

Vliv věku rodičů při početí na zdraví dítěte

Antonín Šípek Jr^{1,2}, Vladimír Gregor^{2,3}, Antonín Šípek^{2,3,4}

1) *Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha*

2) *Oddělení lékařské genetiky, Thomayerova nemocnice, Praha*

3) *Oddělení lékařské genetiky, Sanatorium Pronatal, Praha*

4) *Ústav lékařské biologie a genetiky 3. LF UK, Praha*



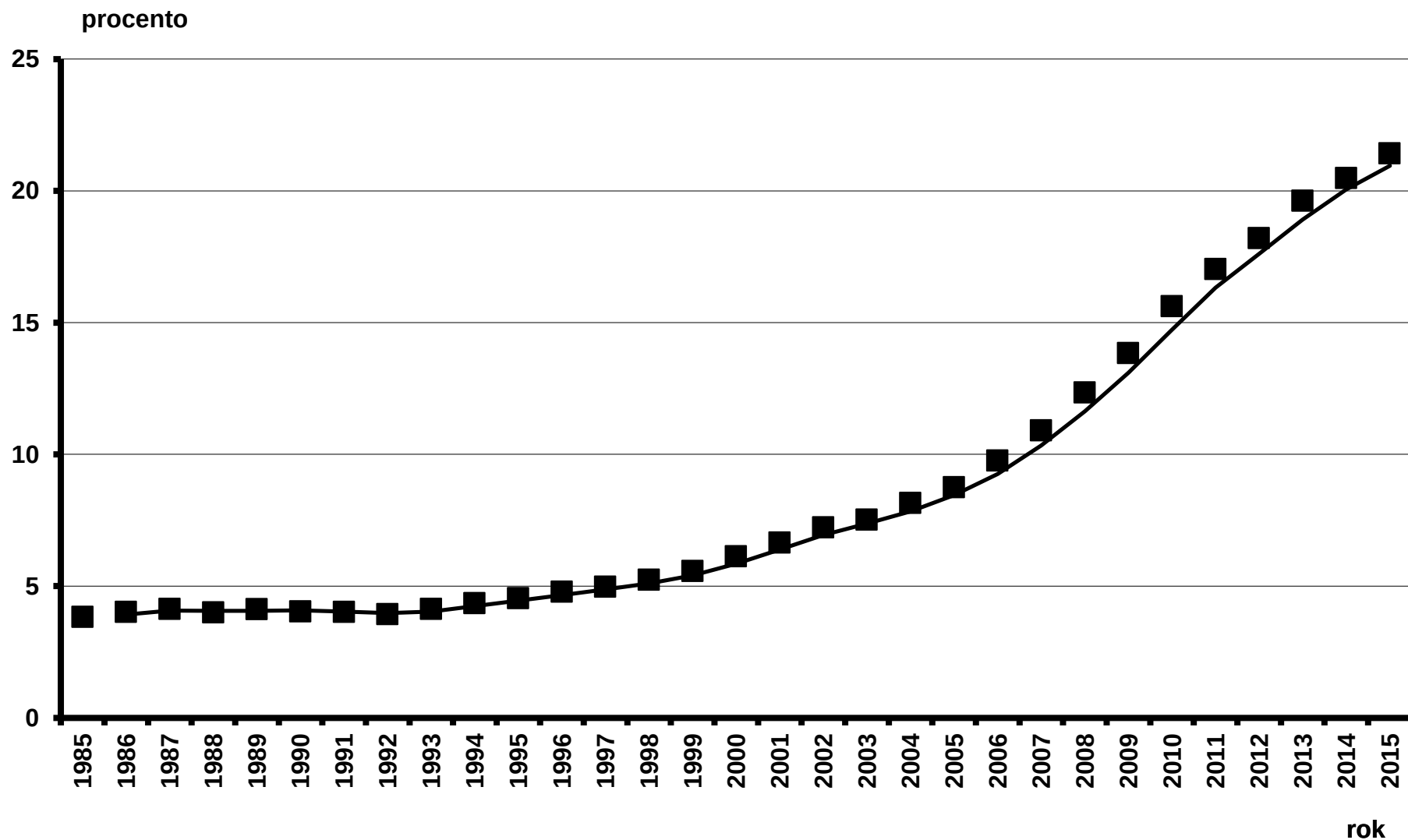
eurocat
european surveillance of
congenital anomalies

<http://www.vrozene-vady.cz/>

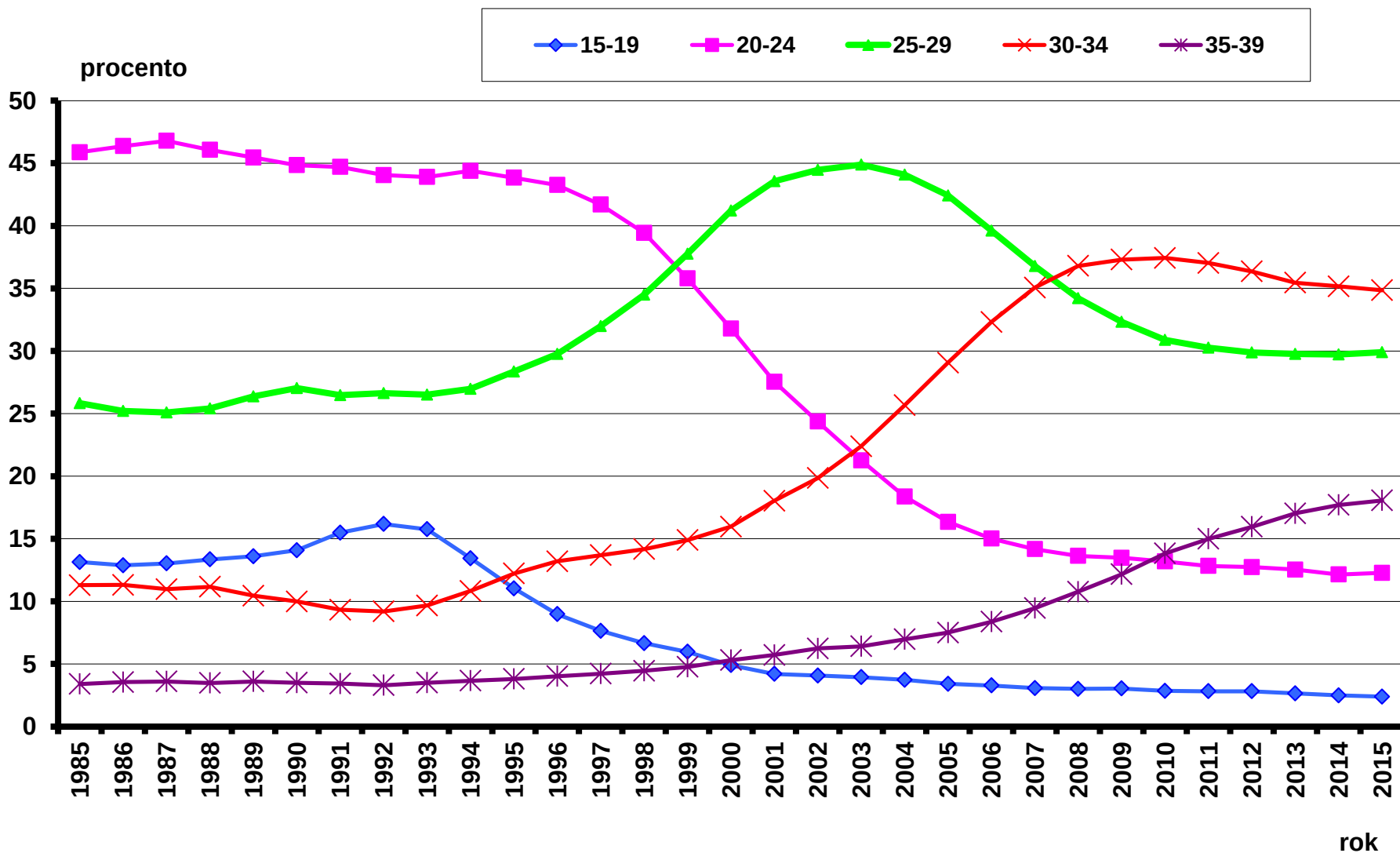
Demografie a Biologie

- V posledních dvou desetiletích dochází k významným sociodemografickým změnám v oblasti plánování reprodukce.
- Významně roste zastoupení matek starších 35 let a otců starších 45 let.
- Genetická informace potomka je určena mužskou a ženskou pohlavní buňkou (gametou).
- Gametogeneze probíhá u obou pohlaví se zásadními odlišnostmi, oba typy jsou ovšem náchylné k určitému typu chyb.
- Teoretická četnost těchto chyb s časem (věkem) roste.

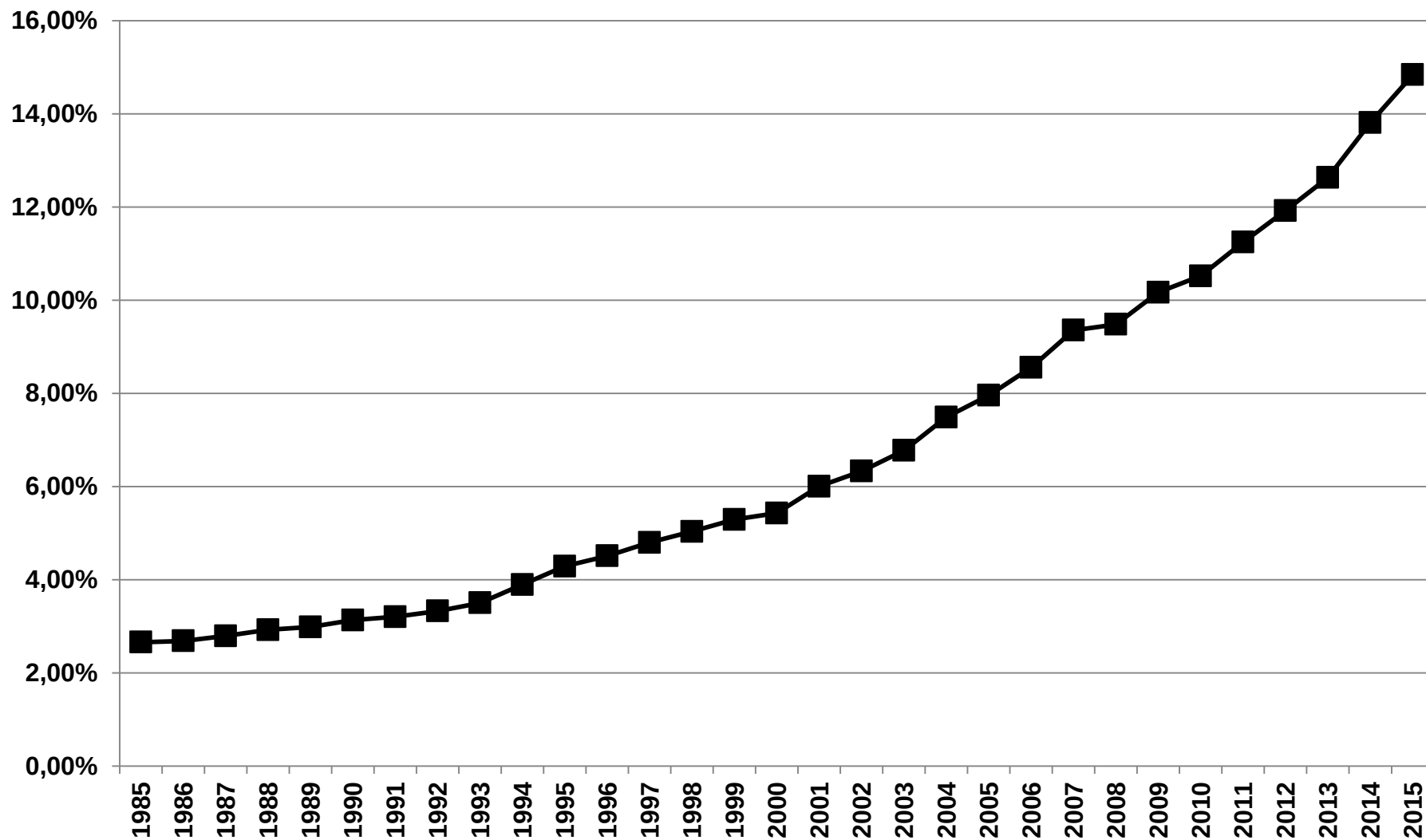
Procento rodiček nad 35 let věku, ČR 1985 - 2015



Změny v procentuálním zastoupení skupin rodiček podle věku – 5leté skupiny, ČR 1985 – 2015



Procento otců ve věku 40 let a výše, ČR 1985 - 2015

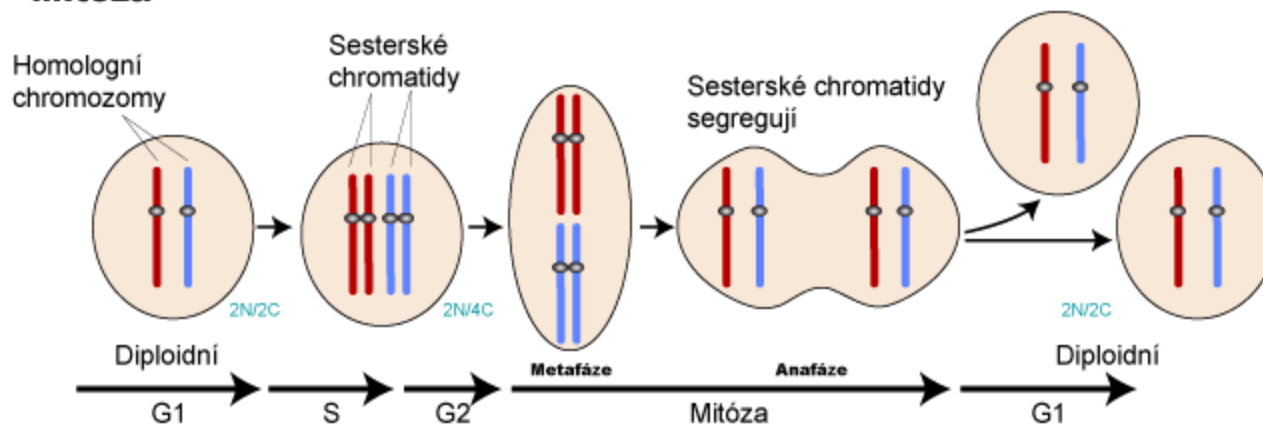


Meióza a její význam

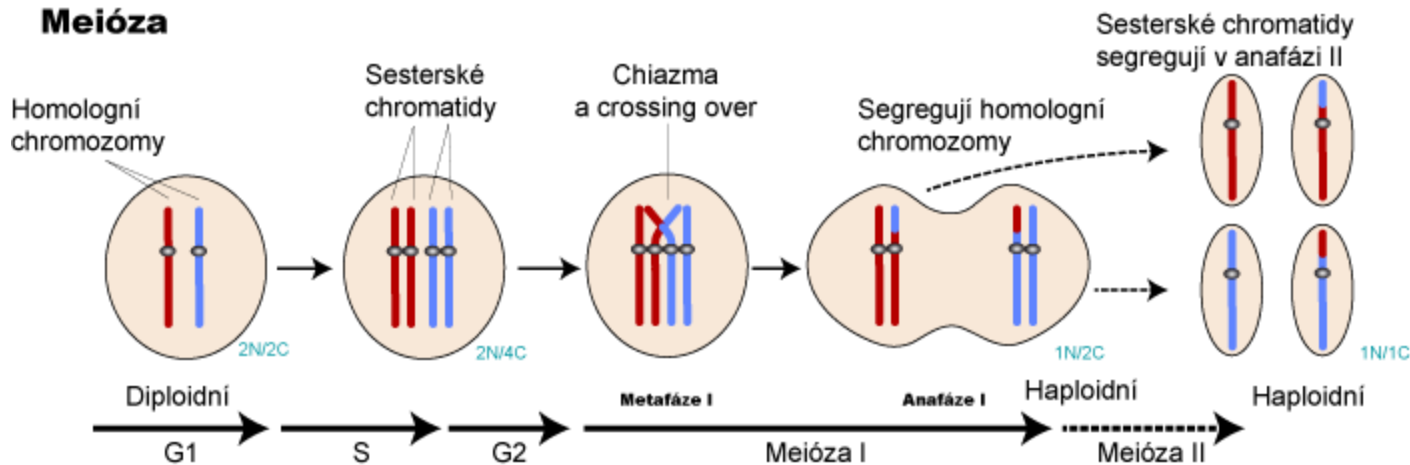
- Mitóza a meióza jsou specifické typy jaderného dělení eukaryotních buněk.
- Meióza je velmi specifický proces, jde o dvě ihned po sobě následující dělení: Meióza I (redukční dělení) a Meióza II (ekvační dělení).
- Meiózou vznikají pohlavní buňky – gamety – s haploidní (n) genetickou informací.
- V meióze (profázi I) dochází k meiotické rekombinaci neboli crossing-overu.

Mitóza a Meióza

Mitóza

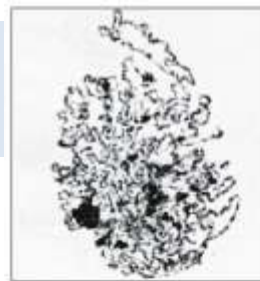


Meióza



N - počet chromozomálních sad; C - počet DNA (~chromatid)

© Tomáš Urban 2014



Leptotene

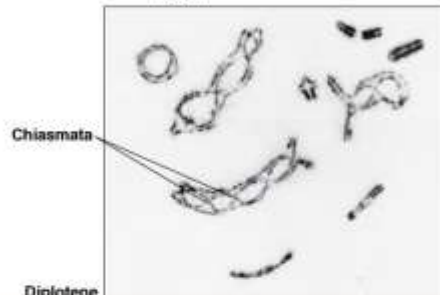
10 μm



Zygotene



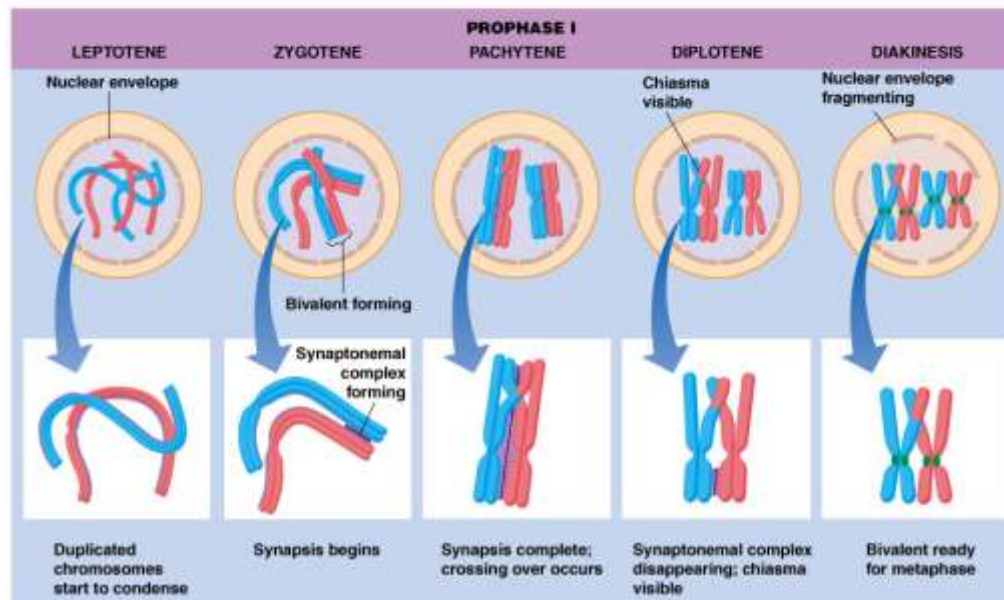
Pachytene



Diplotene



Diakinesis



© 2012 Pearson Education, Inc.

Spermatogeneze



Začátek: Puberta

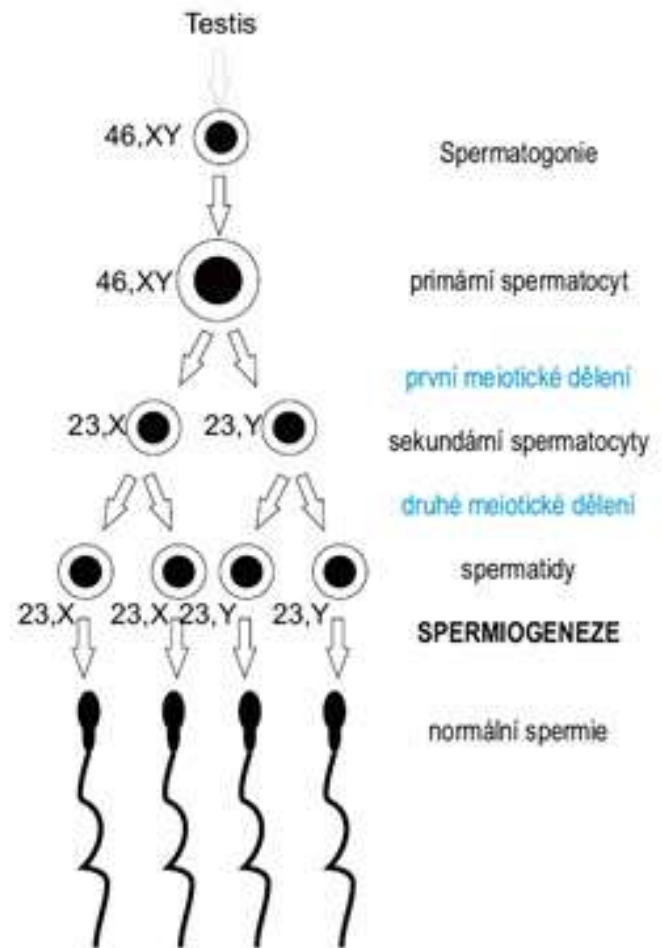
Trvání procesu: cca. 72 dní

Fertilní období: Puberta ↔ ?smrt?

Počet zralých gamet: několik set miliard

Největší riziko: bodové mutace

SPERMATOGENEZE



Oogeneze



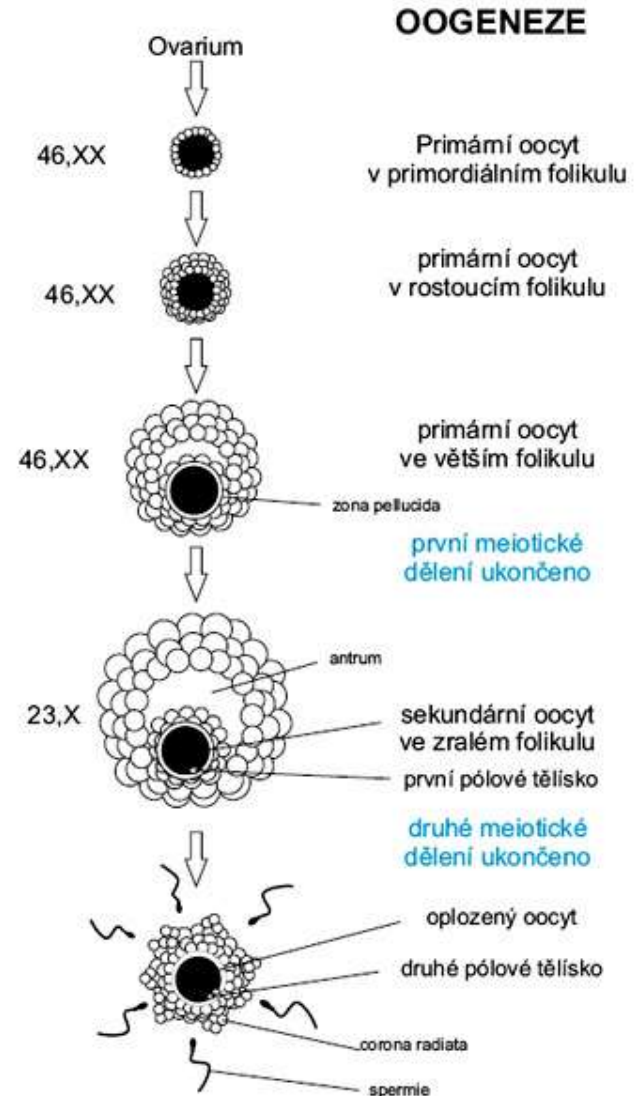
Začátek: Prenatální období

Trvání procesu: desítky let

Fertilní období: Menarche ↔ menopauza

Počet zralých gamet: několik set

Největší riziko: nondisjunkce



Rizika oogeneze

- Hlavním rizikem v průběhu oogeneze je **nondisjunkce**, neboli narušení normálního rozchodu chromozomů/chromatid v průběhu I/II. Meiotického dělení.
- Nondisjunkce je proces vedoucí k vzniku dizomické/monozomické gamety a následně i **aneuploidní** zygoty – vede tedy k numerickým chromozomovým aberacím.
- Riziko nondisjunkce není v žádném věku nulové, souvislost rostoucího věku matky s vyšším rizikem vzniku numerické chromozomové aberace u plodu ale byla již nesčetněkrát v literatuře dokumentována.

Syndromy

- Trizomie 21 (Downův syndrom)
- Trizomie 18 (Edwardsův syndrom)
- Trizomie 13 (Patauův syndrom)
- Klinefelterův syndrom (XXY), syndromy XXX a XYY
- Trizomie 9, 16, 22 (potracené plody)

Syndromy

Pokročilý věk matky primárně nesouvisí:

- S Turnerovým syndromem (45,X)
- S polyploidie
- Se strukturními chromozomálními aberacemi (včetně translokačních forem Downova syndromu).
- S chromozomální mozaikou (včetně mozaikou Downova syndromu)

Rizika - Oogeneze

Risk of Down Syndrome and Other Chromosome Abnormalities in Live Births by Maternal Age

MATERNAL AGE (AT TERM)	RISK		MATERNAL AGE (AT TERM)	RISK		MATERNAL AGE (AT TERM)	RISK	
	DOWN SYNDROME	TOTAL CHROMOSOME ABNORMALITY		DOWN SYNDROME	TOTAL CHROMOSOME ABNORMALITY		DOWN SYNDROME	TOTAL CHROMOSOME ABNORMALITY
25	1 in 1,250	1 in 476	32	1 in 637	1 in 323	39	1 in 125	1 in 81
26	1 in 1,190	1 in 476	33	1 in 535	1 in 286	40	1 in 94	1 in 63
27	1 in 1,111	1 in 455	34	1 in 441	1 in 224	41	1 in 70	1 in 49
28	1 in 1,031	1 in 435	35	1 in 356	1 in 179	42	1 in 52	1 in 39
29	1 in 935	1 in 417	36	1 in 281	1 in 149	43	1 in 40	1 in 31
30	1 in 840	1 in 385	37	1 in 217	1 in 123	44	1 in 30	1 in 21
31	1 in 741	1 in 385	38	1 in 166	1 in 105	≥45	≥1 in 24	≥1 in 19

Source: Hecht CA and Hook EB. 1996

Rizika - Oogeneze



NIH Public Access

Author Manuscript

Not for publication. Author manuscript, available in PMC 2013 January 22.

Published in final edited form as:

Nat Rev Genet. ; 13(7): 493–504. doi:10.1038/nrg3245.

Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem

So I. Nagaoka, Terry J. Hassold, and Patricia A. Hunt

School of Molecular Biosciences, Center for Reproductive Biology, Washington State University, Pullman, Washington 99164, USA.

Abstract

Trisomic and monosomic (aneuploid) embryos account for at least 10% of human pregnancies and, for women nearing the end of their reproductive lifespan, the incidence may exceed 50%. The errors that lead to aneuploidy almost always occur in the oocyte but, despite intensive investigation, the underlying molecular basis has remained elusive. Recent studies of humans and model organisms have shed new light on the complexity of meiotic defects, providing evidence that the age-related increase in errors in the human female is not attributable to a single factor but to an interplay between unique features of oogenesis and a host of endogenous and exogenous factors.

It has been over 50 years since trisomy 21 was identified as the cause of Down's syndrome, providing the first link between a clinical disorder and a chromosome abnormality^{1,2}. In the intervening half-century, the importance of numerical chromosome abnormalities to human disease pathology has been well-documented (reviewed in Ref. 3). Studies of live births conducted during the 1960s and 1970s demonstrated that approximately 0.3% of newborn infants were trisomic or monosomic, whereas subsequent studies of spontaneous abortions identified a much higher incidence: approximately 35% (Table 1). Taken together, these studies established aneuploidy as the leading known cause of congenital birth defects and miscarriage and demonstrated that most aneuploid conceptions perish *in utero*. More recently, investigations of gametes and preimplantation embryos conceived using assisted reproductive technology (ART; Box 1) have identified aneuploidy as the leading impediment to successful pregnancies in this setting. As discussed below, advances in preimplantation genetic diagnosis in ART provide powerful new approaches to the study of aneuploidy (Box 2), allowing us to re-examine the levels of aneuploidy in human embryos and to address questions about the influence of environmental factors on human female meiosis.

The results from early studies demonstrated that most aneuploidies are due to errors in maternal meiosis and that increasing maternal age is a powerful contributor to the occurrence of aneuploidy³. However, studies during the past 10–15 years have also implicated events that occur at the onset of female meiosis in the fetal ovary and during the protracted diacyte arrest (Fig. 1). The duration of the division (10 to 50 years and beyond) (Fig. 1) provides ample opportunity for errors to occur and to accumulate, which is a feature that has been the basis of a number of hypotheses to explain the maternal age effect (for example, Ref. 4). Indeed, the emerging picture indicates that aneuploidy is not due to a

© 2010 Wiley-Liss, Inc.

Birth Defects Research (Part A) 88:474–479 (2010)

International Trends of Down Syndrome 1993–2004: Births in Relation to Maternal Age and Terminations of Pregnancies

Guido Cocchi,¹ Silvia Gualdi,¹ Caroline Bower,² Jane Halliday,³ Björn Jonsson,⁴ Åsa Myrreid,⁴ Pierpaolo Mastroiacovo,⁵ Emmanuelle Amar,⁶ Marian K. Bakker,⁷ Andrea Cornea,⁸ Bernice Doray,⁹ Kari Klungers Melve,¹⁰ Babak Koshnood,¹¹ Daniella Landau,¹² Osvaldo M. Mutchinick,¹³ Anna Pierini,¹⁴ Anukka Rytanen,¹⁵ Vera Ruddock,¹⁶ Giocchino Scarano,¹⁷ Barbara Sibbald,¹⁸ Antonin Sipek,¹⁹ Romano Tenconi,²⁰ Dave Tucker,²¹ and Göran Annerén⁴

¹Istituto Clinico di Pediatria Preventiva e Neonatologia and the Emilia-Romagna Registry of Congenital Malformations, Bologna, Italy

²Western Australian Birth Defects Registry, Perth, Australia

³Murdoch Children's Research Institute, Victoria, Australia

⁴Swedish Birth Defect Registry, National Board of Health and Welfare, Stockholm and Department of Genetics and Pathology, Uppsala University, Uppsala, Sweden

⁵Centre of the International Clearinghouse for Birth Defects and Research, Rome, Italy

⁶Central-East France Register of Congenital Malformations, Lyon, France

⁷EUROCAT Northern Netherlands, Department of Genetics, University Medical Centre, Groningen, the Netherlands

⁸Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, Atlanta, GA

⁹Strasbourg Prospective Study of Congenital Malformations, Strasbourg, France

¹⁰Medical Birth Registry of Norway, Norwegian Institute of Public Health and Department of Health and Primary Health Care, University of Bergen, Bergen, Norway

¹¹Paris Registry of Congenital Malformations, Paris, France

¹²Israel Birth Defects Surveillance Program, Beer-Sheva, Israel

¹³Department of Genetics, Mexican Registry and Epidemiological Surveillance of Congenital Malformations, National Institute of Medical Science and Nutrition Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

¹⁴Tuscany Registry of Congenital Defects, Epidemiology Unit IFC-CNR, Pisa, Italy

¹⁵Register of Congenital Malformations, National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland

¹⁶National Congenital Anomaly System of England and Wales, London, England

¹⁷Birth Defects Registry of Campania, Benevento, Italy

¹⁸Alberta Congenital Anomalies Surveillance System, Alberta Health & Wellness and Department of Clinical Genetics, Alberta Children's Hospital, Calgary, AB, Canada

¹⁹National Register of Congenital Anomalies of the Czech Republic, Department of Medical Genetics, Thomayer University Hospital, Prague, Czech Republic

²⁰North East Italy Registry of Congenital Malformations, Padova, Italy

²¹CARIS—Welsh Congenital Anomaly Register, Swansea, Wales, UK

Received 5 November 2009; Revised 12 February 2010; Accepted 16 February 2010

BACKGROUND: The aim of this study was to examine trends of Down syndrome (DS) in relation to maternal age and termination of pregnancies (ToP) in 20 registries of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR). **METHODS:** Trends of births with DS (live-born and stillborn), ToP with DS, and maternal age (percentage of mothers older than 35 years) were examined by year over a 12-year period (1993–2004). The total mean number of births covered was 1550,000 annually. **RESULTS:** The mean percentage of mothers older than 35 years of age increased from 10.9% in 1993 to 18.8% in 2004. However, a variation among the different registers from 4–8% to 20–25% of mothers >35 years of age was found. The total mean prevalence of DS (still births, live births, and ToP) increased from 13.1 to 18.2/10,000 births between 1993 and 2004. The total mean prevalence of DS births remained stable at 8.3/10,000 births, balanced by a great increase of ToP. In the registers from France, Italy, and the Czech Republic, a decrease of DS births and a great increase of ToP was observed. The number of DS births remained high or even

© 2012 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved.

Correspondence to: T.J.H. and P.A.H. terry.hassold@vsned.wsu.edu; pat.hunt@vsned.wsu.edu

Competing interests statement

The authors declare no competing financial interests.

Published online 2 April 2010 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/bim.20666

Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology 88:474–479 (2010)

Možnosti prevence

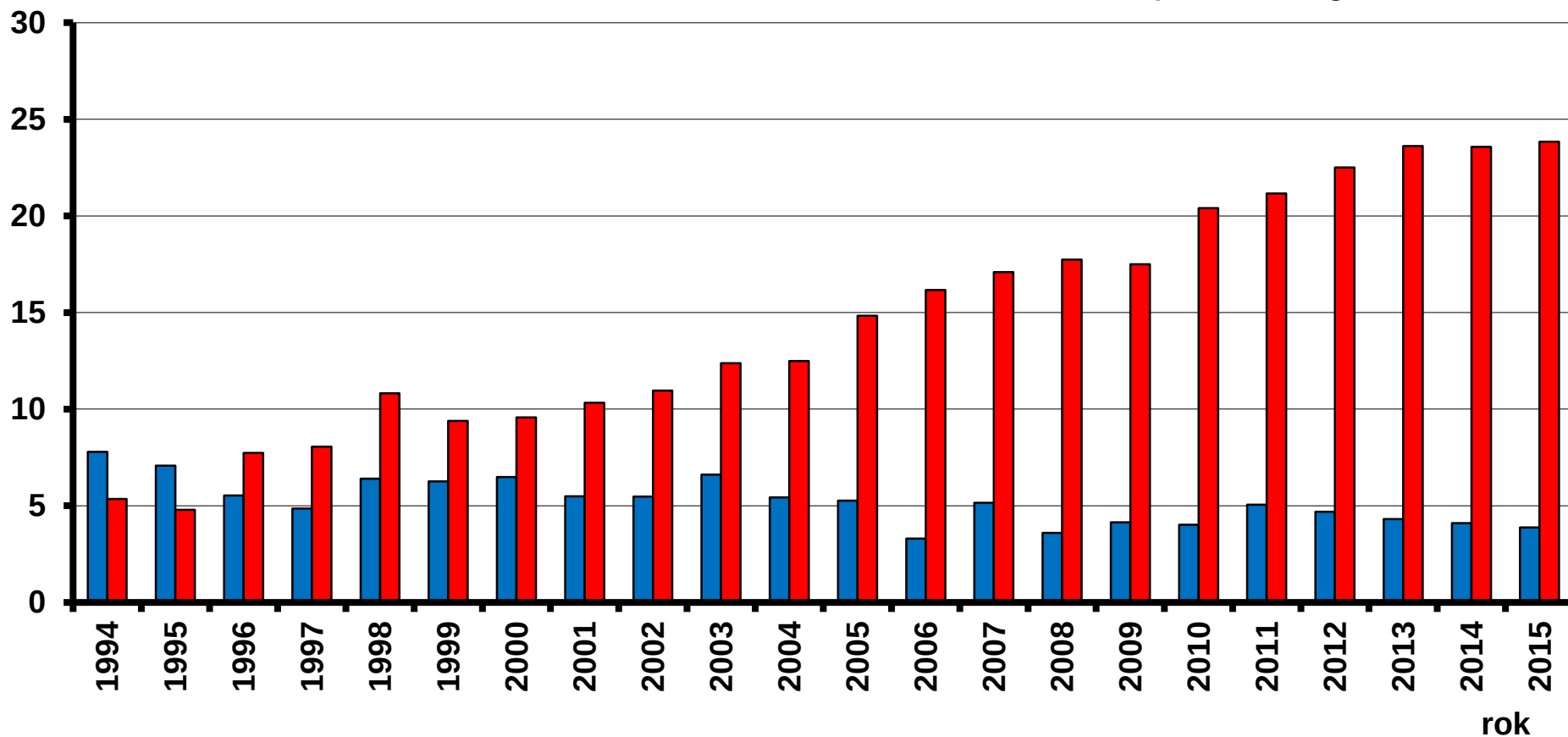
- Doporučení reprodukce v optimálním věku.
- Těhotné starší 35 let v době porodu jsou automaticky řazeny do skupiny těhotných s vyšším rizikem chromozomové aberace – mají tedy právo požádat o invazivní prenatální diagnostiku a karyotypizaci plodu bez ohledu na výsledky screeningových vyšetření.

Incidence Downova syndromu v ČR 1994 - 2015

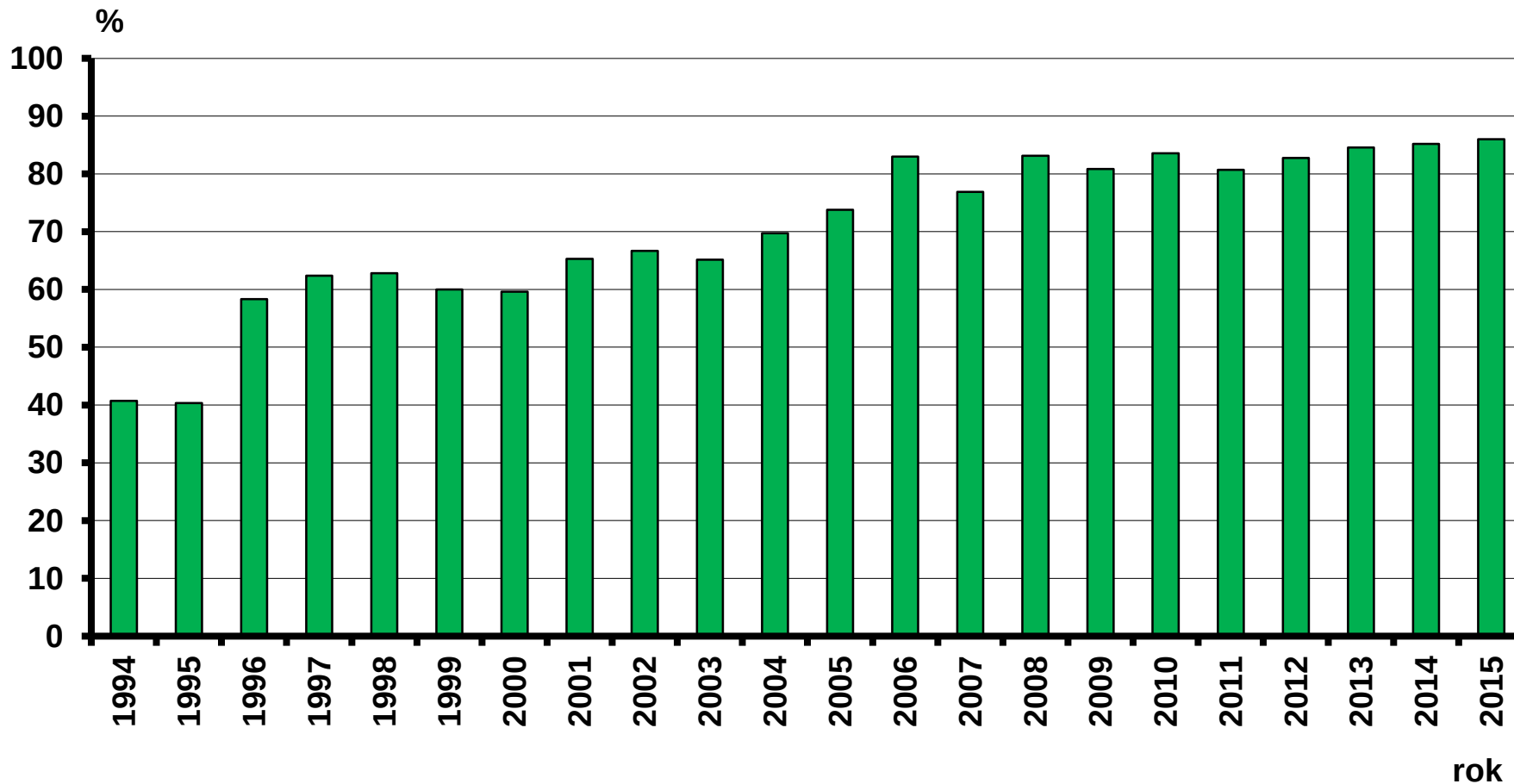
na 10 000 živě narozených

■ narození

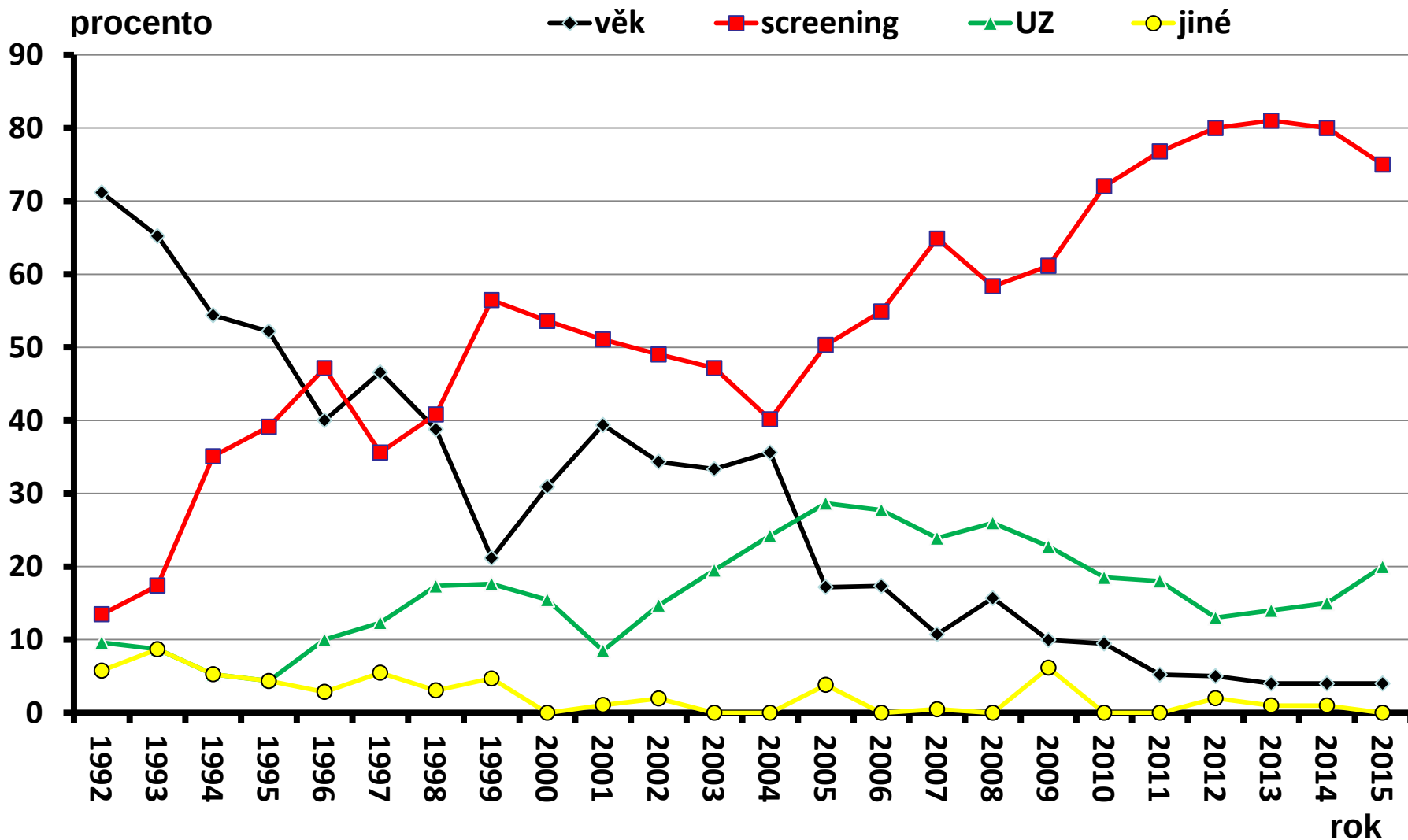
■ prenatální diagnostika



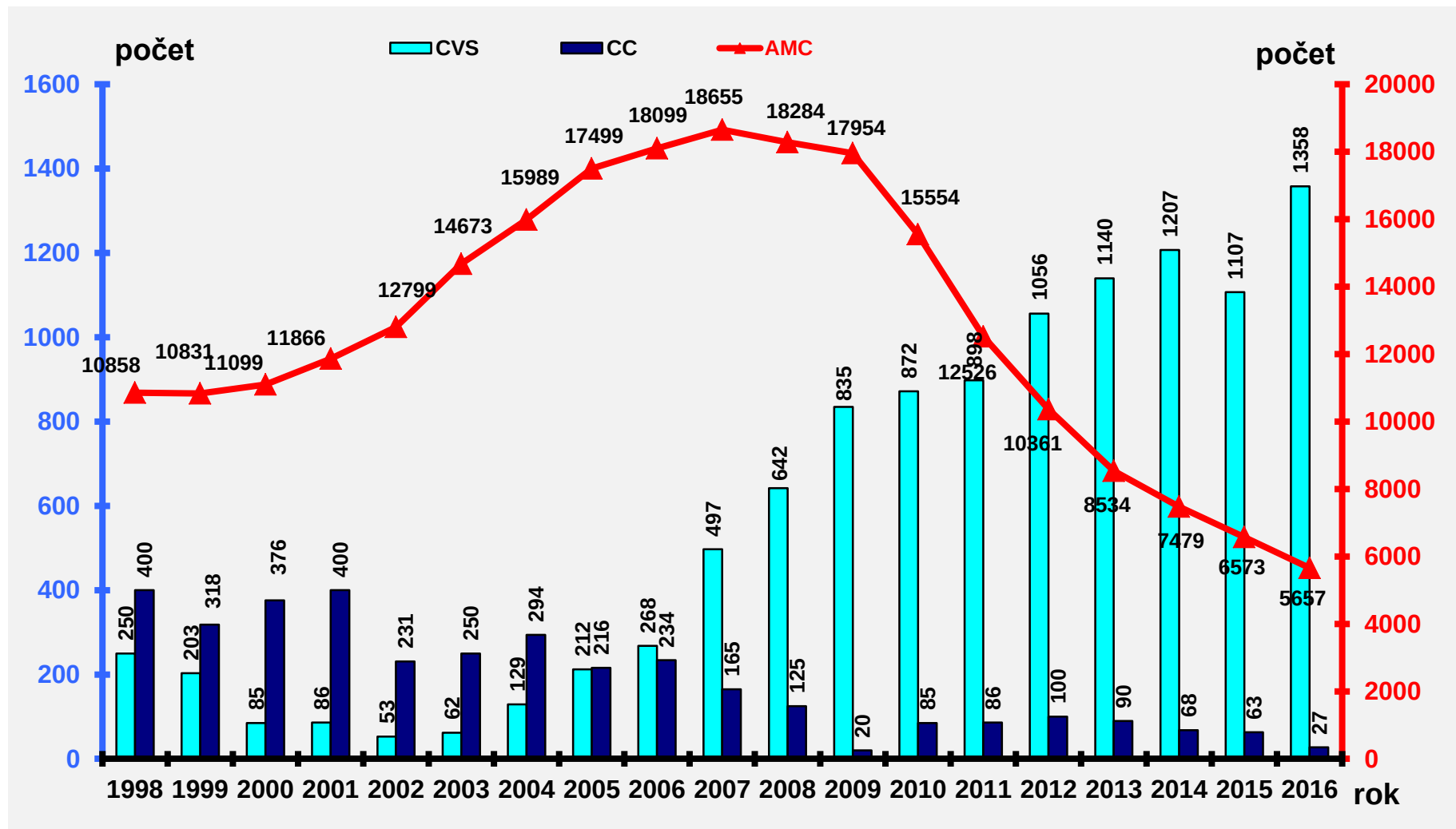
Downův syndrom v České republice, 1994 – 2015, procento prenatalně diagnostikovaných a ukončených případů z celku



Indikace k invazivní prenatalní diagnostice u plodů s diagnostikovaným DS, ČR 1992 – 2015



Invazivní prenatální diagnostika v České republice, 1994 - 2016



Rizika - Spermatogeneze

- Hlavní riziko souvisí se vznikem nových **genových mutací** (bodové mutace).
- Jedná se povětšinou o chyby DNA-polymerázy v průběhu replikace DNA (mitotická dělení spermatogonií).
- Tato chyba zůstává v daném buněčném klonu, existuje zde tak i **riziko opakování** (gonadální mikromozicismus).
- Některé typy mutací mohou přinášet danému patologickému klonu i **selekční výhodu**.

Syndromy

- Typickým příkladem choroby s prokázaným negativním účinkem pokročilého věku otce je **achondroplázie** (mutace *FGFR3* genu).
- Riziko bylo popsáno i pro syndromy Apert, Crouzon/Pfeiffer, Muenke, Costello a Noonan, dále například MEN2B aj.
- Nové mutace dávají obecně za vznik i velmi vzácným syndromům (Kabuki, Boehring-Opitz aj.), jejich vliv se může projevit i rozvojem komplexních neurovývojových poruch.

Rizika - Spermatogeneze

LETTERS

nature
genetics

Activating mutations in *FGFR3* and *HRAS* reveal a shared genetic origin for congenital disorders and testicular tumors

Anne Goriely¹, Ruth M S Hansen¹, Indira B Taylor¹, Inge A Olesen², Grete Krag Jacobsen³, Simon J McGowan⁴, Susanne P Pfeifer⁵, Gillean A T McVean⁵, Ewa Rajpert-De Meyts² & Andrew O M Wilkie¹

Genes mutated in congenital malformation syndromes are frequently implicated in oncogenesis^{1,2}, but the causative germline and somatic mutations occur in separate cells at different times of an organism's life. Here we unify these processes to a single cellular event for mutations arising in male germ cells that show a paternal age effect³. Screening of 30 spermatocytic seminomas^{4,5} for oncogenic mutations in 17 genes identified 2 mutations in *FGFR3* (both 1948A>G, encoding K650E, which causes thanatophoric dysplasia in the germline⁶) and 5 mutations in *HRAS*. Massively parallel sequencing of sperm DNA showed that levels of the *FGFR3* mutation increase with paternal age and that the mutation spectrum at the lys650 codon is similar to that observed in bladder cancer^{7,8}. Most spermatocytic seminomas show increased immunoreactivity for *FGFR3* and/or *HRAS*.

We propose that paternal age-effect mutations activate a common 'selfish' pathway supporting proliferation in the testis, leading to diverse phenotypes in the next generation including fetal lethality, congenital syndromes and cancer predisposition.

Spontaneous germline point mutations in humans occur at average rates of $4\text{--}160 \times 10^{-9}$ per nucleotide; tend to be paternal in origin, with a male-to-female mutation ratio of between 2:1 and 7:1; and show only a modest effect of parental age on mutation rate⁹⁻¹³. However, a different pattern is evident in some congenital disorders, which arise from specific point mutations that are two to three orders of magnitude more common than expected. The causative mutations nearly always originate from the healthy fathers (male-to-female ratio >10:1), who, on average, are 2–6 years older than the population mean. We term mutations with these collective properties 'paternal age-effect mutations': the best-documented examples occur in the genes *FGFR2*, *FGFR3*, *HRAS*, *PTEN* and *RET* (Supplementary Table 1)¹⁴⁻¹⁹. In all cases the mutations show dominant inheritance and encode missense substitutions with gain-of-function properties.

The pathological basis of paternal age-effect mutations needs to be explained in the context of normal spermatogenesis, in which progeny of diploid stem cells (spermatogonia) have a choice either to self-renew

or to differentiate through a series of mitotic and meiotic divisions, leading to mature sperm²⁰. Among paternal age-effect mutations, the properties of the 755C>G transversion in *FGFR2* (a cause of Apert syndrome)¹⁴ have been investigated in most detail. A quantitative assay showed that the mutation level is elevated ($10^{-6}\text{--}10^{-4}$) in the sperm of many healthy men compared to the background germline rate, and increases with age²¹. However, the mutation levels are usually distributed very unequally between the two *FGFR2* alleles, a pattern that is inconsistent with the notion that the mutations originate from many independent replication errors during spermatogenesis. Instead, rare initial mutations could become enriched because of a selective advantage, leading to progressive clonal expansion of the mutant spermatogonia and accounting for the allelic skewing and paternal age effect²¹⁻²³. Putative *FGFR2* mutant clones have been observed in normal testes, as predicted²⁴. Additional analyses of sperm and testes for a different Apert syndrome-associated *FGFR2* mutation^{24,25}, as well as an *FGFR3* mutation that causes achondroplasia²⁶⁻²⁸, support a shared mechanism for the origin of paternal age-effect disorders.

The proposed clonal expansions of spermatogonia are reminiscent of the action of oncogenes in neoplasia: consistent with this, somatic *FGFR2* mutations identical to those causing Apert syndrome are frequent in endometrial carcinoma^{29,30}. We therefore proposed that the mutant clones in the testis might themselves progress to testicular tumors³¹. Previous attempts to identify *FGFR2* or *FGFR3* mutations in common testicular germ cell tumors (seminomas and non-seminomas) yielded negative results^{31,32}; however, these tumors occur predominantly in young men (aged 25–35 years) and arise from a fetal precursor state³³, which is difficult to reconcile with the proposed origin of paternal age-effect mutations. Here we have investigated spermatocytic seminomas, a rare type of testicular germ cell tumor with a later mean age of onset (~54 years). These tumors present as slow-growing, well-circumscribed swellings that rarely metastasize and are thought to originate from the adult spermatogonial lineage³⁴.

We sequenced mutation hot spots in fibroblast growth factor receptor genes (*FGFR1*, *FGFR2* and *FGFR3*) in 30 spermatocytic seminomas (Supplementary Table 2) and found the identical 1948A>G transi-

Human Molecular Genetics, 2013, Vol. 22, No. 20 4117–4126
doi:10.1093/hmg/ddt260
Advance Access published on June 4, 2013

New evidence for positive selection helps explain the paternal age effect observed in achondroplasia

Deepali N. Shinde^{1,†}, Dominik P. Elmer^{2,†}, Peter Calabrese¹, Jérôme Boulanger³, Norman Arnheim¹ and Irene Tiemann-Boege^{2,*}

¹Molecular and Computational Biology Program, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089, USA, ²Institute of Biophysics, Johannes Kepler University, Linz 4020, Austria and ³Cell and Tissue Imaging Core, Centre National de la Recherche Scientifique, Institut Curie, Paris 75005, France

Received April 11, 2013; Revised May 24, 2013; Accepted May 28, 2013

There are certain *de novo* germline mutations associated with genetic disorders whose mutation rates per generation are orders of magnitude higher than the genome average. Moreover, these mutations occur exclusively in the male germ line and older men have a higher probability of having an affected child than younger ones, known as the paternal age effect (PAE). The classic example of a genetic disorder exhibiting a PAE is achondroplasia, caused predominantly by a single-nucleotide substitution (c.1138G>A) in *FGFR3*. To elucidate what mechanisms might be driving the high frequency of this mutation in the male germline, we examined the spatial distribution of the c.1138G>A substitution in a testis from an 80-year-old unaffected man. Using a technology based on bead-emulsion amplification, we were able to measure mutation frequencies in 192 individual pieces of the dissected testis with a false-positive rate lower than 2.7×10^{-6} . We observed that most mutations are clustered in a few pieces with 95% of all mutations occurring in 27% of the total testis. Using computational simulations, we rejected the model proposing an elevated mutation rate per cell division at this nucleotide site. Instead, we determined that the observed mutation distribution fits a germline selection model, where mutant spermatogonial stem cells have a proliferative advantage over unmutated cells. Combined with data on several other PAE mutations, our results support the idea that the PAE, associated with a number of Mendelian disorders, may be explained primarily by a selective mechanism.

INTRODUCTION

For certain congenital disorders, it has been observed that the probability of having an affected offspring increases exponentially as a function of the father's age (reviewed in 1–3). This paternal age effect (PAE) was already observed a century ago for achondroplasia (ACH) (MIM# 100800), which is transmitted in a dominant fashion and is the most common form of dwarfism associated with disproportionate short stature. Extensive analyses of the birth incidence of achondroplasia showed that unaffected fathers in their fifties are 10-fold more likely to have offspring with a *de novo* ACH mutation compared with unaffected fathers in their twenties (4). Different mutations in the fibroblast growth factor receptor 3 (*FGFR3*) gene have been linked to ACH (p.gly375cys and p.gly380arg) (references within and

reviewed in 5,6), but most *de novo* ACH cases (97%) are caused by a transition mutation (c.1138G>A) associated with the p.gly380arg amino acid change in the protein's transmembrane domain (7,8). This amino acid change leads to an upregulation of *FGFR3* intracellular signaling (reviewed in 6,9,10). The incidence for new (sporadic) ACH cases is approximately one out of 15 000–30 000 live births (11,12), making the c.1138G>A mutation one of the highest reported mutable sites in the human genome. This is consistent with studies on sperm, where the average frequency for new ACH mutations in 117 healthy unaffected men (ages 18–80) has been estimated to be ~1 out of 35 714 (range 1 out of 42 857 to 1 out of 2564) (13). In a much smaller study (men aged 30–65 years), the frequency ranged from 1 out of 25 000 to 1 out of 8000 (14).

¹Weatherall Institute of Molecular Medicine, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK. ²Department of Growth & Reproduction and ³Department of Pathology, Copenhagen University Hospital (Rigshospitalet), Copenhagen, Denmark. ⁴Computational Biology Research Group and ⁵Department of Statistics, University of Oxford, Oxford, UK. Correspondence should be addressed to A.O.M.W. (awilkie@hmm.ox.ac.uk).

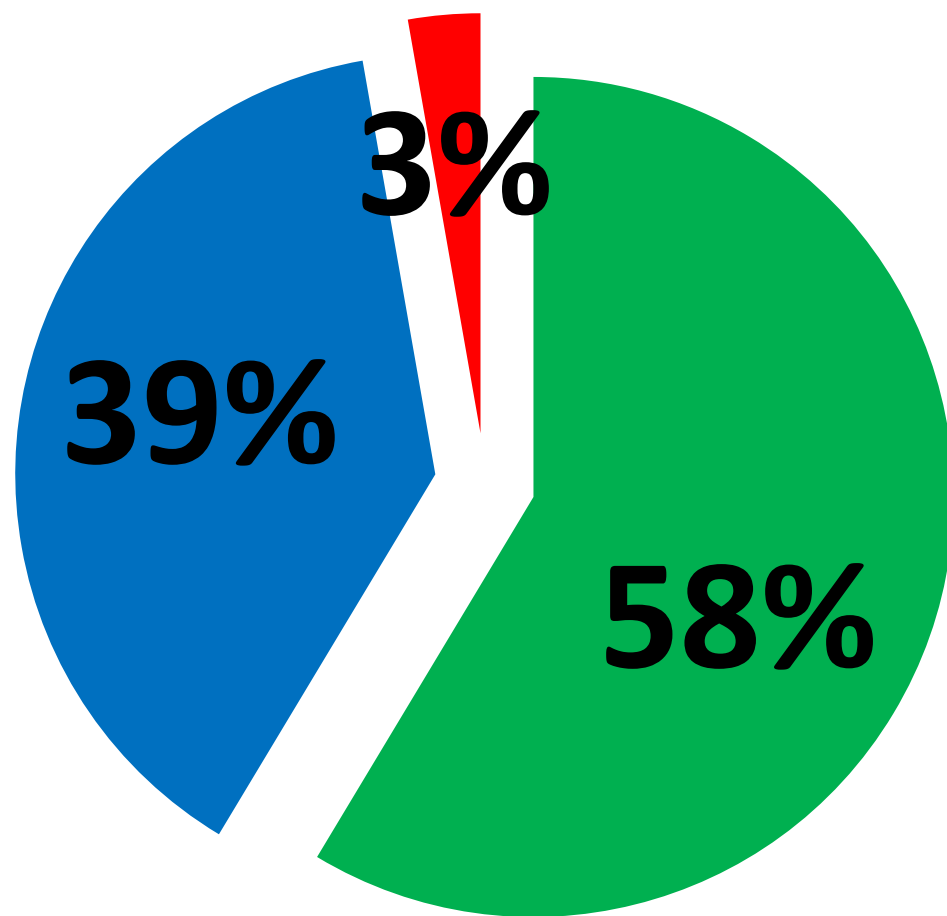
Received 28 July; accepted 21 September; published online 25 October 2009; doi:10.1038/ng.470

*To whom correspondence should be addressed at: Institute of Biophysics, Johannes Kepler University, Gruberstrasse, 40-44, Linz 4020, Austria. Tel.: +43 73224687620; Fax: +43 73224687563; Email: irene.tiemann@jku.at
†The authors wish it to be known that, in their opinion, the first two authors should be regarded as joint First Authors.

Možnosti prevence

- Reprodukce v optimálním věku
- Cílené molekulárně genetické vyšetření plodu je prakticky nemožné – nelze jej zacílit na konkrétní gen, pokud již nejsou u plodu přítomny fenotypové projevy určitého monogenního onemocnění.
- Molekulárně genetická vyšetření v graviditě jsou obecně prováděna velmi zřídka a v naprosté většině případů na základě pozitivní rodinné anamnézy.

**Podíl jednotlivých metod při prenatální diagnostice
v České republice v roce 2015**



■ **Ultrazvuk**

■ **Cytogenetická
vyšetření**

■ **Molekulárně
genetická
vyšetření**

Obecné shrnutí

- Reprodukce v optimálním věku má z hlediska minimalizace genetických rizik jistě velký význam.
- Věkové omezení pro dárce a dárkyně gamet.
- Cílené vyšetření plodu má význam pouze u věkového rizika ze strany matky a spočívá ve vyšetření karyotypu plodu.
- V případě těhotenství po IVF s využitím darovaných vajíček je pro výpočet rizika podstatný věk dárkyně – nikoliv těhotné.

Primární prevence

Vrozené vývojové vady

Informační portál o vrozených vadách a jejich výskytu v ČR

[Hlavní](#) [Autoři](#) [O stránkách](#) [Odkazy](#) [Spolupráce](#)



Vrozené vady

- [Základní informace](#)
- [Podrobné informace](#)
- [Historie a současnost](#)
- [Čtvrtletní data](#)
- [Sledované vady](#)

Genetika

- [Genetika obecně](#)
- [Informační letáčky](#)

Primární prevence

- [Primární prevence](#)
- [Informační materiály](#)

IVF

- [Základní informace](#)

Percentilové tabulky

- [Hypotrofie](#)

Články a prezentace

- [Prezentace](#)
- [Vybrané publikace](#)
- [Články a zajímavosti](#)

[Hlavní](#) - Program primární prevence

Partnerské stránky

Program primární prevence vrozených vývojových vad

Program primární prevence

Obecné informace

- [Poslání projektu](#)
- [Informace pro učitele](#)
- [Autorský kolektiv](#)
- [Podpořte nás odkazem](#)

Informační materiály

- [Alkohol a těhotenství](#)
- [Genetické poradenství](#)
- [Infekce v těhotenství](#)
- [Kouření a těhotenství](#)
- [Léky v těhotenství](#)
- [Výživa a těhotenství](#)

Dokumenty a odkazy

- [Seznam genetických pracovišť](#)
- [Dokumenty ke stažení](#)
- [Informační brožurky o genetice](#)
- [Užitečné odkazy](#)

Vítejte na stránkách projektu **Primární prevence vrozených vývojových vad**. Některá z rizik těchto vad jsou totiž do jisté míry ovlivnitelná a dá se jim dobře předcházet. Má proto smysl se touto problematikou podrobněji zabývat. V této části stránek obecně najdete řadu textů a dalších materiálů, které informují o možnostech prevence vrozených vývojových vad. V případě potřeby můžete uvedené autory projektu samozřejmě kontaktovat.



Primární prevenci vrozených vývojových vad je také věnován program **Mysli na mne včas**. Program byl vytvořen za finanční podpory Ministerstva zdravotnictví ČR v rámci dotačního programu NPZ PPZ 10032 s názvem - Mysli na mne včas, hlavní řešitel Státní zdravotní ústav. Na realizaci programu jsme se Státním zdravotním ústavem spolupracovali a navrhli jsme odborné texty - leták a plakát - určený do ambulancí terénních gynekologů a praktických lékařů pro děti a dorost.

[SDÍLET](#) [Facebook](#) [Twitter](#) [Email](#)



www.vrozene-vady.cz



Primární prevence



*Mysli na mne včas ...
... dříve, než se narodím*

více než 3 % dětí se v ČR ročně narodí s odchylkou, která vznikla v průběhu nitroděložního života
může se jednat o malou nepravidelnost, nebo o závažnou, život dítěte omezující poruchu
příčiny vzniku jsou ovlivnitelné i neovlivnitelné

- 30 % vrozených vad je podmíněno dědičně
- 10 % vrozených vad je způsobeno známými příčinami zevního prostředí
- 60 % vrozených vad je způsobeno dalšími příčinami

pravděpodobnost vzniku vrozené vady zvyšují takzvané rizikové faktory
některé rizikové faktory se týkají životosprávy budoucí matky (patří sem nedostatek či nadbytek některých minerálů a vitaminů ve stravě, užívání některých léků, kouření, stres, infekční choroby a další příčiny působící v době před početím a během těhotenství)

mysli na mne včas ...

*mysli na mne včas,
dříve než se narodím*

mysli na mne včas,

ještě dříve, než mě počnete

... plánuj své mateřství

*... přístupuj zodpovědně k početí
a mému nitroděložnímu vývoji*

Více informací na: www.szu.cz, projekt "Mysli na mne včas"
www.vrozene-vady.cz/primarni-prevence



*Mysli na mne včas ...
... dříve, než se narodím*

Narození zdravého dítěte je nejkrásnějším okamžikem v životě rodičů. Je vždy spojeno s očekáváním, nadějí ale i s obavami. S obavami z toho, že si dítě na svět přinese odchylku, která vznikne v důsledku abnormálního vývoje v matčině těle od oplození až k porodu, a kterou nazýváme vrozenou vývojovou vadou.

V současnosti je až 10 % vrozených vad u dětí způsobeno zevními podmínkami, které jsou ovlivnitelné a jejich negativnímu vlivu lze tedy předcházet. Převážnou část z nich tvoří:

- nesprávný životní styl rodičů (konzumace alkoholu, kouření a jiné škodliviny);
- různá infekční onemocnění těhotné ženy;
- nedostatek vitaminů (především kyseliny listové) nebo jejich nežádoucí užívání;
- chronická onemocnění těhotné ženy a jejich léčba (léky).

Přibližně 30 % vrozených vad je podmíněno dědičně – jsou získané od jednoho nebo obou rodičů. Existují však různé typy dědičnosti vrozených vad a onemocnění, to ale neznamená, že se vždy narodí postižené dítě. O možných rizicích je vhodné se poradit s lékařem (genetikem).

U přibližně 60 % vrozených vad zůstávají stále neznámé příčiny a ty jsou neovlivnitelné, ale primární prevenci lze i některým těmto případům čelit. *Neovlivnitelná rizika bere na sebe člověk okamžikem zrození.*

O maximální snížení rizika vzniku vrozené vývojové vady nebo genetického onemocnění u plodu ještě před vznikem této odchylky v těhotenství usiluje tzv. primární prevence vrozených vývojových vad. Mezi metody primární prevence patří: omezení škodlivých (tzv. mutagenních, teratogenních – vyvolávajících odchylku) a infekčních vlivů na budoucí matku, respektive rodiče; plánované rodičovství (vzájemná informace o zdravotním stavu partnerů a výskytu vrozených vad či dědičných onemocnění v rodinách); léčba a úprava medicace (léků) u žen s chronickým onemocněním; doporučení vhodného termínu koncepce (početí) vzhledem k úpravě pracovního prostředí a zdravotního stavu partnerů; početí v optimálním věku aj.

Je velmi důležité, aby budoucí rodiče znali možné rizikové faktory, které mohou zvyšovat riziko vrozené vady. V určitých případech je možné riziko snížit nebo odstranit. Primární prevence však nemůže vzniku vrozené vady zabránit vždy. Proto k odhalení vrozených vad existuje ještě možnost provedení různých tzv. screeningových testů, ultrazvukových vyšetření a případně i cílené prenatální diagnostiky v průběhu těhotenství. Poradte se vždy se svým ošetřujícím gynekologem.

Primární prevenci jsou také věnovány webové stránky www.vrozene-vady.cz/primarni-prevence, na kterých jsou uvedeny informace a kontakty na příslušná odborná pracoviště.

Na webových stránkách Státního zdravotního ústavu (SZU) www.szu.cz si můžete zkontrolovat některé vaše rizikové faktory životního stylu a orientačně i váš denní příjem kyseliny listové – projekt Mysli na mne včas.

Vyšlo: 30.09.2010
Autor: MUDr. Antonín Špek, CSc.
Revisor: MUDr. Vladimír Džurka, Prof. MUDr. Petr Džurka, CSc.

Šlovní a grafická oprava: Marcela Havlová
Tisk: DEOPRINT s.r.o., Alšova 1110, Liberec
1. vydání: © Státní zdravotní ústav, Praha, 2010 – NEPROSTEDNĚ

Tento zdravotně výchovný materiál byl vydán za finanční podpory státního programu MZ, Národní program zdraví – Projekt podpory zdraví 2010, projekt č. 10032 Mysli na mne včas.

Data použitá v přednášce

Data o narozených – zdroj: ÚZIS ČR

Data o prenatálně diagnostikovaných případech: SLG ČLS JEP

Diagnózy: *Chromozomové aberace, NTD, AWD*



Poděkování

Závěrem by autoři rádi poděkovali všem osobám, které se podílely, podílejí nebo budou v budoucnosti podílet na procesu registrace vrozených vývojových vad na území České republiky.

Bez jejich pečlivé a trpělivé práce by vybudování registru na světové úrovni nebylo nikdy možné.



antonin.sipek@lf1.cuni.cz

<http://www.vrozene-vady.cz/>