

## DOPIS REDAKCI

### Kde je a kam směřuje asistovaná reprodukce

### Assisted reproductive technology (ART) today and future possibilities

Tonko Mardešić  
Sanatorium Pronatal, Praha

Korespondenční adresa: doc. MUDr. Tonko Mardešić, CSc., Sanatorium Pronatal, Na Dlouhé mezi 4/12, 147 00, Praha 4, tel.: +420 261 711 606, e-mail: tonko.mardesic@seznam.cz, www.pronatal.cz

Publikováno: 21. 6. 2013      Přijato: 3. 6. 2013      Akceptováno: 11. 6. 2013  
Actual Gyn 2013, 5, 25-26      ISSN 1803-9588      © 2013, Aprofema s.r.o.  
Článek lze stáhnout z [www.actualgyn.com](http://www.actualgyn.com)



Citujte tento článek jako: Mardešić T. Kde je a kam směřuje asistovaná reprodukce. Actual Gyn. 2013;5:25-26

Pokud bychom za počátek moderní asistované reprodukce považovali rok 1978, kdy se narodila Lousie Brownová, bude mít tento obor letos za sebou 35 let svého vývoje. To je tak krátká doba, že ještě stále jsou aktivní někteří z nás, kteří v asistované reprodukci působí od jejího samotného počátku a na vlastní kůži prožívají doslova raketový vývoj v této oblasti. Bez jakéhokoliv diskuse se asistovaná reprodukce během tohoto období stala nejefektivnější léčbou poruch plodnosti, jakou kdy medicína měla k dispozici.

První nepřehlédnutelnou změnou je posun v indikacích. Pokud vezmeme v potaz i poněkud kontroverzní možnost náhradního mateřství, tak nutno konstatovat, že dnes neexistuje pár s poruchou plodnosti, kterému by současná reprodukční medicína nebyla schopna nabídnout nějaké řešení jejich situace. To, že ne všechna řešení jsou pro páry akceptovatelnou možností, je jiná kapitola. Mimořádné oplodnění, obcházející reprodukční úlohu vejcovodů, bylo původně zamýšleno jako léčba žen s chybějícími či poškozenými vejcovody. V současné době je tubární sterilita jako indikace pro mimotělní oplodnění téměř výjimkou, naopak nejčastější indikací je snížená plodnost muže - ať již jako jediná, či komplikující příčina poruchy plodnosti páru. Revoluci v přístupu k andrologicky podmíněné poruše plodnosti znamenala počátkem devadesátých let intracytoplasmatická injekce spermie (ICSI). Umožnila nejenom úspěšně léčit i nejzávažnější případy oligoastenospermie a kryptozoospermie, ale i léčbu mužů s obstrukční i neobstrukční azoospermii, jejichž spermie byly získány chirurgickou cestou (MESA, TESE). Procento oocytů oplozovaných pomocí ICSI každým rokem narůstá, v současné době je oplození pomocí ICSI registrováno v 60-95 % všech cyklů. Důvodem není pouze zvyšující se počet párů s narušenou plodností muže, ale i fakt, že nezbytná denudace oocytů umožňuje exaktně

posoudit zralost a kvalitu získaných oocytů a vyřadit z další léčby oocyty bez perspektivy úspěšného oplození. Ne nevýznamným argumentem pro použití ICSI je i to, že tento postup umožňuje vyhnout se nečekanému kompletnímu selhání fertilizace, ať již z jakéhokoliv důvodu. Během času byly též vypracovány a do klinické praxe zařazeny postupy do značné míry eliminující subjektivní přístup embryologa při výběru spermie pro oplození oocytu - ať již selekce spermie na základě podrobného morfologického zhodnocení při vysokém rozlišení (IMSI) či selekce těch spermií, které vykazují funkční schopnost vazby na hyaluronan, u kterých byla prokázána větší integrita jejich DNA (PICSI). Další závažnou skutečností je trvale se zvyšující věk žen u párů, které přicházejí k léčbě poruchy plodnosti. Kromě výrazně nižší úspěšnosti ve věkové skupině nad 40 let je u stále většího počtu žen hned při vstupním vyšetření diagnostikováno skryté či manifestní ovariální selhání - výsledkem je stále větší počet IVF cyklů s použitím darovaných oocytů. Donedávna problematická kryokonzervace neoplozených oocytů natolik vylepšila své výsledky, že přední světová pracoviště mají své banky zamražených oocytů a nepotřebují již synchronizovat cykly dárkyň a příjemkyň za účelem optimální realizace programu darovaných oocytů. Výše uvedená skutečnost a rozvoj kryokonzervace (především vitrifikace) vede ke vzniku nové skupiny pacientů z důvodu tzv. „social freezing“ - ženy, které jsou si vědomy tikajících „biologických hodin“ a které si přitom těhotenství ještě nemohou dovolit či nemají adekvátního partnera, si zamrazují své oocyty pro případné budoucí použití.

Pokroky v kryokonzervaci buněk a tkání jsou příčinou i rozvoje dalšího podboru v asistované reprodukci, a sice ochrany reprodukčních funkcí mužů a žen, kteří nemají splněné své reprodukční plány a přitom jim hrozí závažné poškození či ztráta reprodukční schopnosti, ať již z jaké-

hokoliv důvodu. Zatímco zamrazování spermií má relativně dlouhou historii, kryokonzervace embryí a zejména neoplozených vajíček úzce souvisí s pokrokem v asistované reprodukci. Zvláštní problematiku představuje kryokonzervace reprodukčních tkání – především ovariální tkáň. In vitro maturace oocytů z pre-antrálních a antrálních folikulů je stále vysoce experimentální a technika transplantace (hetero- i ortotopická) je stále málo propracovaná a úspěchy jsou spíše kazuistické povahy. Zcela samostatnou problematikou jsou etické aspekty v této oblasti, které jsou velmi komplexní a v každém případě přesahují problematiku asistované reprodukce.

Jednou z nejvýznamnějších oblastí v současném vývoji je prorůstání asistované reprodukce a reprodukční genetiky. V této souvislosti je nezbytné rozlišit obě oblasti této problematiky – PGS (preimplantation genetic screening) a vlastní PGD (preimplantation genetic diagnosis). Princip PGS vychází z ověřené skutečnosti, že nadpoloviční většina produktů lidské koncepce je aneuploidní. Předpokládalo se tedy, že selekce euploidních embryí významně zlepší výsledky mimotělního oplodnění. Tento předpoklad se zcela nenaplnil v období, kdy dostupná technologie (FISH) umožňovala detekci pouze omezeného počtu (většinou 8) klinicky relevantních chromozomů. Příčinou této skutečnosti je fakt, že aneuploidie pomocí FISH nedetekovaných chromozomů jsou zřejmě častější, než se původně předpokládalo. V současné chvíli je FISH již považována za zastaralou metodu, která je nahrazována komparativní genomovou hybridizací (CGH) pomocí mikro-array metody umožňující detekovat všechny chromozomy. S rozvojem této technologie lze očekávat, že screening genetické integrity bude v budoucnu standardní součástí hodnocení embryí před jejich přenosem do dělohy. PGD představuje postupy umožňující vyšetřovat embrya párů se známým genetickým rizikem. Zatímco chromozomální přestavby jsou doménou FISH a CGH, v případě monogenně podmíněných chorob je využívána metoda PCR (Polymerase Chain Reaction). Tyto postupy jsou dnes natolik propracovány, že téměř všechny známé monogenně podmíněné choroby je možné vyšetřovat postupy PGD. Lze oprávněně předpokládat, že výhledově bude diagnostika těchto chorob z oblasti klasické prenatální diagnostiky (biopsie choria, amniocentéza) přesunuta do oblasti preimplantační diagnostiky a výše uvedené postupy budou používány pouze k ověření nálezu po PGD.

Rozsáhlou a úspěšnou kapitolu asistované reprodukce představuje eliminace specifických rizik těchto léčebných

postupů – hyperstimulačního syndromu (Ovarian Hyperstimulation Syndrom – OHSS) a vícečetného těhotenství. S klesajícím počtem přenášených embryí se snižuje potřeba počtu získávaných oocytů a embryí a tím i agresivita ovariální stimulace, vedoucí ke stále častějšímu použití tzv. měkkých („soft“) stimulačních protokolů. To samo o sobě vede k poklesu rizika OHSS, tento efekt je navíc podpořen stále větším rozšířením stimulačních protokolů s antagonisty GnRH, které jsou oproti ostatním protokolům spojeny s menším rizikem OHSS. Byly vypracovány postupy exaktně umožňující predikovat vznik OHSS (antral follicle count - AFC, stanovení hladiny anti-mullerian hormonu – AMH) a individualizovat stimulační protokoly. I v případě nadměrné reakce ovarií na aplikovanou dávku gonadotropinů však existují postupy, které umožňují eliminovat vznik závažné hyperstimulace se všemi jejími riziky – ať je to zamražení všech embryí pomocí vitifikace blastocyst s jejich pozdějším transferem nebo indukce ovulace agonisty GnRH místo rizikového hCG (v cyklech stimulovaných v kombinaci s antagonisty GnRH). Za současné situace by již hyperstimulační syndrom měl být skutečně pouze raritní komplikací asistované reprodukce.

Jedním z největších úspěchů asistované reprodukce posledních let je vysoká úspěšnost léčby při dramatickém poklesu frekvence vícečetných (dvoučetných) těhotenství v důsledku přenosu jediného vysoce kvalitního embrya (eSET – elektivní single embryo transfer). Tato strategie se mohla rozvinout jednak díky stále se zvyšující efektivitě asistované reprodukce a jednak i zvyšujícímu se povědomí o rizicích spojených s vícečetnou graviditou. V České republice napomohla k tomuto průlomu i změna zákona zvyšující počet hrazených cyklů ze tří na čtyři, pokud v prvních dvou cyklech bylo přeneseno pouze jedno embryo. Ačkoliv tento zákon vstoupil v platnost teprve 1. 4. 2012, byl v ČR v roce 2012 zaznamenán pokles dvoučetných těhotenství na úroveň roku 2004.

Technický pokrok přinesl i významného pomocníka pro embryologické laboratoře, a sice kontinuální monitorování vývoje embryí s možností exaktního hodnocení intervalů a pravidelnosti jednotlivých buněčných dělení. Lze reálně očekávat, že právě podobné postupy ve spojení s genomikou, proteomikou s metabolomikou představují tu cestu, kudy se bude klinická embryologie v budoucnu ubírat.

Z výše uvedeného zřetelně vyplývá, jak obrovskou změnou asistovaná reprodukce v uplynulých 35 letech prošla a jakým přínosem tento obor byl a je pro rozvoj světové vědy.