



FERTILITY VISION 2019

PROGNOSTICKÝ VÝZNAM AMH PRO VÝSLEDKY PROGRAMU PGT-A

Mardešicová, N., Mardešić, T., Kosařová, M.,
Cuřínová, P., Jelínková, L., Vilímová, Š., Vobořil, J.

SANATORIUM



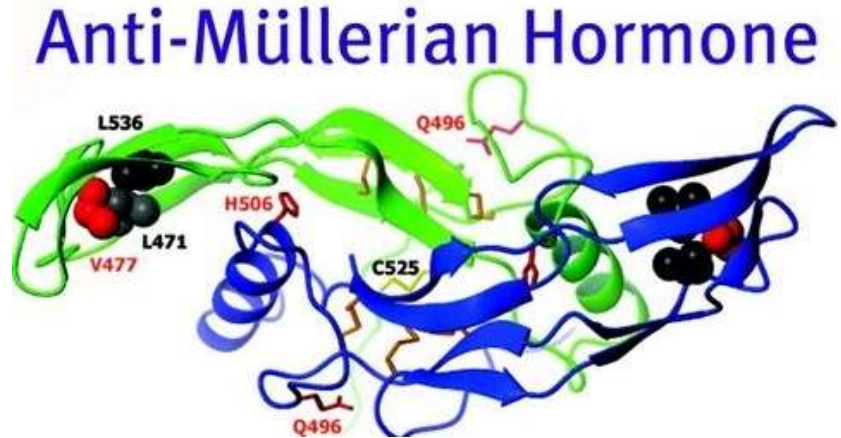
PRONATAL

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



AMH (ANTI-MÜLLERIAN HORMONE)

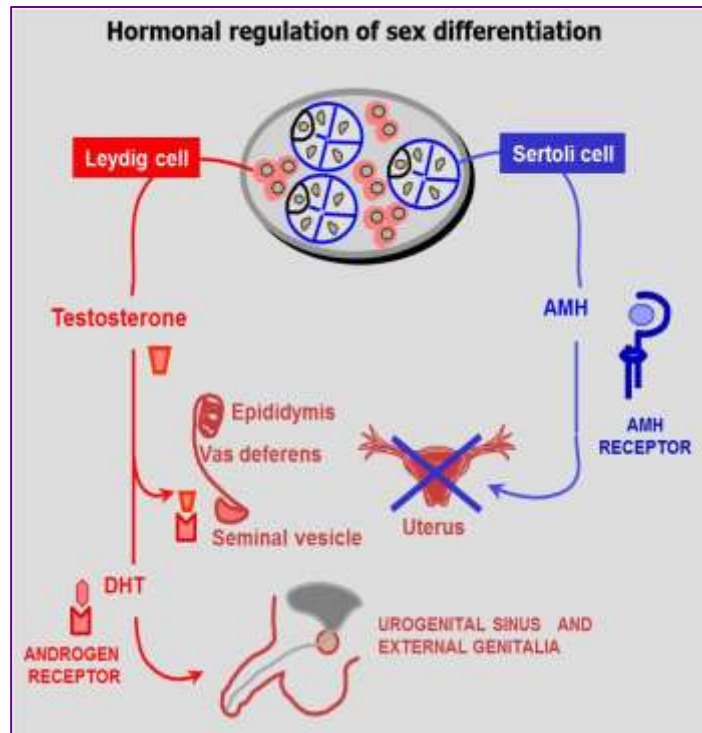
- Dimerický glykoprotein dříve nazývaný Müllerian Inhibiting Substance (MIS).
(rodina TGF- β)
- 2 podjednotky.





AMH (ANTI-MÜLLERIAN HORMONE)

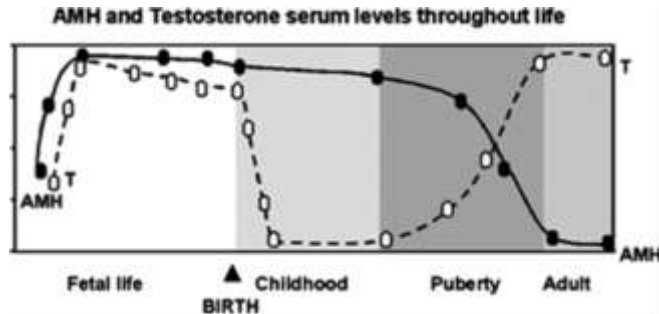
- Prenatální produkce Sertolliho bb. u plodu mužského pohlaví zastavuje vývoj Müllerových vývodů.





AMH (ANTI-MÜLLERIAN HORMONE)

- Postnatálně u mužů zůstává vysoká hodnota až do puberty (přechodný pokles perinatálně).
- S dozráváním Sertolliho buněk produkce klesá.
- V dospělosti je hladina AMH nízká (parakrinní kontrola testikulárních funkcí).
- V nepřítomnosti AMH z Müllerových vývodů vzniká děloha, vejcovody a kraniální část pochvy.
- U žen začátek produkce perinatálně.
- V menopauze klesá k neměřitelným hodnotám.





AMH (ANTI-MÜLLERIAN HORMONE)

- AMH je tvořen bb. granulózy preantrálních a malých antrálních folikulů do velikosti 4 mm.
- Vysoká koncentrace AMH inhibuje stimulaci růstu těchto folikulů vlivem FSH.
- Pokud by AMH během folikulogeneze chyběl, docházelo by k neustálé přeměně folikulů na zralé a množství folikulů by se předčasně vyčerpalo.

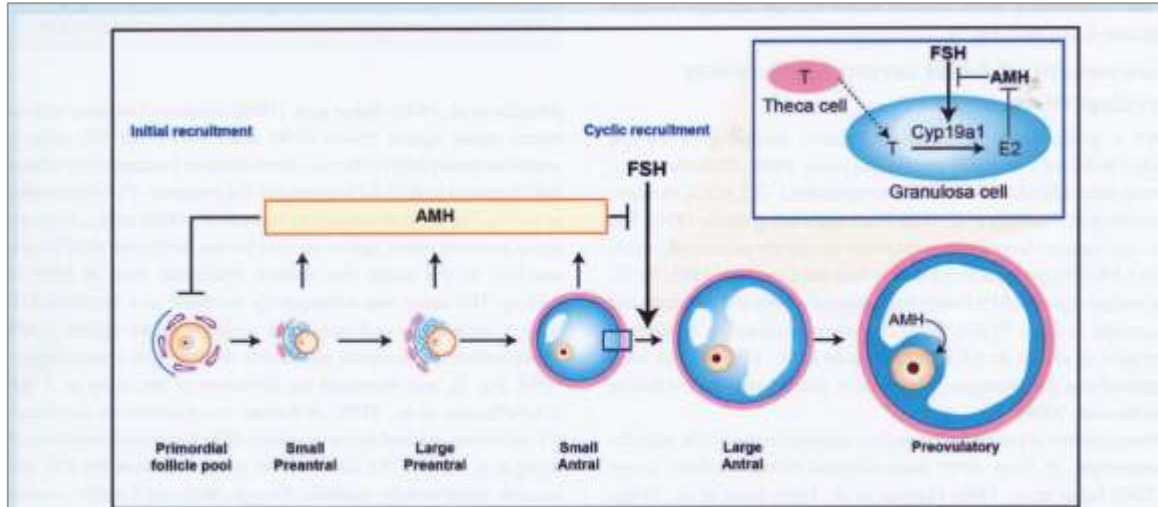


Figure 1 Schematic model of AMH actions in the ovary. AMH, produced by the granulosa cells of small growing follicles, inhibits initial follicle recruitment and FSH-dependent growth and selection of pre-antral and small antral follicles. In addition, AMH remains highly expressed in cumulus cells of mature follicles. The inset shows in more detail the inhibitory effect of AMH on FSH-induced *CYP19a1* expression leading to reduced estradiol (E_2) levels, and the inhibitory effect of E_2 itself on AMH expression. T, testosterone; *Cyp19a1*, aromatase. Figure modified from van Houten et al. (2010).

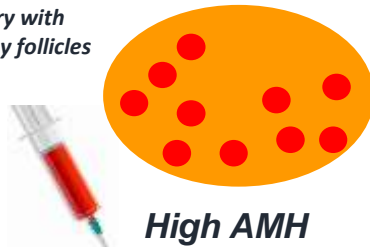


AMH

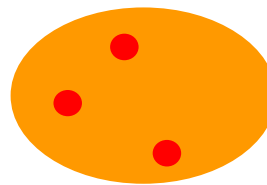
- Atypický hormon, hladiny jsou závislé na velikosti produkující endokrinní žlázy (počtu a typu folikulů).
- Absolutní hladiny AMH jsou excelentním biomarkerem ovariální rezervy, neboť AMH reflektuje počet zbývajících folikulů v ovariu.

Serum AMH concentration is a recognised marker of ovarian reserve / response to gonadotropins

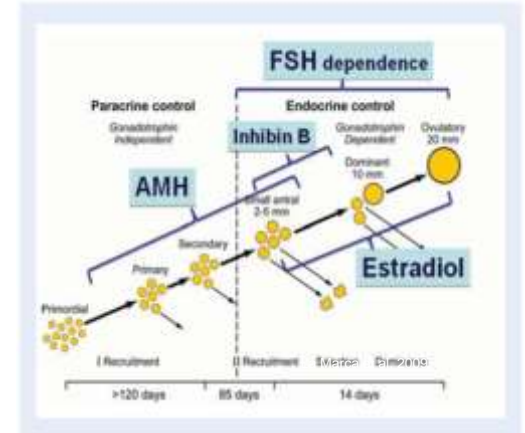
Ovary with many follicles



High AMH



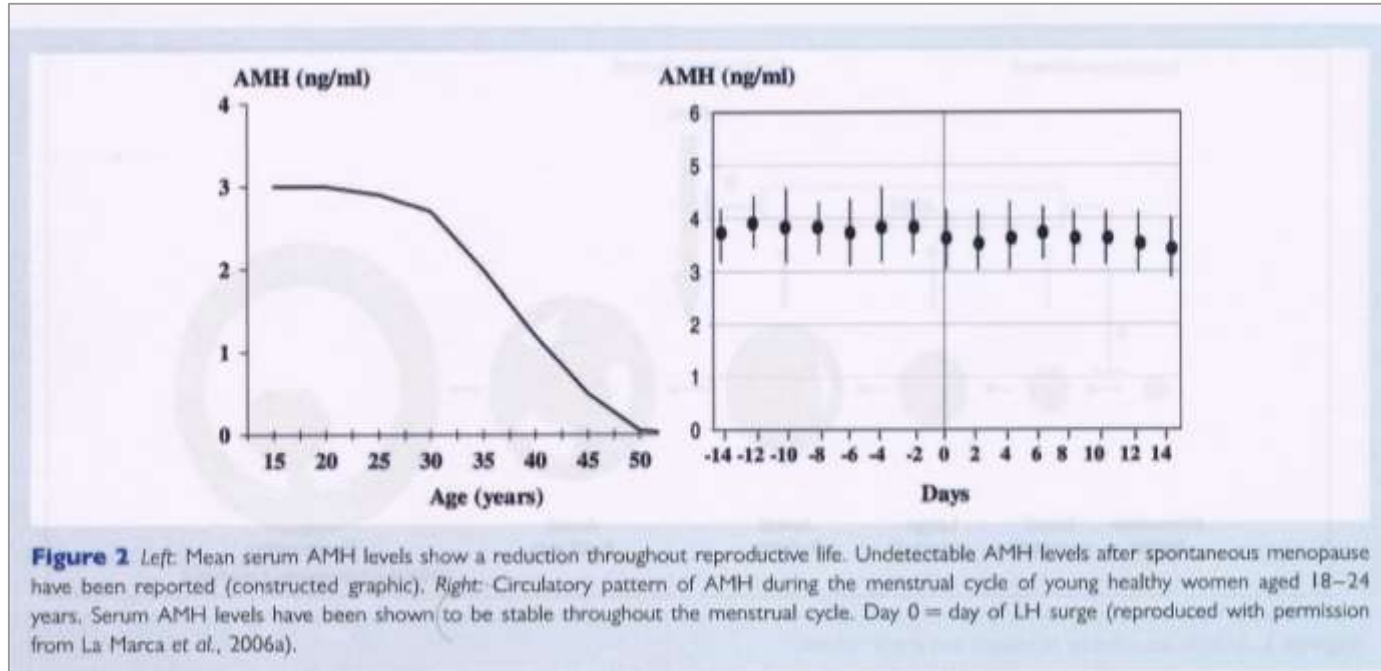
Low AMH





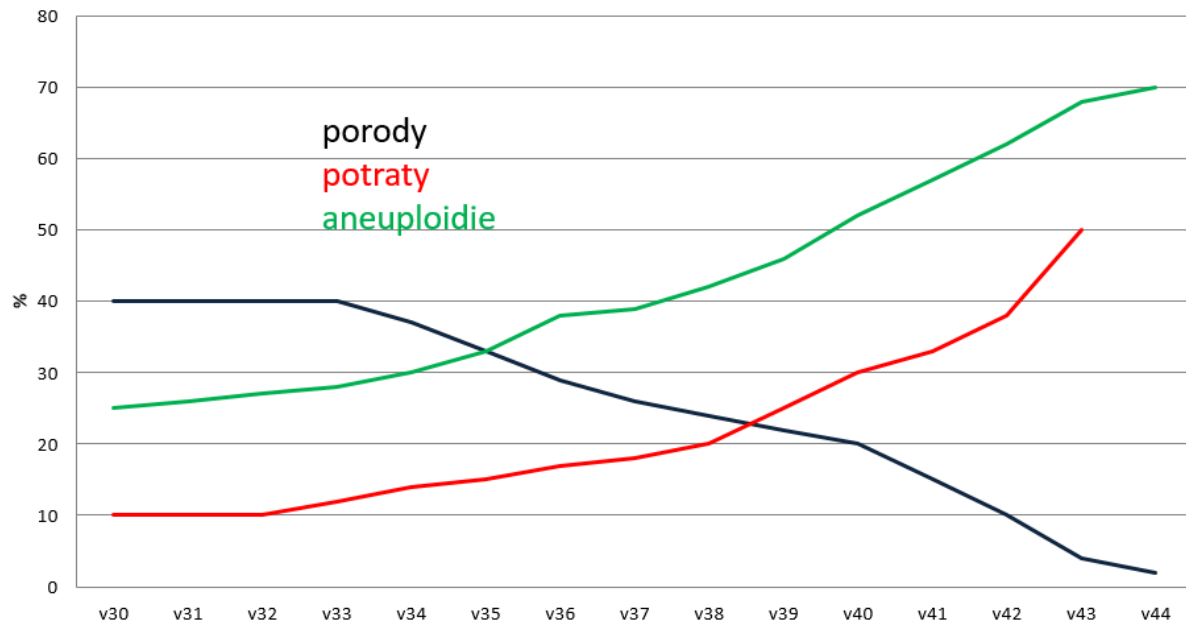
KONCENTRACE V SÉRU SE NEMĚNÍ V PRŮBĚHU MENSTRUAČNÍHO CYKLU. S VĚKEM KONCENTRACE KLESÁ K NEMĚŘITELNÝM HODNOTÁM V MENOPAUZE

Hum Reprod Update. 2009;16(2):113-130. doi:10.1093/humupd/dmp036





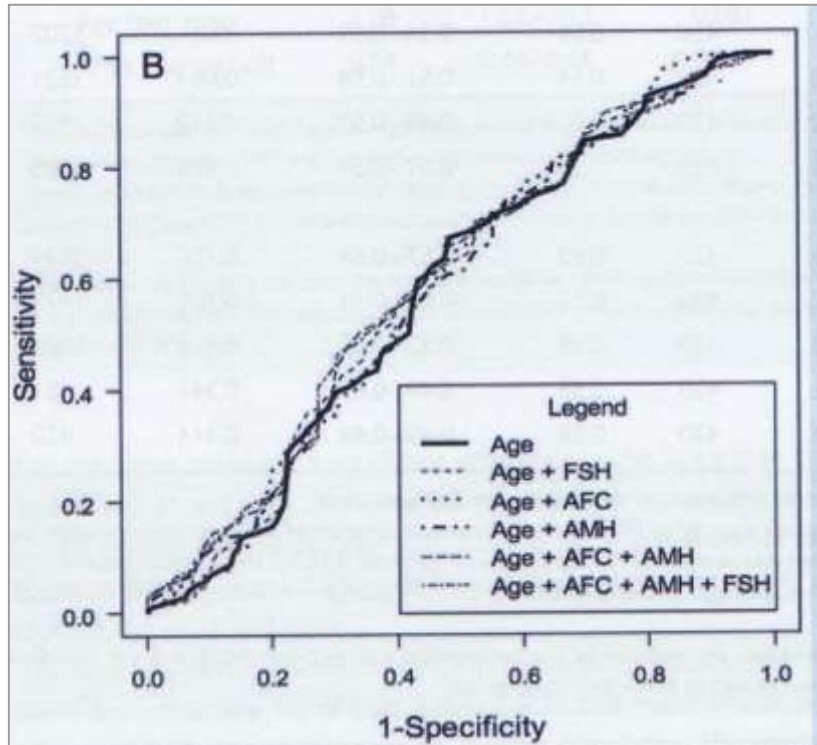
PORODY, POTRATY A ANEUPLOIDIE OOCYTŮ V ZÁVISLOSTI NA VĚKU ŽENY





AMH VERS. AFC – PREDIKCE ONGOING PR

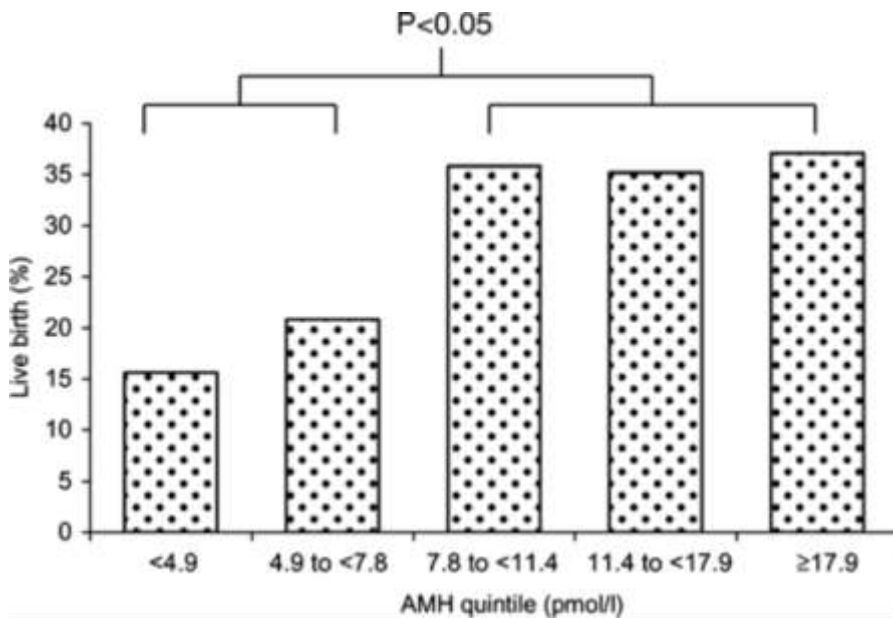
Broer S.L. et al., Hum Reprod Update, 2013, 19, 26-36





AMH – PREDIKCE ONGOING PR

From: Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART), Hum Reprod Update. 2009;16(2):113-130. doi:10.1093/humupd/dmp036



- In this prospective study of 340 patients it was demonstrated that the **live birth rate dramatically increased** with increasing basal AMH value.
- However this was valid **only for women with basal levels <7.8 pmol/l**.
- Above this value there was no discrimination for the live birth (reproduced with permission from Nelson et al., 2007).



LOW ANTI-MÜLLERIAN HORMONE CONCENTRATION IS ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF EMBRYONIC ANEUPLOIDY IN WOMEN OF ADVANCED AGE

REPROD. BIOMEDICINE ONLINE 37, 2018, 178-183

AMH (ng/ml)	< 1,5ng/ml	1,5 – 5,6 ng/ml	≥ 5,6 ng/ml
aneuploidní embrya (%)	66,7 (P=0,006)	42,9	50.0



PGT U ŽEN V POKROČILÉM REPRODUKČNÍM VĚKU VERS. OPAKOVANÉ SELHÁNÍ IMPLANTACE (ARRAYCGH VERS. NGS)

AMA								
	Ø věk	Biopsie (%)	Dg (%)	EUPL %	MOZ %	ANE %	Bez ET (%)	PR/ET
arrayCGH	41	298 (3,5)	291 (97,7)	24,1	2,7	72,2	45,3	46,8
NGS	40,9	184 (3,5)	183 (99,5)	26,9	15,4	57,7	46,2	66,7
RIF								
arrayCGH	35	260 (4,7)	255 (98)	41	4,7	54,3	20	48,7
NGS	34,7	138 (5,1)	136 (98,5)	40,1	21,9	38	25	75



Existuje korelace mezi hladinou anti-Müllerian hormonu (AMH) a rizikem aneuploidie embrya?

Soubor a metodika:

- 113 pacientek Sanatoria Pronatal ve věku 28-45 let, u kterých byla v roce 2016 a 2017 provedena biopsie embryí v programu PGT-A a u kterých byla známa hladina AMH.
- Biopsie trofoblastu po 120 hodinách od fertilizace a vyšetření embryí bylo provedeno metodou komparativní genomové hybridizace (arrayCGH) nebo Next Generation Sequencing (NGS).
- Pacientky byly rozděleny na 2 skupiny na základě hladiny AMH: skupina „A“ s hladinou AMH $\leq 1\text{ng/ml}$, skupina „B“ s hladinou AMH $> 1\text{ng/ml}$.



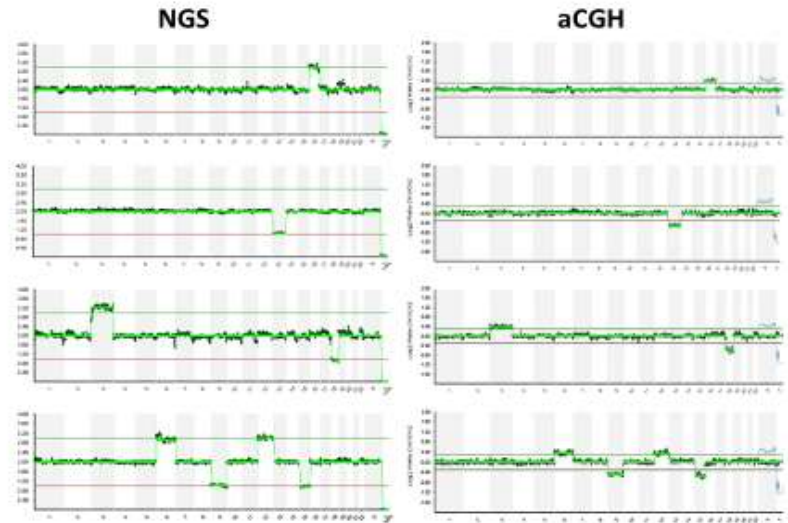
PROGNOSTICKÝ VÝZNAM AMH PRO VÝSLEDKY PROGRAMU PGT-A

1. Existuje vztah mezi hladinou AMH a počtem „zdravých“ resp. geneticky abnormálních embryí v celém souboru.
2. Je případně možné, že existuje vztah mezi hladinou AMH a počtem „zdravých“ resp. geneticky abnormálních embryí pouze u žen v určité věkové skupině.
3. Existuje vztah mezi hladinou AMH a rizikem, že žena nebude mít ani jedno zdravé embryo.



- arrayCGH (Comparative Genomic Hybridisation)
- Next Generation Sequencing (NGS)

Porovnání grafických výstupů stejných vzorků DNA vyšetřených metodou NGS a aCGH





VLIV VĚKU NA VÝSLEDKY PROGRAMU PGT-A

	<39	≥39
Počet pacientek	77	37
Věk	33,6	41,7
Hladina AMH	3,0	1,27
Počet embryí / pac.	4,51	2,32
Počet eupl. embryí / pac.	1,47	0,16
Počet žen s ET (%)	62 (80,5)	9 (24,3)
Těhotné / ET (%)	30 (39)	3 (33)



PROGNOSTICKÝ VÝZNAM AMH PRO VÝSLEDKY PROGRAMU PGT-A

	AMH \leq 1ng / ml	AMH > 1ng/ml
Počet pacientek	31	84
Věk	38,5	35,4
Hladina AMH	0,5	3,16
Počet embryí / pac.	2,6	4,3
Počet eupl. embryí / pac.	0,45	1,27
Počet žen s ET (%)	14 (45,2)	57 (67,9)
Těhotné / ET (%)	6 (42,9)	27 (47,4)



VLIV AMH NA VÝSLEDKY PROGRAMU PGT-A U ŽEN \geq 39 LET

	AMH \leq 1ng /ml	AMH > 1ng/ml
Počet pacientek	19	18
Věk	42,7	40,7
Hladina AMH	0,37	2,22
Počet embryí / pac.	2,05	2,61
Počet eupl. embryí / pac.	0,16	0,17
Počet žen s ET (%)	4 (21,2)	5 (27,8)
Těhotné / ET (%)	2 (50)	1 (20)



VLIV AMH NA VÝSLEDKY PROGRAMU PGT-A U ŽEN < 39 LET

	AMH ≤ 1ng / ml	AMH > 1 ng/ml
Počet pacientek	12	65
Věk	31,7	33,9
Hladina AMH	0,71	3,42
Počet embryí / pac.	3,42	4,71
Počet eupl. embryí / pac.	0,92	1,57
Počet žen s ET (%)	10 (83,3)	52 (80)
Těhotné / ET (%)	4 (40)	26 (50)



VLIV POČTU ANALYZOVANÝCH EMBRYÍ NA VÝSLEDKY PROGRAMU PGT-A

	Počet embryí ≥ 3	Počet embryí < 3
Počet pacientek	74	40
Věk	34,6	39,15
Hladina AMH	2,89	1,60
Počet embryí / pac.	5,1	1,4
Počet eupl. embryí / pac.	1,49	0,23
Počet žen s ET (%)	58 (78,4)	13 (32,5)
Těhotné / ET (%)	29 (50)	4 (30,8)



VLIV VĚKU NA VÝSLEDKY PROGRAMU PGT-A U ŽEN ≥ 3 ANALYZOVANÝMI EMBRYI

	< 39	≥ 39
Počet pacientek	60	14
Hladina AMH	3,18	1,68
Počet embryí / pac.	5,37	3,93
Počet eupl. embryí / pac.	1,77	0,29
Počet žen s ET (%)	54 (90)	4 (28,6)
Těhotné / ET (%)	27 (50)	2 (50)



VLIV VĚKU NA VÝSLEDKY PROGRAMU PGT-A U ŽEN < 3 ANALYZOVANÝMI EMBRYI

	< 39	≥ 39
Počet pacientek	17	23
Hladina AMH	2,38	1,03
Počet embryí / pac.	1,47	1,35
Počet eupl. embryí / pac.	0,41	0,09
Počet žen s ET (%)	8 (47,1)	5 (21,7)
Těhotné / ET (%)	3 (37,5)	1 (20)

ZÁVĚRY (1)



- Věk ženy - bez ohledu na hladinu AMH - je nejdůležitějším prognostickým faktorem úspěšné léčby poruchy plodnosti.
- Věk ≥ 39 let výrazně snižuje naději na získání alespoň 1 euploidního embrya vhodného pro ET.
- Dojde-li k ET, úspěšnost implantace není věkem ovlivněna.

ZÁVĚRY (2)



- Počet bioptovaných embryí ≥ 3 výrazně zvyšuje naději na získání alespoň 1 euploidního embrya vhodného pro ET v obou věkových skupinách.
- Hladina AMH $\leq 1\text{ng/ml}$ výrazně snižuje pravděpodobnost biopsie alespoň 3 embryí a získání alespoň 1 euploidního embrya vhodného pro ET u žen ≥ 39 let.
- Hladina AMH $\leq 1\text{ng/ml}$ nemá negativní prognostický význam u žen < 39 let.
- Dojde-li k ET, úspěšnost implantace není věkem ovlivněna.



ZÁVĚRY (3)

- Největší naději na úspěšnou léčbu v programu PGT-A mají ženy ve věku <39 let, jejichž hladina AMH je > 1ng/ml a u kterých je provedena biopsie alespoň 3 embryí pro preimplantační genetické vyšetření.



DĚKUJI ZA POZORNOST