

Úloha genetika v pre- a postkoncepční péči



Grochová Ilga

I.interní-kardioangiologická klinika

FN u Sv. Anny v Brně

Centrum prenatální diagnostiky

Proč genetické vyšetření ?

Specifikovat závažnost vady

zejména při dalších extrakardiálních abnormitách u plodu

Vrozené srdeční vady

```
graph TD; A[Vrozené srdeční vady] --> B[izolované]; A --> C[součástí dalšího komplexního postižení 20%]; C --> D["- mendelovsky dědičných syndromů"]; C --> E["- vrozených chromosomálních aberací"];
```

izolované

součástí dalšího
komplexního postižení 20%

- mendelovsky dědičných syndromů
- vrozených chromosomálních aberací

Proč genetické vyšetření ?

Určit riziko postižení pro další děti v rodině

naplánovat primární a sekundární prevenci

- **prenatální diagnostika**
- **preimplantační genetická diagnostika**

Metody

- **Neinvazivní - screeningové**
- **Invazivní**

Screeningová vyšetření

- **1 trimestr**

- Biochemické parametry: PAPP-A ,fbetaHCG
- UZ vyšetření LN , nosní kůstka , reverzní tok DV...

kombinované riziko

- **2.trimestr**

biochemické parametry : AFP , E3, HCG (triple test)

integrované riziko

UZ vyšetření v 20.-22.t.g.

- **NIPT** neinvazivní screening aneuploidií z volné fetální DNA

Volná fetální DNA v maternální cirkulaci

Detekovatelná od 5. tg

Po porodu mizí za 30-60 minut

3 – 25 % celkové cirkulující DNA

Původ z trofoblastu



NIPT

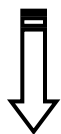
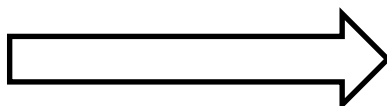
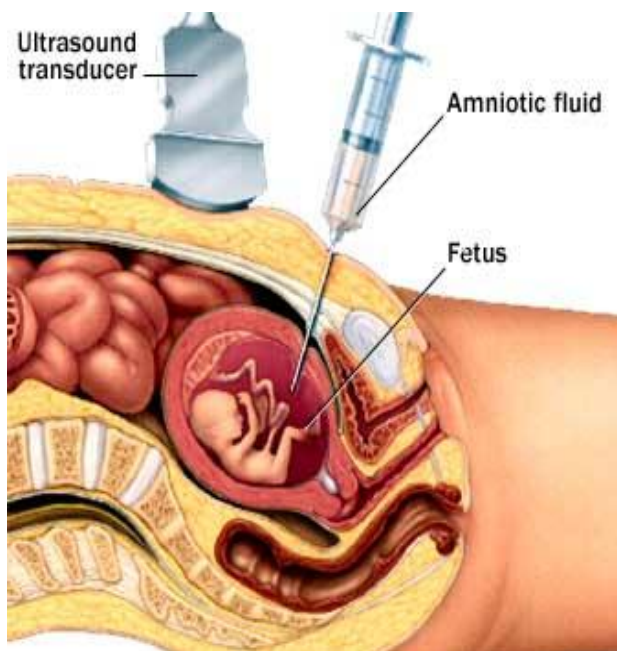
- aneuploidie 21, 18, 13
- aneuploidie pohlavních chromozómů (monozomie X)
- triploidie
- mikródeleční syndromy – DiGeorge, Cri-du-chat, Wolf-Hirschorn, Prader

Willi/Angelman sy

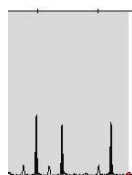
- monogenně dědičné vady
- již od 8. týdne těhotenství
- fetální frakce
- BMI >35
- nízké riziko vrozené chromosomální chyby



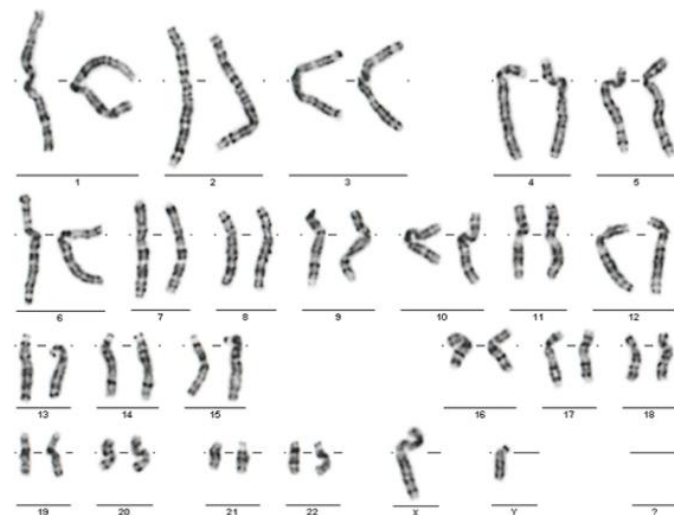
Invazivní prenatalní diagnostika



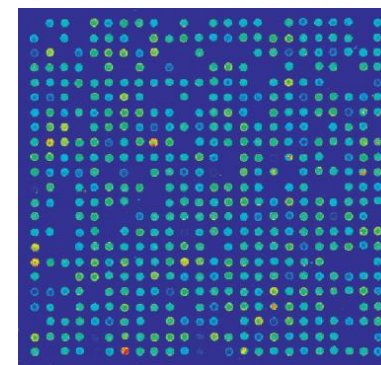
QF-PCR



karyotyp



Array CGH



klasická amniocentéza 15.-21. t.g.
odběr choriových klků 10.-12. t.g.
časná amniocentéza 12.-14. t.g.
kordocentéza od 20.t.g.
riziko SA 0,3- 0,5%

molekulárně genetické metody

- QF-PCR –diagnostika nejčastějších chromosomálních aberací
(výsledek do několik hodin)
- ARRAY –CGH analýza všech 23 párů chromosomů s citlivostí do 128 kb (3 dny)
- Vyšetření známých mutací (Holt-Oram syndrom)

- Sekvenace nové generace

Vrozené srdeční vady

izolované



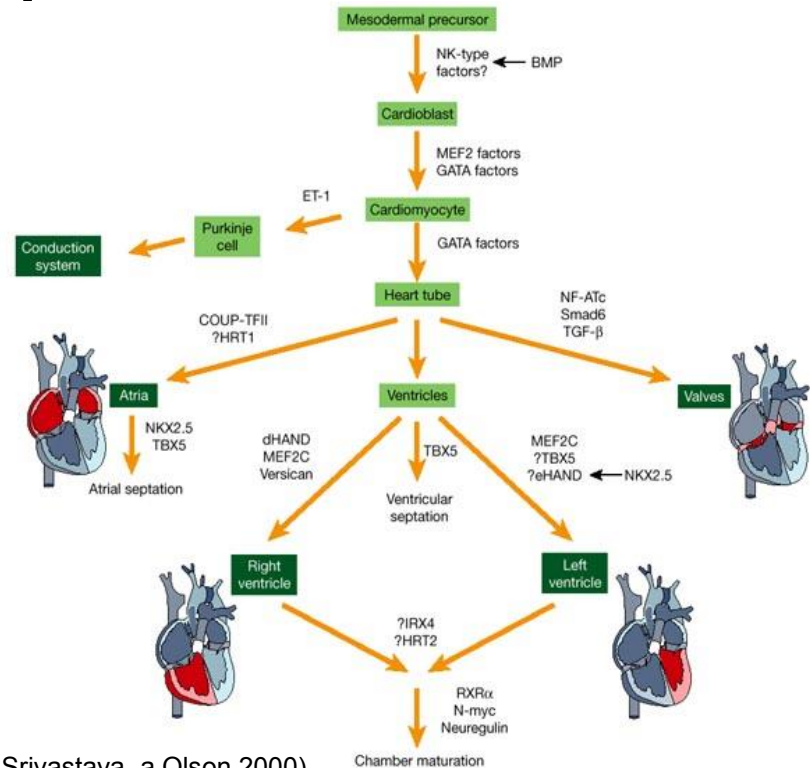
**součástí dalšího
komplexního postižení 20%**

- mendelovsky dědičných syndromů
- vrozených chromosomálních aberací.

Izolované srdeční vady

- multifaktoriálně a polygenně podmíněné
- vznikají souhrou určité genetické dispozice a nepříznivých vlivů v době embrya a organogeneze.

Známo mnoho genů asociovaných s rozvojem „syndromových“ a také izolovaných VCC
Mutační analýza 60 kandidátních genů



Používané metody

- „konvenční“ – Sangerova sekvenace
- NGS sekvenace nové generace
 - sekvenace celého exomu
 - sekvenace panelů genů



VCC- panel 60 genů

60 genů = 1330 exonů = 320 000 bp

	stará generace	nová generace
Čas	měsíce	několik dní
Cena	~ 300 000 Kč	~ 20 000 Kč

Ensembl,
NCBI, PolyPhen, SIFT, HGMD,
Cancer.sanger.ac.uk, OMIM, dbSNP
1000 genomes

Obrovská genetická variabilita lidského genomu



Neočekávané potíže při interpretaci výsledků:

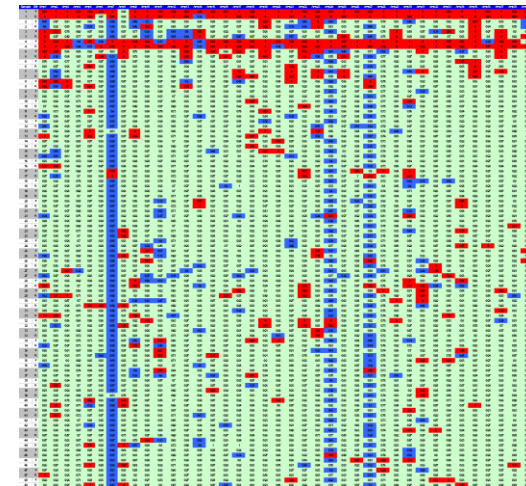
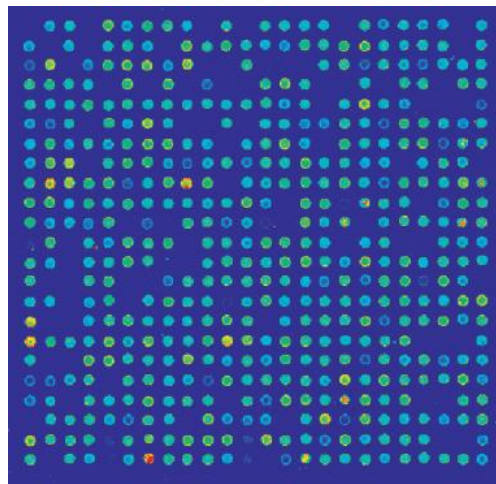
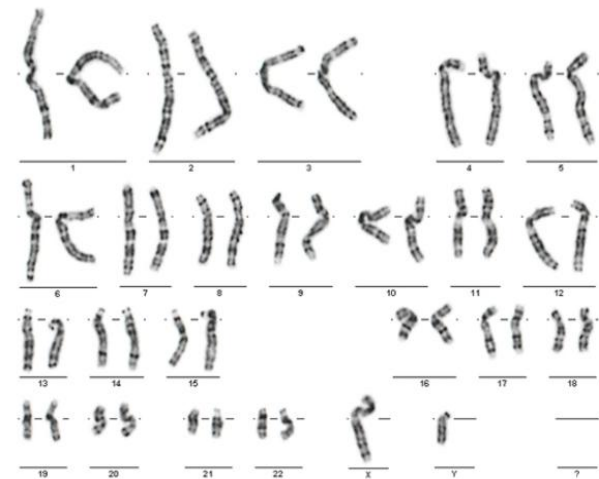
Patogenní mutace

Potenciálně patogenní mutace

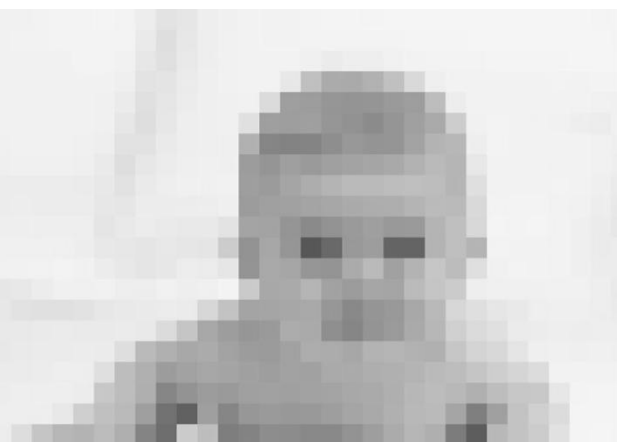
VOUS – varianta nejasného významu

Potenciálně benigní varianty

Benigní varianta



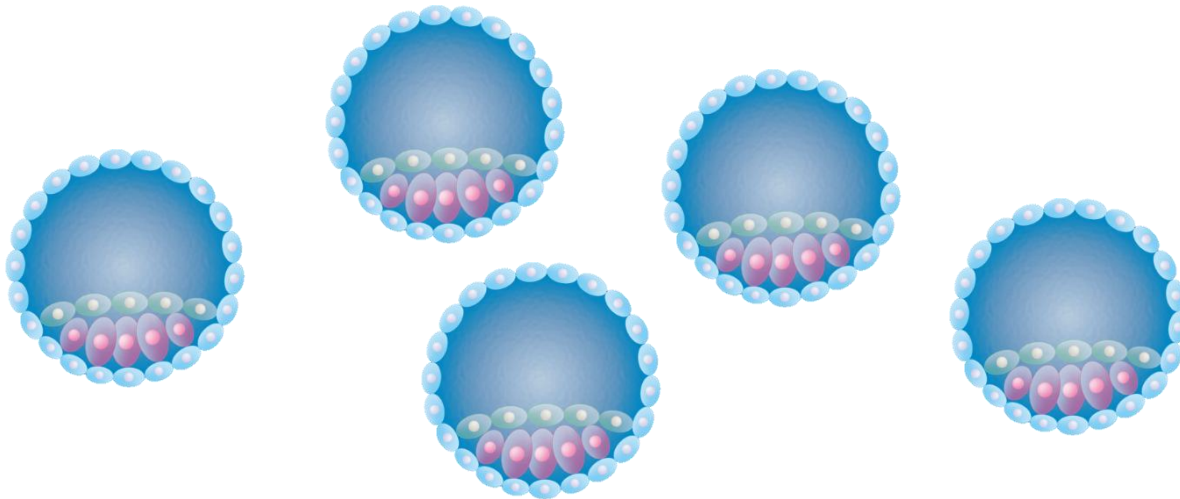
Klasický karyotyp (rozlišení - 5 Mb) **Array-CGH** (rozlišení - 0,1 Mb) **NGS** (rozlišení- jednotlivé báze)



Preimplantační genetická diagnostika

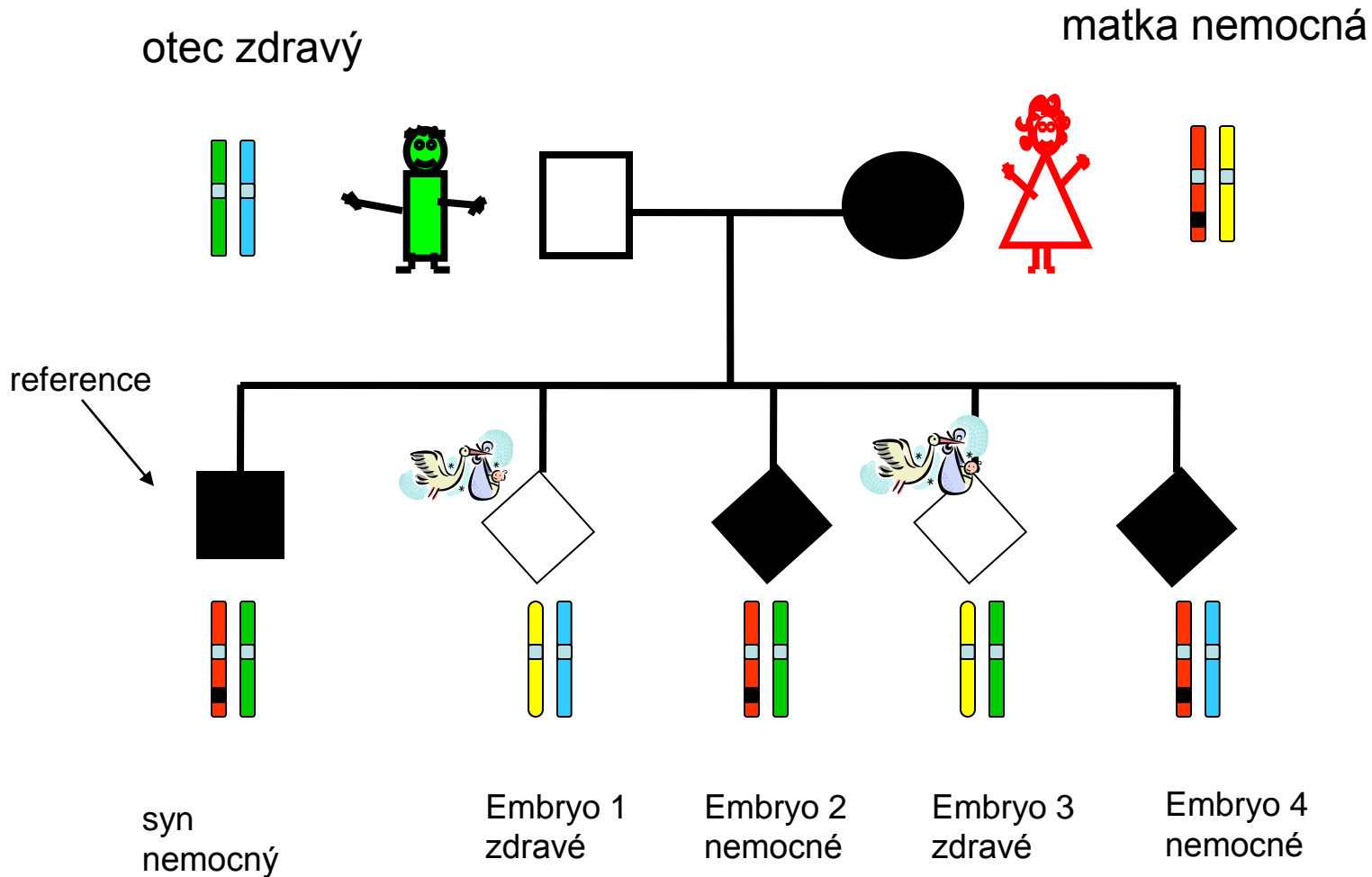
Známa genová mutace

Cyklus umělého oplodnění



den 5

Karyomapping



Závěry

- ✓ u chromosomálních vad a monogenně dědičných syndromů je většinou vztah genové poruchy a srdeční vady dobře znám a postižení mají s určitou procentuální pravděpodobností typickou vadu.
- ✓ čím podrobnější informace získá genetik od prenatálního kardiologa a čím dříve tyto informace bude mít k dispozici, tím spolehlivější a časnější bude stanovena genetická diagnóza u plodu.

Závěry

- ✓ **Budoucí úspěch genetického testování izolovaných srdečních vad závisí na standardizovaném přístupu v interpretaci mutací a překlenutí propasti mezi vědeckými poznatky a klinikou**
- ✓ **Hlavní úkol je spolehlivě rozlišit patogenní mutace od benigní varianty a specifikovat varianty s nejasným významem**



GENETICS

This is how it works