

# Teratogeneze

**Teratogeneze** – poruchy prenatálního vývoje, které vedou ke vzniku vývojových vad (rozštěpy patra, malformace končetin, smyslových i vnitřních orgánů)

## Působení teratogenů

Teratogeny ovlivňují prenatální vývoj v mnoha různých ohledech, tzn. ne jen indukci mutací! Jde o jakékoliv agens, které je odpovědné za vývojovou vadu nebo za zvýšení její **incidence v populaci**.

Část novorozenců je postižena **VVV** (vrozenými vývojovými vadami), v ČR je frekvence výskytu VV cca 5 % při narození. Frekvence jsou závislé na **genofondu populace**, expoziční zátěži prostředí a také na nastavení spektra jejich **sledování**.

VV je definována jako **odchylka od struktury** či **funkce** přesahující meze normální **variability druhu**. Defekty orgánů, ke kterým došlo během prenatálního vývoje, jsou přítomny při **narození jedince** (ať už jsou v té době diagnostikovatelné či nikoliv). Další VV jsou diagnostikovány až v průběhu života, kdy je **intenzita výskytu VV** jeden ze základních kvalitativních populačních a medicínských ukazatelů.

Tato odchylka svého nositele vzhledem k ostatním jedincům znevýhodňuje.

Mohou mít celou **řadu příčin genetických i negenetických**, různé mechanismy vzniku, různé fenotypové projevy a v závislosti na tom i **různé konečné efekty**.

Mohou se projevit **při narození** jako morfologické postižení různé intenzity nebo později poruchou růstu, poruchami fertility, sterilitou, očními vadami, snížením IQ, poruchami učení, hyperaktivitou, ... Do VV patří i metabolické poruchy.

## Typy a popis VVV

- malformace, disrupce, deformace, dysplazie, sekvence, syndromy, asociace

### 1. Malformace

- poruchy **vývoje orgánů**, které jsou důsledkem změny **genetické informace**;
- **monogenně**, multifaktoriálně dědičné;
- vrozené vady postihující jen **jednotlivé orgány**;
- vznikají nejčastěji mezi **3. a 8. týdnem**;
- např. srdeční vady, rozštěpy páteře, polydaktylie, rozštěpy.

### 2. Disrupce

- **poruchy orgánů** vyvolané **vnějšími vlivy**;
- **malformace končetin** vyvolané amniotickými pruhy (ovnutí, zaškrcení končetiny jako následek amniocentézy).

### 3. Deformace

- defekty vyvolané působením **neobvyklých mechanických sil** na normálně založený orgán;
- pes equinovarus při nedostatku **plodové vody**;
- způsoben vynuceným **chybným postavením nohy**.

### 4. Dysplazie

- způsobeny **abnormální organizací** buněk ve tkáních;
- příčinou je **porucha** indukce, diferenciací, apoptózy;
- Osteogenesis imperfecta, dysplazie ledvin.

### 5. Sekvence

- **mnohočetné vady**, vznikají jako kaskáda následných dějů;
- při agenezi ledvin vede nedostatek plodové vody k deformaci obličeje tlakem stěn dělohy a k hypoplazii plic (bez dostatku plodové vody se nemohou správně vyvíjet).

### 6. Syndromy

- **mnohočetné vady**, známe společnou příčinu;
- popsáno několik **1 000 syndromů** různé genetické etiologie;

- **monogenně** dědičné, chromozomální, vyvolané teratogeny;
- pro diagnostiku nezbytné **databáze syndromů**.

## 7. Asociace

- **kombinace** více vad, nejsou sekvencí ani syndromem;
- **VACTERL asociace** (**v**ertebral-**a**nal-**c**ardiac-**t**racheal-**e**sophageal-**r**eanal-**l**imbs abnormalities);
- vyvolána **působením teratogenů** na vývoj více orgánů současně.

Wilsonova tabulka působení teratogenů

Příčiny	Mechanismy	Projevy
<b>Záření a ionizující záření</b>	mutace genové, chromozomové a genomové	porušené genetické programy diferenciaci, nitroděložní smrt
<b>Chemické vlivy prostředí</b>	poruchy mitotického dělení	poruchy biosyntetických mechanismů
<b>Léky, drogy, alkoholismus, kouření</b>	poruchy transkripce a translace	chybné interakce buněk, vývojové vady
<b>Infekce matky; metabolická či hormonální nerovnováha</b>	chybění prekursorů, poruchy zdrojů energie	poruchy proliferace a pohybu buněčných mas, opožděný růst
<b>Karence živin a vitaminů</b>	poruchy membránových receptorů	odtržení tkání
<b>Hypoxie plodu, poruchy funkce placenty</b>	inhibice enzymů	neprogramovaná buněčná smrt, funkční poruchy
<b>Mechanická poškození</b>	iontová nerovnováha	

Skutečný vztah příčin a následků je v teratogenezi složitý. Výsledný efekt závisí na teratogenu, intenzitě a době působení, na genotypu plodu i matky.

## Příklady teratogenů

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Teratogeny.*

**Teratogeny** – látky způsobující abnormální prenatální vývoj, který vede ke vzniku vývojových vad

### Fyzikální teratogeny

- **radioaktivní záření** – vyvolá především chromozomální zlomy;
- zvýšené riziko způsobují větší dávky záření, jaké se používají např. při léčení nádorů;
- velké dávky ionizujícího záření mohou způsobit vznik anencephalie, rozštěpy páteře a mikrocephalie v závislosti na stadiu embryonálního vývoje v době expozice;
- **vysoká teplota** (hypertermie) může nepříznivě ovlivnit zejména vývoj CNS.

### Chemické teratogeny

- potenciálními teratogeny jsou všechny látky s mutagenním účinkem;
- v medicíně jsou hodnoceny možné teratogenní účinky léků – Contegran (Thalidomid) – malformace končetin, uší a další vady:
  - **antiepileptika** – zejm. v kombinaci, až 10% riziko postižení plodu vrozenými vadami – rozštěpy rtu a patra, rozštěpy páteře;
  - **antiepileptika s hydantoinem** způsobují **hydantoinový syndrom** – srdeční vady, rozštěpy patra, hypoplazie distálních phalangů.
- riziko snižuje současné podávání kyseliny listové – příznivě ovlivňuje metabolismus nukleových kyselin;
- **antibiotika** – streptomycin, tetracyklin;
- **cytostatika**;
- **alkohol** – fetální alkoholový syndrom (opoždění psychomotorického vývoje, neklid a dysmorfie obličeje – úzké oční štěrby, dlouhé philtrum).

### Infekce

- nejvyšší riziko představuje primoinfekce matky a plodu na počátku gravidity;
- přítomnost protilátek v krvi matky po prodělaném onemocnění nebo očkování před graviditou plod zpravidla před infekcí chrání;
- nejvýznamnější teratogeny - virus zarděnek (postižení CNS, srdeční vady), herpes virus, cytomegalovirus, HIV;
- toxoplazmóza (oční vady, poškození CNS), syfilis.

### Nemoci matky

- nerozpoznané nebo nedostatečně léčené nemoci matky mohou nepříznivě ovlivnit podmínky pro vývoj plodu a způsobit vznik vývojových vad;
- k typickým chorobám s rizikem pro plod patří **diabetes mellitus** (nedostatečně léčené diabetičky mají zvýšené riziko spontánních potratů a novorozenců s vrozenou vadou);
- **materská fenylketonurie** (vysoká hladina fenylalaninu způsobuje poškození CNS plodu s následnou závažnou psychomotorickou retardací bez ohledu na genotyp plodu);
- **obezita** (BMI>30) - vyšší riziko vzniku defektů neurální trubice.

## Faktor dávky

- **dávka** teratogenního agens je často rozhodující;
- **nízké dávky** teratogenu nemusí vrozenou vadu způsobit vůbec, mohou způsobit **mírnější postižení**, nebo dokonce jiný **typ vady**.

## Faktor času

- **citlivost k účinku** jednotlivých teratogenů není v průběhu celého těhotenství stejná;
- nejhorší prognózu má účinek teratogenů v **prvním trimestru** gravidity;
- **kritická perioda** = doba, po kterou je plod na určitý teratogen nejcitlivější, resp. kdy se vyvíjí orgán, který je **citlivý na účinek daného teratogenu**;
- „vše, nebo nic“ = reakce velice **časných stádií embrya**, která buď dokáže účinek teratogenu opravit, nebo dojde k **potratu**.

## Faktor genetické výbavy druhu

- **citlivost** k působení jednotlivých **teratogenů** je ovlivněna i genetickou výbavou **konkrétního jedince**;
- významná **mezidruhovná variabilita**;
- důležité v **testování teratogenu** na jiném živočišném druhu než je člověk;
- např. účinek **thalidomidu** u potkana je 100x menší než u člověka.

## Odkazy

**FDA kategorie léčiv** (2015): <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>

## Související články

- Teratogeny
- Vrozené vývojové vady
- Léčiva v těhotenství

## Zdroj

- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 11. 2. 2010]. <<http://www.stefajir.cz>>.

## Použitá literatura

- SADLER, Thomas W. *Langmanova lékařská embryologie*. 10. vydání. Praha : Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2640-3.



### Článek neobsahuje vše, co by měl.

Můžete se přidat k jeho autorům (<https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Teratogen&action=history>) a jej.

O vhodných změnách se lze poradit v diskusi.