

Reprodukce v rodinách s cystickou fibrózou

Pavel Tesner

Ústav biologie a lék genetiky 2.LF UK a FNM

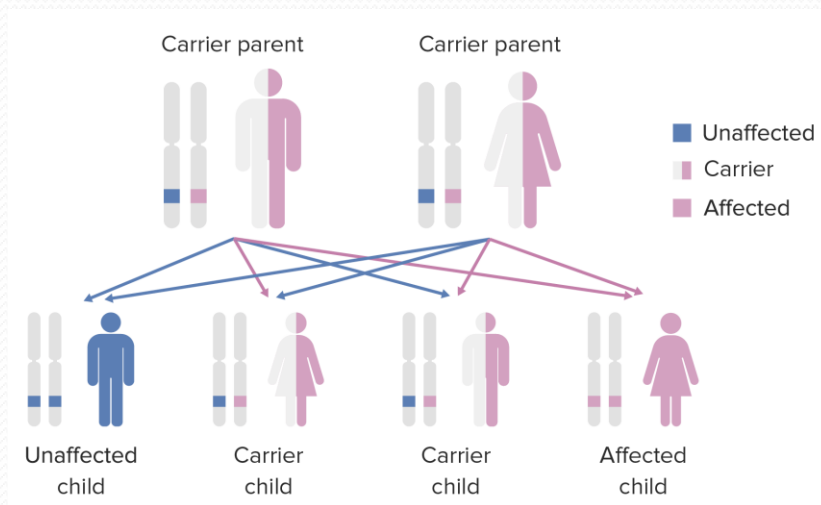


Obsah

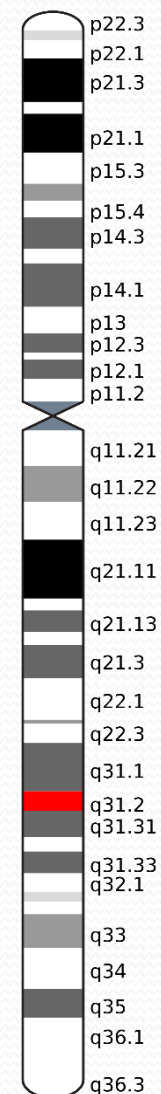
- Něco málo o CF
- Riziko přenašečství v CF-rodině
- Riziko přenašečství mimo CF-rodinu
- Co s rizikem – praktický mezisouhrn
- Testování
- Možné scénáře
- Preimplantační testování
- Prenatální testování
- Souhrn

Něco málo o CF

- Geneticky podmíněné, dědičné onemocnění
- Autozomově recesivní dědičnost
- Bialelické mutace genu CFTR
- Rodiče nemocného zpravidla zdraví přenašeči



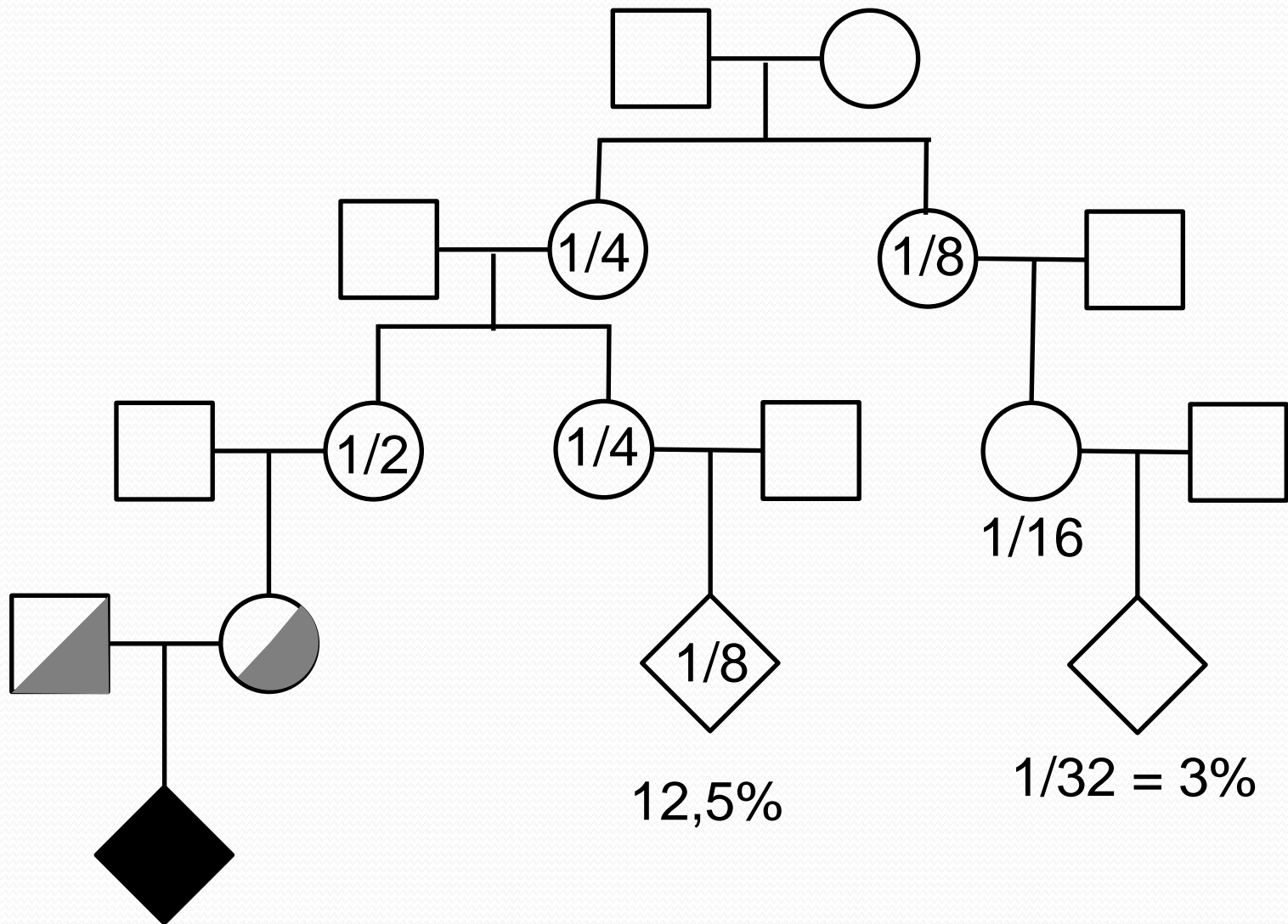
<https://www.lecturio.com/concepts/autosomal-recessive-and-autosomal-dominant-inheritance/>



https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CFTR_gene_on_chromosome_7.svg

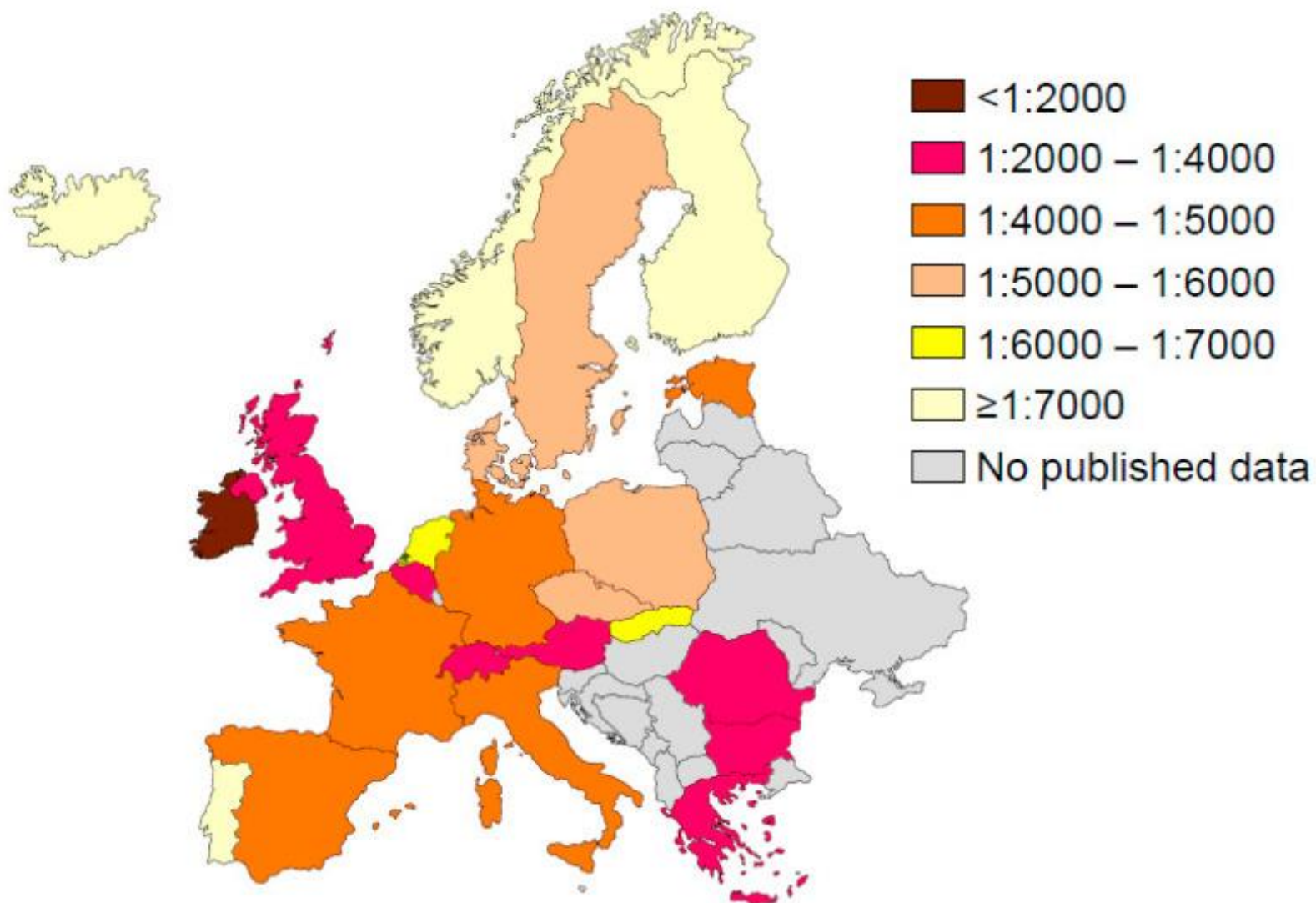
Riziko přenašečství v CF-rodině

- Každý krok v rodokmenu – snižuje riziko přenašečství na polovinu
- Zdravý sourozenec nemocného $2/3 = 66\%$ riziko přenašečství
- Druzí bratřenci/sestřenice přenašeče = společný pradědeček a prababička, cca populační (české) riziko

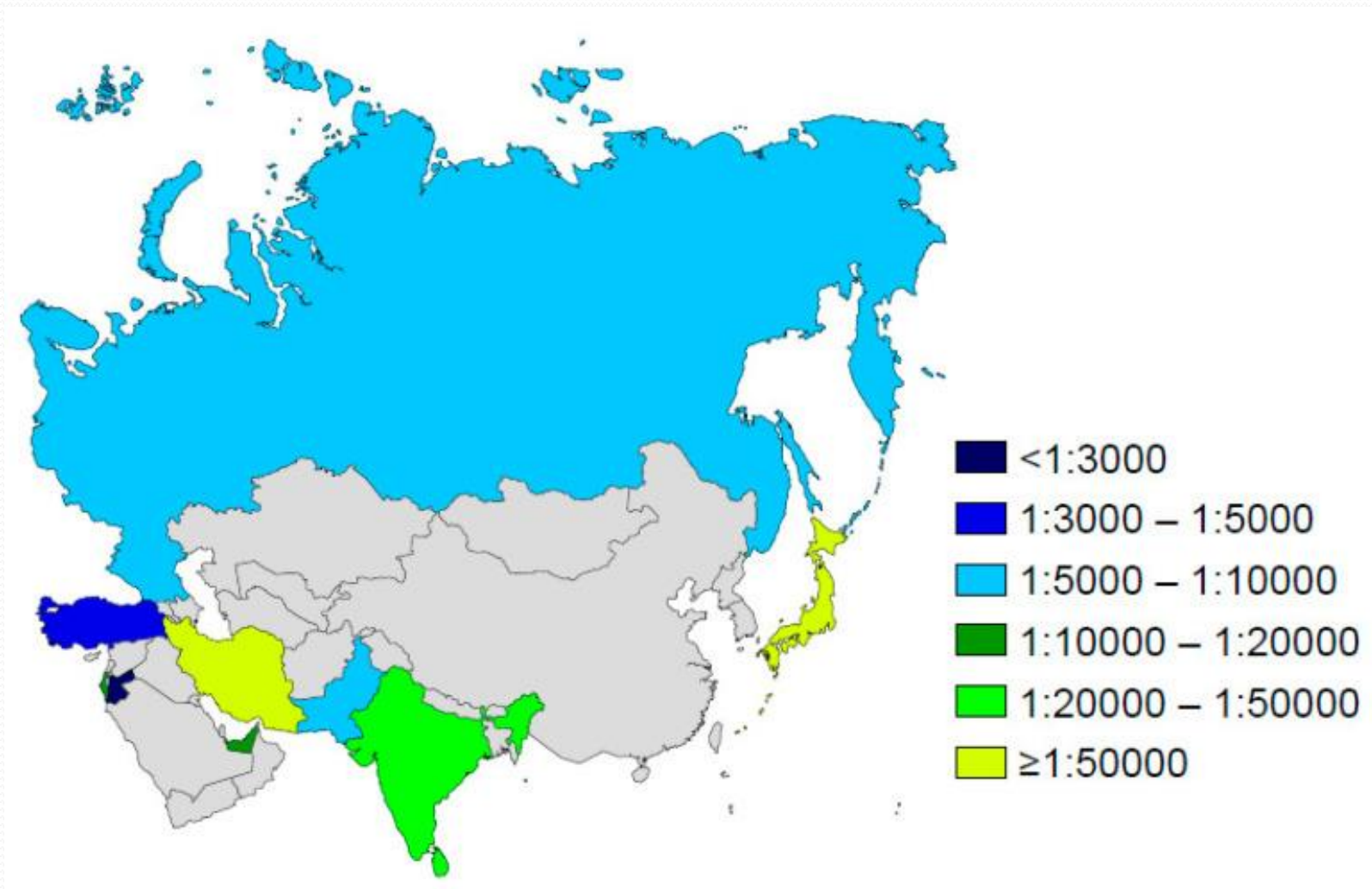


Riziko přenašečství mimo CF-rodinu

- Závislé na národnosti jedince = populační riziko
 - Zuni 1: 9 (1: 333)
 - Irové 1: 19 (1: 1.500)
 - Češi 1: 33 (1: 4.500)
 - Finové 1: 79 (1: 25.000)
 - Japonci 1: 289 (1: 333.000)
- Přenašeči = $2 * \sqrt{\text{nemocní}}$
- Některé příznaky mohou na přenašečství dále upozornit
 - Neprospívání (v dětském i dospělém věku), mekoniový ileus/peritonitida, mužská neplodnost, pankreatické obtíže, bronchiektázie a vrozené plicní infekce
- Bez testování nelze mít nižší než populační riziko



Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM. Newborn Screening for CF across the Globe-Where Is It Worthwhile? Int J Neonatal Screen. 2020 Mar 4;6(1):18. doi: 10.3390/ijns6010018. PMID: 33073015



Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM. Newborn Screening for CF across the Globe-Where Is It Worthwhile? Int J Neonatal Screen. 2020 Mar 4;6(1):18. doi: 10.3390/ijns6010018. PMID: 33073015

Co s rizikem – praktický mezisouhrn

- Máte-li v rodině někoho s CF a plánujete rodinu,
- nebo máte-li (dítě s) CF a příbuzné v reprodukčním věku:
- Předejte si zprávu a objednejte se na genetiku.

- Vyšetříme přenašečství u příbuzného
- a jeho partnera/ky

Testování

- Vyloučení přítomnosti familiární mutace u člena CF-rodiny
- Snížení populačního rizika u partnera/ky i člena CF-rodiny
 - I člen CF-rodiny má populační riziko
- Testování nejčastějších mutací (zpravidla 50)
 - Zbytkové riziko < 10 % původního
- Vzácně možná i „kompletní“ sekvenace
 - Zbytkové riziko < 1 % původního

Možné scénáře

- **Není přítomna familiární mutace**
 - Maximálně populační riziko, dle typu testování spíše nižší
- **Člen CF-rodiny přenáší familiární mutaci, partner/ka negativní testování**
 - Nižší než populační riziko
 - cca 1: 13.500 při „kompletním“ testování
 - Nízké, ale vyšší než populační riziko
 - cca 1: 1.500 při běžném testování
- **Člen CF-rodiny i partner/ka jsou přenašeči (tj. stejně jako rodiče dítěte s CF)**
 - 25% riziko CF pro potomky

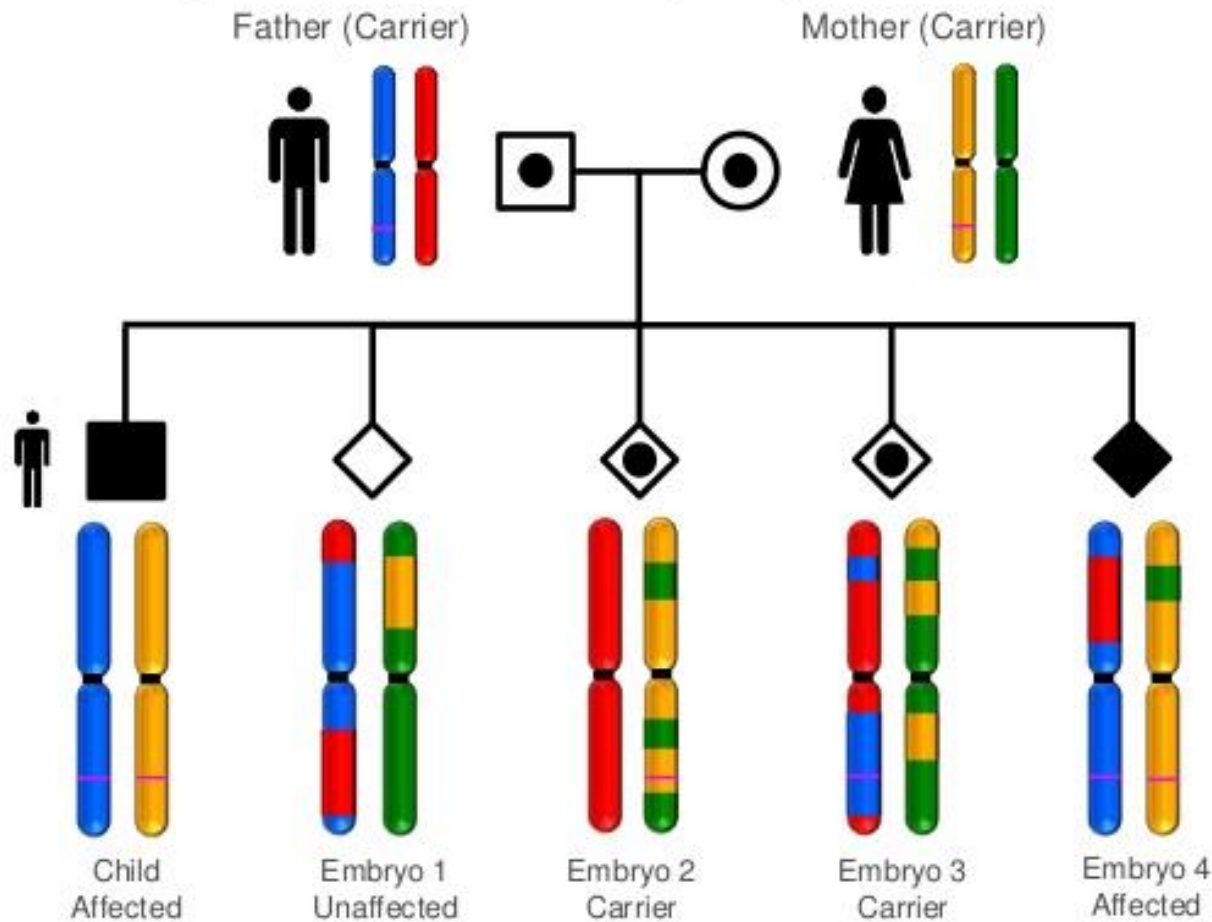
Preimplantační testování (PGT)

- Umělé oplodnění (IVF)
 - Hormonální stimulace
 - Odběr vajíček
 - Příprava embryí
 - Testování embryí
- Výběr embrya s minimálním rizikem onemocnění
 - Přesnost > 99,5 %
 - Možnost snížení rizika chromozomových vad

Nevýhody a rizika PGT

- Zásah do embrya
- Rizika hormonální stimulace
 - Hyperstimulační syndrom (asi 1 – 2 % závažné formy)
 - ??? Nádory citlivé na hormony (ca prsu)
- Není kompletně hrazeno pojišťovnou

Karyomapping: comprehensive linkage-based PGD (harnessing the power of ~280,000 genome-wide SNPs)



Prenatální testování

- Přirozené otěhotnění a testování v běžícím těhotenství
- Ideálně CVS (vzorek placenty) k vyšetření
- Event. UPT při pozitivním nálezu

- Při nižším riziku možnost vyšetření střevní echogenity ultrazvukem v II. trimestru
 - Přítomná (zvýšená): asi 3-4x zvyšuje riziko CF
 - Nepřítomná (normální): asi 2-5x snižuje riziko CF

Souhrn

- Vše začíná předáním informace v rodině
- Každý přenáší cca 5-10 recesivních chorob
 - CF je jedna z nejčastějších
- Rizika závisí na jednotlivých výsledcích
- Abychom mohli riziku čelit (snížit ho až eliminovat), je třeba o něm vědět
- Každý krok je individuálním, nelehkým rozhodnutím

Děkuji za pozornost

- Za dosavadní i budoucí spolupráci



- Za finanční podporu

