



FERTILITY VISION 2019

PGT V PRAXI - INDIKACE, KONZULTACE, ORGANIZACE

RNDr. Marcela Kosařová, Ph.D.

Genetická laboratoř Sanatoria PRONATAL, Praha



1. mezinárodní kongres asistované reprodukce a genetiky
3.-4. 5., Hradec Králové, Česká republika



PACIENTI ŽÁDAJÍCÍ PGT: **KDO JSOU**, ODKUD PŘICHÁZEJÍ, KAM JDOU?



- **Pacienti čeští**
- **Pacienti zahraniční**
 - CBRC (cross-border reproductive care)
 - CBRS (cross-border reprogenetic service)



PACIENTI ŽÁDAJÍCÍ PGT: KDO JSOU, ODKUD PŘICHÁZEJÍ, KAM JDOU?

Přicházejí na genetickou konzultaci s doporučením od lékaře. Co mají za sebou?

- Neúspěšné pokusy o spontánní otěhotnění nebo opakované aborty.
- Opakovaně neúspěšné IVF cykly nebo opakované aborty po IVF.
- **Nalezena genetická příčina** selhávání implantace nebo abortů (chromozomální aberace, gonozomální mozaika), doporučeno **PGT-SR** nebo **PGT-A**.
- **Nenalezena genetická příčina** selhávání implantace nebo abortů, doporučeno **PGT-A**.

Přicházejí do IVF centra s informací o genetické zátěži v rodině. Co mají za sebou?

- Narození postiženého dítěte nebo genetická zátěž v rodině (monogenní choroby, translokace).
- Opakovaně neúspěšné IVF cykly nebo opakované aborty.
- Genetické konzultace (v ČR nebo v cizině) a genetické vyšetření.
- **Známá genetická příčina** onemocnění (**mutace**) nebo opakovaných reprodukčních ztrát (**chromozomální aberace**).
- Doporučení pro další těhotenství - **PGT-M / PGT-SR**.





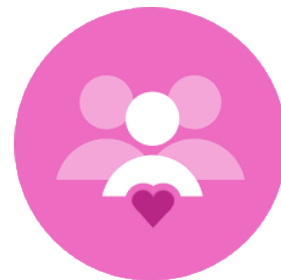
PACIENTI ŽÁDAJÍCÍ PGT: KDO JSOU, ODKUD PŘICHÁZEJÍ, KAM JDOU?

Hledání IVF centra:

- Typ onemocnění, možnost PGT, metoda
- Vzdálenost od domova
- Cena
- Doporučení známých
- Organizace IVF/PGT cyklu (čerstvý transfer vs. KET) - opakované cesty
- Sympatie k lékaři
- Požadavek jednoho lékaře

Přecházení mezi centry - důvod:

- Doporučení známých
- Nespokojenost s cenou
- Nespokojenost s jednáním
- Požadavek jednoho lékaře
- Neúspěch cyklu(ů) a řešení cestou radikální změny (psychický aspekt - změna může pomoci)





CBRS (CROSS-BORDER REPROGENETIC SERVICE): EVROPA

EUTCD - EU Tissues and Cells Directive EC/2004/23

Česko

- 285/2002 Sb. - ZÁKON ze dne 30. května 2002 o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (**transplantační zákon**) - novelizace 97/2019 Sb.
- 296/2008 Sb. - ZÁKON ze dne 16. července 2008 o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů (**zákon o lidských tkáních a buňkách**) - novelizace 77/2012Sb., 136/2017Sb.
- 422/2008 Sb. - Vyhláška ze dne 28. listopadu 2008, o stanovení bližších **požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk** určených k použití u člověka - novelizace 167/2017 Sb.
- Zákon č. 373/2011 Sb., **o specifických zdravotních službách.**

Polsko

- 2015 zákon regulující IVF procesy - silná opozice římskokatolické církve.
- Omezení počtu oplodněných vajíček (do 35 let max. 6 oocytů oplodněných, nad 35 let a > 2x RIF povoleno více).
- IVF povoleno až po 1 roce léčby jinými metodami.
- Anonymní dárcovství oocytů povoleno.
- PGT pouze z medicínské indikace.

Německo

- Do r. 2011 velmi přísná pravidla pro IVF a PGT.
- Kontroverzní přístup: práva embrya hájena, ale liberálnost k potratům.
- Od r. 2011 povoleno PGT-omezení na závažné choroby.



CBRS (CROSS-BORDER REPROGENETIC SERVICE): EVROPA

Itálie

- Zákon 40/2004
- Maximální počet 3 embryí v IVF cyklu. Všechna životaschopná embrya musela být přenesena, žádné nesmělo být uchováno ani zničeno.
- PGT bylo zakázáno a přístup k technikám AR měly pouze neplodné páry, nikoli páry s geneticky podmíněným defektem.
- 2009 Italský ústavní soud deklaroval neústavnost požadavku 3 embryí a povinnost ET všech embryí, **PGT povoleno, omezení indikací: zákaz eugenické selekce, selekce pohlaví.**
- Lze provádět **PGT za účelem prevence přenosu závažné genetické choroby** (bez bližšího určení závažnosti konkrétních chorob).

Francie

- PGT můžou provádět pouze speciálně certifikovaní IVF specialisté.
- **PGT pouze u závažných, neléčitelných chorob.**
- O tom, co je přijatelné, rozhoduje Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Velká Británie

- HFEA (Human Fertilization and Embryology Authority) je orgán regulující PGT cykly.
- Seznam > 400 nemocí, které je povoleno vyšetřovat, ke každému novému případu se vyjadřuje komise a veřejný komentář.
- **Licence se uděluje**, pokud je embryo ve vysokém riziku závažného fyzického nebo psychického poškození, riziko vážného onemocnění, nebo z jiných vážných medicínských důvodů (HLA typizace).

Švýcarsko

- Od r. 2001 stejně jako italský Zákon 40/2004: 3 embrya a všechna k ET.
- Začala klesat úspěšnost léčby infertility a stoupat počet vícečetných těhotenství → změna zákona.
- 2013: zákon, PGT povoleno u vážných dědičných chorob, 8 embryí, kryokonzervace.
- 2015: referendum, **povoleno PGT v případě závažných chorob (50-) a pokud chromozomální abnormalita může ovlivnit vývoj embrya.**



CBRS (CROSS-BORDER REPROGENETIC SERVICE): USA

- **Neexistují regulace PGT**, lze si přát dítě hluché, s dwarfismem...
- **Selekce pohlaví u 9% cyklů i z nemedicínských důvodů.** 2007: ACOG (American Congress of Obstretrians and Gynecologists) doporučil neprovádět sex selekci bez medicínského důvodu (nezávazné).
- Kvalita genetického testování (kvalita kitů, testů, kvalifikace pracovníků) je kontrolována CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) a Food and Drug Administration.
- Provedení PGT je na uvážení lékařů a doporučení odborných společností. Guidelines nejsou dostatečné.
- Doporučení ACMG (American College of Medical Genetics): **prenatální a prekoncepční screening** provádět s ohledem na závažnost mutace, právo rodičů nevědět o závažnosti nalezených variant u jejich dítěte (např. late-onset, mírné následky, variabilní expresivita nebo nízká penetrance).

- Díky liberálnímu přístupu USA se země stává destinací pro pacienty ze zbytku světa, kde platí přísnější omezení.

Michelle J Bayefsky, Comparative preimplantation genetic diagnosis policy in Europe and the USA and its implications for reproductive tourism, *Reprod. BioMed. Soc. Online* (2017)



CBRS (CROSS-BORDER REPROGENETIC SERVICE)

Vyhlášené destinace pro reprodukční turistiku: Dubai, Bahçeci IVF centra, Thajsko.

Nová rétorika:

Selective reproductive technologies (SRTs) (=sex selection)

„family balancing“, „unbalanced family“, „gender disappointment“ , „sorting maybe-babies“.

- CBRS není jen z důvodů legislativních, ale kliniky a IVF centra spolu konzultují komplikované a vzácné případy.
- Kliniky z celého světa posílají biopsie do USA.
- Bariéry kulturní, vědecké i jazykové - přesto je velmi důležitá **správná genetická konzultace**, aby pacienti měli informace, na základě kterých se mohou rozhodovat.
- Byla by žádoucí **regulace** některých aspektů PGT, např. selekce pohlaví bez medicínské indikace.

Michelle J Bayefsky, Comparative preimplantation genetic diagnosis policy in Europe and the USA and its implications for reproductive tourism, Reprod. BioMed. Soc. Online (2017)



PGT-M: KTERÉ CHOROBY TESTOVAT?

JE ETICKÉ PROVÁDĚT PGT U CHOROB S POZDNÍM NÁSTUPEM (LATE-ONSET, ADULT-ONSET)?

ASRM: Use Of Preimplantation Genetic Testing For Monogenic Defects (PGT-M) For Adult-onset Conditions: An Ethic Committee Opinion. FertilSteril 2018;109:989-92

Původně PGT-M pro detekci vážných onemocnění projevujících se v dětství.

Stoupá počet PGT-M pro late-onset choroby i počet ukončení těhotenství pro vážné monogenní late-onset choroby.

2008 doporučení ASRM (American Society for Reproductive Medicine) **preferovat PGT-M před prenatalní diagnostikou a případným ukončením těhotenství.**

PGT-M u late-onset chorob je eticky ospravedlnitelné a smysluplné, pokud:

- jsou **okolnosti závažné,**
- **pokud nejsou dostupné žádné léčebné postupy,**
- **jsou dostupné zásahy buď nedostatečně účinné, nebo jsou vnímány jako značně zatěžující,**
- u chorob s neúplnou penetrancí nebo u méně závažných onemocnění je PGT-M eticky akceptovatelné jako projev reprodukční svobody.

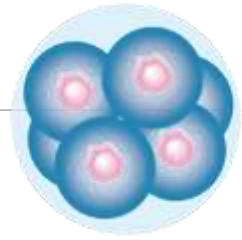
Klíčová je **konzultace s genetikem** znalým problematiky PGT-M, aby si pacienti byli jistí, co chtějí - **doporučení CVS nebo AMC** jako potvrzení PGT nebo jako alternativu k PGT - zvážení rizik.

Pokud není IVF tým eticky ztotožněn s případným přenosem postiženého embrya, neměl by být nucen transfer provést - informovat pár před započítím léčby.



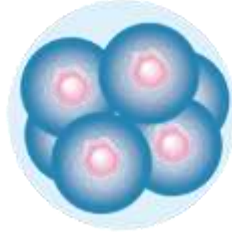


PGT-A PRO VŠECHNA EMBRYA?



AMA, věk >37 let

- 52-78% aneuploidních embryí.
- **Pouze euploidní embrya k transferu:**
 - ↑LBR live-birth rate (53% vs. 24%)
 - ↓aborty (3% vs. 39%)
 - ↓time to pregnancy

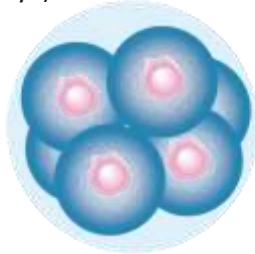


Opakované těhotenské ztráty (RPL)

- Většina ztrát v 1. trimestru je z důvodu aneuploidních embryí.
- ↓time to pregnancy
- ALE: PGT-A u pacientek s RPL nezvyšuje prokazatelně LBR.

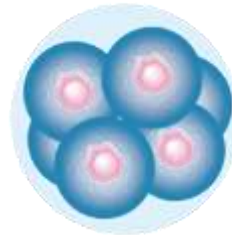
OD

- Význam PGT-A pro OD cykly není jednoznačný, snad pro OD cykly s otcem >50 let (↑aneuploidní embrya).
- 15% aneuploidních embryí.



PGT-A současně s PGT-M

- **50% „zdravých“, nepostižených embryí po PGT-M je aneuploidních.**
- ↓počet embryí k transferu, ale embrya mají větší šanci.
- ↓aborty (20% po PGT-M+A vs. 40% po PGT-M).
- ↑LBR (59% vs. 37%).
- Metody:
 - Karyomapping
 - PCR + aCGH/NGS
 - NGS



ASRM: The Use Of Preimplantation Genetic Testing For Aneuploidy (PGT-A): A Committee Opinion. FertilSteril 2018;109:429-36



INDIKACE K PGT: ČESKO

Podle doporučeného postupu č.4 k preimplantačnímu genetickému laboratornímu vyšetření, SLGG ČLSJEP, 2014

Každý pár podstupující PGT-A musí mít genetickou konzultaci a vyšetření standardního karyotypu.

1. **Vyšší věk ženy** – nad 35 let v době očekávaného porodu - stoupá počet geneticky abnormálních vajíček, riziko potratu a narození dítěte s genetickou vadou.
2. **Opakované neúspěchy předchozích cyklů asistované reprodukce:** min.2x.
3. **Opakované potracení po vyloučení ostatních možných příčin:** min. 2x.
4. **Početní gonozomové aberace** (např. 47,XXX, 47,XYY) a **malé gonozomové mozaiky detekované z periferní krve** - nad 10%.
5. **Andrologický faktor** (např. těžká oligo-asteno-teratospermie) nebo použití spermií získaných metodou MESA/TESE v asistované reprodukci.
6. **Porod nebo potrat dítěte (plodu) s chromozomovou aberací.**
7. **Chemoterapie nebo radioterapie** u jednoho či obou partnerů v anamnéze.
8. **Strukturní chromozomové aberace (balancované reciproké či robertsonské translokace, ev. závažné inverze).**



9. **Monogenně podmíněné nemoci s rizikem postižení plodu:**

a) **Autozomálně recesivní choroby** (např. SMA, CF)

b) **Autozomálně dominantní choroby**

- s **časným nástupem** (např. dominantní skeletální dysplázie, neurofibromatóza, Marfanův syndrom apod.).

- s **pozdním nástupem** klinických příznaků (např. myotonická dystrofie, polycystóza ledvin dospělého typu, Huntingtonova chorea, nádory s hereditární dispozicí).

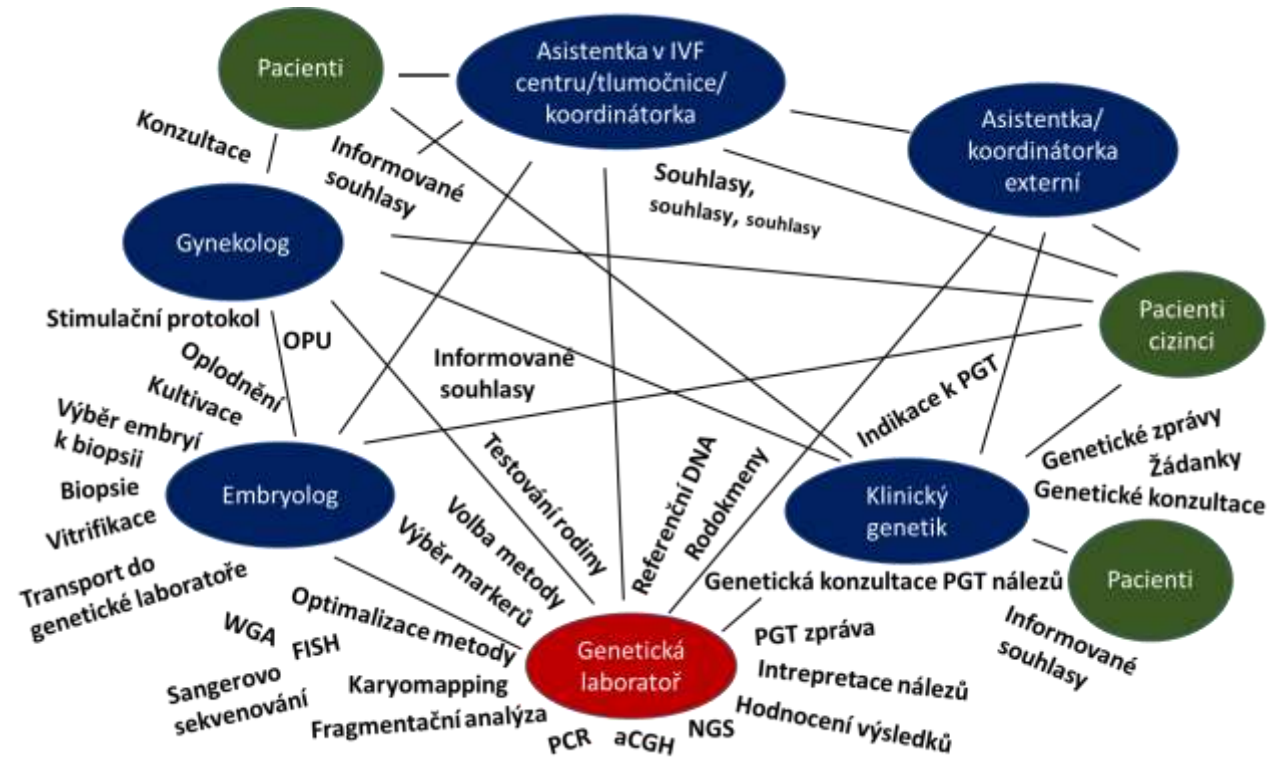
c) **Choroby vázané na pohlaví** (Duchennova/Beckerova svalová dystrofie, hemofilie, FRAXA).

d) **Vyšetření pohlaví u chorob vázaných na pohlaví.**

e) **HLA typizace embrya v přísně indikovaných případech**, kdy je v rodině dítě se závažnou chorobou (např. leukémií), které vyžaduje transplantaci buněk kostní dřeně s maximální shodou v HLA znacích.

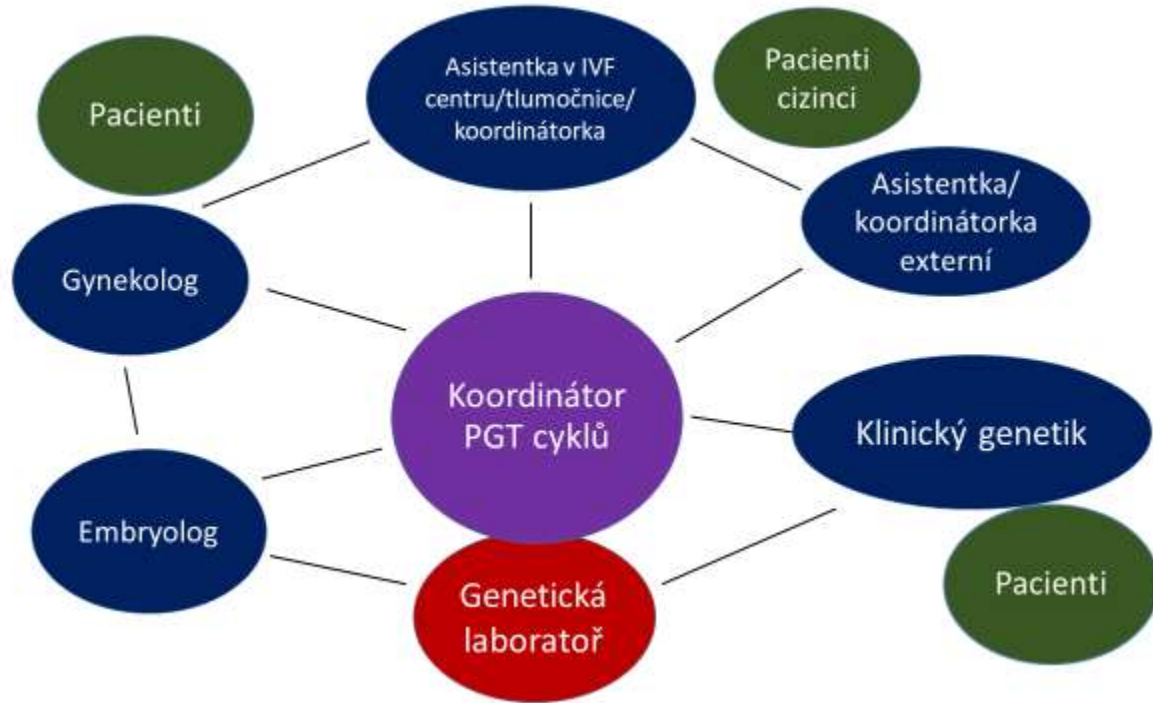


KDO S KÝM KOMUNIKUJE A KDO PEČUJE O PACIENTY V IVF/PGT CYKLECH





OPTIMÁLNÍ ORGANIZACE IVF/PGT CYKLŮ





PGT V CENTRECH PRONATAL:

Sanatorium PRONATAL (Praha)

PRONATAL Plus (Praha)

PRONATAL Nord (Teplice)

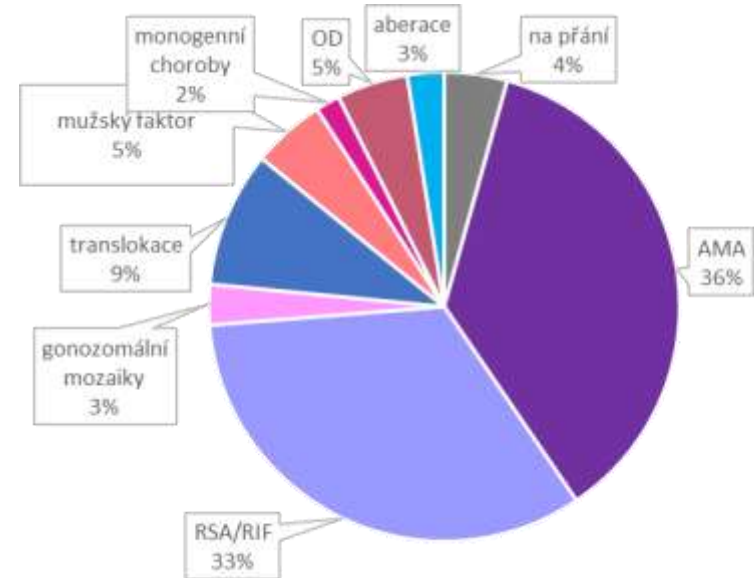
PRONATAL Spa (Karlovy Vary)

PRONATAL Repro (České Budějovice)

PRONATAL Kolín

Gyncentrum Ostrava

- 6 klinických genetiků
- Genetická laboratoř Sanatoria PRONATAL
- Koordinátorka PGT cyklů





DĚKUJI ZA POZORNOST

RNDr. Marcela Kosařová, Ph.D.
Genetická laboratoř Sanatoria PRONATAL, Praha