provedení odběru plodové vody. Záleží však na přání páru, pokud si přejí ověření výsledku PGD z plodové vody, je možné toto vyšetření nabídnout.



Lze získat na tuto léčbu příspěvek ze zdravotního pojištění?

Velkou výhodou pro páry s genetickými riziky je možnost získat úhrady léčby ze zdravotního pojištění u většiny zdravotních pojišťoven. Podmínkou úhrady je indikace metody PGD specializovaným klinickým genetikem. Více informací o pojišťovnách, které v současnosti příspěvek hradí, a další podrobnosti získáte na konzultacích s našimi odborníky.

Jak mohu získat další konkrétní informace o PGD?

Páry, které mají zájem o další informace o PGD, se mohou objednat ke konzultaci telefonicky. Reprodukční specialista posoudí celý stav a případně doporučí konzultaci klinického genetika, kterého klienti naleznou na našem pracovišti. Je možné rovněž zaslat dotaz mailem, buď přímo anebo prostřednictvím rubriky na webových stránkách www.repromeda.cz. (Veškeré kontakty naleznete na zadní straně brožury).

Závěrem:

Metoda PGD umožňuje diagnostiku vývojových vad nebo dědičných onemocnění ještě před zavedením embrya do dělohy. Jedná se doposud o jedinou preventivní metodu, která dokáže ještě před započatím těhotenství zabránit zplození postiženého dítěte a naopak dokáže pomoci vybrat k transferu takové embryo, které vyšetřovanou vadou nebo chorobou trpět nebude. PGD představuje pro rodiny s genetickou zátěží jedinou spolehlivou metodu k vyloučení přenosu závažných vad a dědičných chorob na potomky.



Jak vybrat pracoviště, na které se v otázkách PGD obrátit?

Preimplantační genetická diagnostika je vysoce specializovanou službou. Úspěch a spolehlivost vyšetření se proto může lišit s ohledem na použité diagnostické metody a technické vybavení. Kvalitní poskytovatel by tedy měl mít laboratoř akreditovanou dle normy ISO 15189. Pro provedení PGD cyklu je vhodné si vybrat pouze taková pracoviště, která jsou registrována v PGD Konsorciu ESHRE (Evropské společnosti pro lidskou reprodukci a embryologii) jako plnohodnotní členové (t.j. pravidelně referují své výsledky do registru konsorcia).

Klíčovou roli může ale také hrát lidský faktor. Praktické otázky provedení PGD z hlediska klinické genetiky je vhodné konzultovat pouze s odborníkem na klinickou genetiku, který má o dané metodě kvalitní znalosti. Právě odbornost a zkušenosti celého týmu, každodenní „rutina“ pracovníků např. při práci s embryi a tisíce provedených vyšetření dávají celému pracovišti teprve ten správný punc kvality.



Jak se vyvíjela metoda PGD v Sanatoriu Repromeda?

REPROMEDA patří se svojí PGD laboratoří mezi nejlepší evropská pracoviště. V tomto oboru držíme také řadu prvenství.

2000 Náš první cyklus s PGD!

Stali jsme se prvním pracovištěm ve střední a východní Evropě, kde byl úspěšně proveden cyklus s užitím PGD pomocí metody FISH (fluorescenční in-situ hybridizace).

2003 Zavádíme vyšetřování monogenních chorob!

Pomocí metody PGD dokážeme nyní vyloučit přenos tzv. vzácných onemocnění (monogenních chorob) způsobených mutací jednoho genu.

2004 Zavádíme diagnostiku translokací pomocí FISH!

Jako první pracoviště ve střední a východní Evropě jsme úspěšně provedli diagnostiku translokací pomocí metody FISH.

2010 Zavádíme mikročipovou technologii!

Stali jsme se prvním pracovištěm ve střední Evropě, které rutinně zavedlo do PGD moderní metodu mikročipové technologie, která nahradila již dnes překonanou metodu FISH.

2012 Jako první na světě akreditujeme mikročipovou metodu PGS (screening)!

Jako první pracoviště na světě akreditujeme použití metody array CGH v PGD/PGS dle ČSN EN ISO 15189.

Pracujeme tedy vždy těmi nejmodernějšími postupy a nové metody zavádíme vždy mezi prvními.

2014 Zavedení metody Karyomapping pro PGD vzácných dědičných onemocnění

Jsme připraveni udělat vše pro to, abyste díky metodě PGD k Vašemu IVF cyklu přišli jako pár a odešli jste jako rodina.



Podrobnější informace najdete na stránkách www.repromeda.cz a v samostatných brožurách sanatoria REPROMEDA.

Sanatorium Repromeda

Viniční 235, 615 00 Brno – Židenice

Tel.: +420 – 533 306 351

Fax: +420 – 533 306 350

e-mail: info@repromeda.cz

www.repromeda.cz

