



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav pro péči o matku a dítě v Praze – Podolí

Lucie Stádníková

**Vztah screeningového markeru
PAPP-A k patologické graviditě**

*Relationship between screening marker PAPP-
A and pathological pregnancy*

Diplomová práce

Praha, červen 2009

Autor práce: Lucie Stádníková

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Ladislav Krofta, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce:

Ústav pro péči o matku a dítě v Praze – Podolí

Datum a rok obhajoby: 25. 6. 2009

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny, literaturu a vlastní mozek. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 25. června 2009

Lucie Stádníková

Poděkování

Patří MUDr. Ladislavu Kroftovi CSc. za kolegiální přístup a vedení mé práce, a také rodičům za bezmeznou emocionální i finanční podporu celých 6 let studia

Obsah

OBSAH	5
ÚVOD.....	6
1. PRENATÁLNÍ SCREENING	8
1.1. Historie prenatalní diagnostiky	8
1.2. Screening v I. trimestru	8
2. BIOCHEMICKÝ MARKER PAPP-A	11
2.1. Metzincinové metaloproteinázy a PAPPs	11
2.2. Charakteristika PAPP-A	13
2.3. Stanovení PAPP-A v prvním trimestru	15
3. PAPP-A A TĚHOTENSKÉ PATOLOGIE	19
3.1. PAPP-A a hmotnost plodu	19
3.2. PAPP-A a předčasný porod.....	20
3.3. PAPP-A a spontánní potraty	21
3.4. PAPP-A a hypertenzní poruchy v těhotenství	21
4. DALŠÍ ROLE PAPP-A MIMO POLE PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY	24
ZÁVĚR	26
SOUHRN	28
SUMMARY	29
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	30
SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK.....	33
PŘÍLOHY.....	34

Úvod

Biochemický screening vyšetřením ověřených biochemických ukazatelů zvýšeného rizika poruchy prenatálního vývoje plodu i gravidity se stal významnou součástí prevence určitých těžkých vrozených vývojových vad (VVV) v populačním měřítku. Doplnuje se vzájemně s ultrazvukovým screeningem tím, že zvyšuje jeho diagnostickou efektivitu, ale také tím, že pozitivní výsledky se stávají indikací k podrobnému, cílenému a opakovanému ultrazvukovému vyšetření po celou dobu gravidity. Patologické nálezy obou těchto vyšetření rozšiřují diagnostické spektrum účinné prenatální prevence těžkých VVV. Jsou indikací k invazivním metodám prenatální genetické diagnostiky, ale také ke zvýšené klinické péči o tyto rizikové gravidity.¹

Mezi nejpoužívanější biochemické markery, které mohou signalizovat vyšší riziko postižení embrya či plodu těžkými chromozomálně podmíněnými VVV a jinými závažnými poruchami prenatálního vývoje patří: AFP (alfa-fetoprotein), hCG (human chorionic gonadotropin, lidský choriový gonadotropin), uE3 (nekonjugovaný estriol) a PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A, plazmatický protein A spojený s těhotenstvím).

PAPP-A je placentární protein, ke kterému se v současné době upírá mnoho pozornosti, jedná se o protein relativně nový, objevený v roce 1973 a do široké praxe uvedený až kolem roku 1995 (v důsledku pozdějšího dodání komerčních kitů pro jeho detekci). PAPP-A je sérovým markerem volby pro detekci žen s vyšším rizikem trizomie 21. chromozomu plodu (Morbus Down) v rámci kombinovaného screeningového vyšetření v I. trimestru. Zdá se, že variabilita jeho hladin však může mít predikční hodnotu také

k pozdějším těhotenským komplikacím ve II. a III. trimestru, ve smyslu zvýšeného rizika vzniku gestační hypertenze, preeklampsie a fetální růstové retardace. Přestože se jedná o protein syntetizovaný především placentou, jeho hladiny mohou mít prediktivní hodnotu také ve vztahu k akutním koronárním syndromům.

Moje práce by měla shrnout současné poznatky týkající se screeningových vyšetření v I. trimestru gravidity, biochemického markeru PAPP-A a jeho vztahu k nastíněným pozdním těhotenským komplikacím, a také okrajově PAPP-A jako markeru mimo pole prenatalní diagnostiky.

Prenatální diagnostika a z ní plynoucí nové možnosti včasného zachytu hrozícího poškození těhotenství či plodu skytají velké pole působnosti pro preventivní intervenci. Pokud bychom byli schopni jednoznačně identifikovat hrozící poškození a včasně jej odvrátit, čili naplnit smysl sekundární prevence, podařilo by se nejen významně snížit incidenci těhotenských komplikací, ale také snížit množství na jejich řešení poskytované zdravotní péče, a tedy zároveň snížit výdaje do zdravotnictví investované. Proto považuji za důležité integrovat současné poznatky týkající se identifikace rizika vzniku pozdních těhotenských komplikací pomocí hladin PAPP-A, jelikož by to mohlo přispět k jeho lepšímu praktickému využití.

1. Prenatální screening

1.1. Historie prenatální diagnostiky

Ve všech rozvinutých zemích se těhotné ženy podrobují prenatálním programům, které prověřují možnost přítomnosti chromozomální abnormality či jiného velkého defektu plodu. Z počátku 70. let 20. století bylo jedinou možností diagnostiky invazivní prenatální vyšetření tj. amniocentéza nebo odběr choriových klků (chorionic villi biopsy, CVS). Jedinou indikací k vyšetření bylo vyšší populační riziko, tedy věk matky nad 35 let. Problém byl, že tato metodika byla zaměřena pouze na matky vyšší věkové skupiny, u nichž s každým rokem na 35 let sice rapidně stoupá exponenciálním způsobem pravděpodobnosti vzniku trizomie 21, ale mladším ženám tak byla věnována menší pozornost. Kolem roku 1985 byl do praxe uveden screeningový program, založený na statistickém výpočtu individuálního rizika pro konkrétní ženu na základě jejích sérových hladin specifických biochemických látek označovaných jako markery rizika. Tento test v 15. - 19. týdnu gestace, označovaný také jako triple test, je založen na detekci 3 specifických markerů: AFP (alfa-fetoprotein), hCG (human chorionic gonadotropin, lidských choriový gonadotropin), uE3 (nekonjugovaný estriol). Při falešné pozitivitě 10% může být 50-60% skutečných trizomií 21 tímto testem zařazeno do skupiny se zvýšeným rizikem. Hledala se samozřejmě alternativa tohoto testu, která by měla větší záchyt trizomií 21.²

1.2. Screening v I. trimestru

Na počátku 90. let 20. století byly publikovány první zmínky o prvotrimestrálních sonografických markerech trisomie 21. Jako první screeningový marker byl takto označen neechogenní nuchální edém,

později pojmenovaný nuchální translucence (NT, nuchal translucency). Dnes víme, že NT může být detekována u 99% plodů na konci prvního trimestru. Hodnoty 50. percentilu NT rostou z 1,2 mm v 11+0 týdnu (temenokostrční délka, crown-rump lenit, CRL 45 mm) na 1,5mm v 13+6 týdnu (CRL 82 mm). V 95. percentilu se jedná o hodnoty 2 mm v 11. týdnu až 2,6 mm v 13+6 týdnu. Vzrůst NT zapříčiňuje vzrůst rizika trizomie 21. Vedle trizomie 21 se do takto vzniklé rizikové skupiny mohou zařadit i jiné aneuploidie (triploidie, trizomie 13 a 18 a monozomie X).

Později se screening rozšířil o analýzu biochemických markerů získaných z periferní krve matky. Vznikl tedy takzvaný kombinovaný screening I. trimestru, beroucí v potaz populační riziko matky (rozuměj věk), NT, hodnotu PAPP-A a free β -hCG (volnou beta podjednotku lidského choriového gonadotropinu). Po softwarové analýze této kombinace screeningových nálezů se vypočtou odhady speciálního individuálního rizika matky, jež mají při 5% falešné pozitivitě hodnoty záchyty kolem 90% pro nejdůležitější chromozomální aneuploidie. Přehledně shrnuje Tabulka č. 1 a 2. Takto značně vysokých hodnot záchyty může být dosaženo pouze za použití vysoce kvalitních analytických systémů (analyzátor Kryptor firmy Brahms) s přísným hodnocením systémů řízení a kvality. Zajímavé je, že hodnoty sérových hladin PAPP-A se zdají být v obrácené korelaci se závažností chromozomální aberace; u relativně mírných anomálií sex chromozomů je medián hodnot PAPP-A 0,72 MoM (resp. 0,49 dle Tab. 1), u Downova syndromu 0,4 MoM (resp. 0,51 dle Tab. 1), zatímco u těžkých trizomií 13 a 18 je 0,25 MoM a 0,17 MoM (v tomto pořadí).³

Po roce 2005 se ke screeningu v I. trimestru přidal ještě další ultrazvukový marker: hodnocení nosní kůstky. U normálních plodů je

na konci I. trimestru patrná osifikovaná os nasale, ne tak už plodů s trizomií 21. Kombinací tohoto markeru a stávajícího prvotrimestrálního screeningu se podařilo dosáhnout záchytu 97% trizomií 21, dokonce za snížení falešné positivity na 3%. Dále je třeba připomenout, že by měla být věnována zvláštní pozornost také hodnotám NT nad 95. percentil za přítomnosti normálního karyotypu. Nejfrekventnější defekty s tím spojené jsou vrozené vývojové vady srdce a velkých tepen. Je třeba ale zdůraznit, že izolované mírné zvýšení hladin NT (< 4,5 mm) není patologické a v 90% je spojeno s porodem zdravého novorozence.²

2. Biochemický marker PAPP-A

PAPP-A je zkratka odvozená od „Preganancy-Associated Plasma Protein A“ (plazmatický protein A spojený s těhotenstvím). Jedná se o alternativní název enzymu s mezinárodním nomenklaturním označením „EC 3.4.24.79“. Doporučený oficiální název tohoto enzymu je však „pappalysin-1“.⁴ Vzhledem k rozšířenosti označení mezi odbornou veřejností tedy nebudu ve své práci používat oficiální název, ale zkratku PAPP-A.

2.1. Metzincinové metaloproteinázy a PAPPs

PAPP-A se řadí do skupiny pappalysinů (Pregnancy Associated Plasma Proteins, PAPPs) ze superrodiny metzincinových metaloproteináz⁶. Do této superrodiny zinkových endopeptidáz patří vedle pappalysinů další enzymatické rodiny: ADAMs/ADAMTSs (A Disintegrin And Metalloproteinase-like family), MMPs (Matrix Metallo-Proteinases), astakiny, serralysiny a reprolysiny.^{5,6} Proteolytické domény těchto enzymů mají společné sekvenční prvky, obsahující prodloužený zinek vážící motiv (HEXXHXXGXXH), ale jednotlivé skupiny jsou rozeznávány podle speciálních strukturních rysů.⁶ Byla prokázána účast těchto metaloproteináz v mnohých procesech zahrnujících remodelaci tkání, pohyb buněk, morfogenezi a růst a diferenciaci jednotlivých buněk i tkání. Jejich unikátní mechanismus ovlivňuje v extracelulární prostředí aktivaci a/nebo uvolnění mnohých důležitých cytokinů a růstových faktorů včetně TGF- β (transforming growth factor- β), TNF- α (tumor necrosis factor- α), IGFs (insuline-like growth factors) a EGF (HB-epidermal growth factor).⁷

Do skupiny PAPPs patří 5 metaloproteináz. 4 z nich byly objeveny v séru těhotných žen ve II. a III. trimestru Linem et al. v roce 1973. Za použití králičího antiséra proti plazmě těhotných ve II. a III.

trimestru a následném vysycení netěhotenskou plazmou vznikly při imunoelektroforéze 4 precipitační linie označené A, B, C a D, které byly pojmenované pregnancy-associated plasma proteins.⁸ Vedle PAPP-A se tedy jedná o:

PAPP-B: MW 1 000 000, v elektroforéze pohyblivost β 1, funkce neznámá, maximálních hodnot dosahuje na konci třetího trimestru, poločas rozpadu je méně než 24 hodin po porodu.⁸

PAPP-C: MW 90 000, synonymum pro Pregnancy Specific β 1-glykoprotein (SP1, Schwangerschafts Protein, trofoblast-specifický β 1-globulin). Syntetizován syncytiotrofoblastem, hladiny stoupají od 12. do 34. týdne gravidity, odráží tedy růst hmoty aktivního trofoblastu. Nachází se rovněž v seminální tekutině mužů a tekutině ovariálních folikulů. Nachází se ve dvou formách: SP1-alfa a pro těhotenství specifická SP1-beta. Snížení hladin na začátku těhotenství může signalizovat riziko potratu nebo vývoj embrya s trizomií 21, později je projevem intrauterinní růstové retardace plodu (IUGR). Naopak významné snížení hladin SP1 znamená zvýšení rizika vývoje plodu s trizomií 18. Zvýšení jeho hladiny může svědčit pro riziko gravidity s poruchou vývoje trofoblastu. Nepřináší však více informací než hCG, proto není používán v žádné komerční screeningové soupravě.¹

PAPP-D: jeho funkce je totožná s hPL (human placental lactogen, lidským placentárním laktogen).⁹ Alternativní označení pro hPL je hCS (human chorionic somatomammotropin, lidský choriový somatomammotropin). Jedná se o jednořetězcový polypeptid se dvěma intermolekulárními disulfidickými můstky. Jeho struktura aminokyselin je v 85% identická s lidským pituitárním růstovým hormonem a prolaktinem.¹⁰ Snížené hodnoty v těhotenství mohou signalizovat vznik toxikémie, potrácející se hydatiformní moly,

choriokarcinomu či placentární insuficience. Zvýšené hodnoty jsou naopak u vícečetných těhotenství, intaktní hydatifomní moly, placental site trofoblastového tumoru, diabetu či Rh inkompatibility.¹¹

PAPP-A2=PAPP-E⁸: druhý rovnoprávný člen skupiny pappalysinů vedle PAPP-A, nedávno objevený. Mezi preproformami PAPP-A a PAPP-A2 není žádná homologie, ale po posttransplantačních úpravách má PAPP-A2 46% shodu v sekvenci aminokyselin se zralým PAPP-A. PAPP-A2 štěpí IGFBP-5 a -3, nikoliv ale IGFBP-4 jak určila analýza rekombinantního proteinu.⁶

2.2. Charakteristika PAPP-A

PAPP-A je metaloproteináza o MW 750 000, její pohyblivost v elektroforéze odpovídá α_2 (způsobené obsahem kyseliny sialové).⁹ Další možné pojmenování je „Insulin-like Growth Factor-Dependent Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-4 Protease“, zkratkou „IGF-dependent IGFBP-4 protease“ či ještě lépe „IGFBP-4ase“. Tento alternativní název objasňuje její funkci, která spočívá ve specifickém štěpení IGFBP-4 a IGFBP-5, přičemž produktem této reakce je uvolnění IGF z vazby.⁴

Volný IGF I a II má mohutné anabolické a mitogenní účinky *in vitro* i *in vivo*.⁶ Předpokládá se, že hraje důležitou roli v invazi trofoblastu a tedy časném vývoji a vaskularizaci placenty a placentárního lůžka.¹² a klíčovou roli v regulaci růstu plodu.¹³ Účinky IGF I a II jsou primárně mediované přes příslušný IGF receptor. Jejich biologická aktivita je regulována šesti různými homologními IGF-binding proteiny (IGFBP 1-6, IGFBPs), které se na IGF váží s vysokou afinitou, a tím tedy v některých případech brání vazbě IGF na receptor. Jako regulační mechanismus se uplatňuje proteolytické rozštěpení centrální části IGFBPs, díky čemuž se rozpadne vazba

s IGF. Štěpení IGFBP-4 je dramaticky urychlováno přítomností volného IGF, zatímco štěpení IGFBP-5 je přítomností volného IGF lehce inhibováno. Konkrétně se jedná o štěpení vazby 135-Met-|-Lys-136 v IGFBP-4 a vazby 143-Ser-|-Lys-144 v IGFBP-5.⁴ PAPP-A se reversibilně váže na různé typy buněk. Heparin a heparansulfát, ale nikoliv dermatan- nebo chondroitinsulfát, účinně kompetují s PAPP-A o vazbu na povrch buňky. Vazba na buňky je pravděpodobně zprostředkována povrchovým heparansulfátovým proteoglykanem, jelikož po inkubaci buněk s heparinázu byla adheze PAPP-A zrušena. Navíc, proteolytická aktivita PAPP-A je zachována při vazbě na buněčný povrch, nabízí se tedy, že adheze funguje pro zacílení aktivity enzymu do blízkosti receptoru pro IGF, čímž se snižuje pravděpodobnost, že z vazby uvolněný IGF by byl chycen další molekulou IGFBP předtím, než se naváže na receptor. Tento mechanismus pravděpodobně funguje na parakrinní i apokrinní úrovni. PAPP-A jako IGFBP-4 proteináza se uplatňuje při implantaci plodového vejce a při růstu ovariálních folikulů. Kde a do jaké míry PAPP-A funguje in vivo jako IGFBP-5 proteináza není současně známo. PAPP-A2, taktéž IGFBP-5 proteináza, se na povrch buněk neváže.⁶

PAPP-A je homodimer, jako kofaktor se uplatňuje pro každou podjednotku 1 molekula zinku. Dvě podjednotky jsou spojené disulfidickým můstkem. V těhotenství je nacházen v séru především ve formě disulfidicky propojeného heterotetrameru v komplexu 2:2 s proMBP (proform eosinophil Major Basic Protein, proforma hlavního bazického proteinu eosinofilů). ProMBP (synonymum proforma Proteoglykanu-2, proPRG2) funguje jako inhibitor enzymatické aktivity PAPP-A. Tato proteolyticky inaktivní forma PAPP-A má slabou vazbu na povrch buněk. V lidské placentě jsou mRNA PAPP-A a proMBP primárně syntetizovány odlišnými typy buněk, tudíž se tento

kovalentní komplex formuje v extracelulárním prostoru. Minoritně bývá zastoupen v séru těhotných ve formě komplexu 2:1 s proMBP nebo jako volný PAPP-A.⁶ V séru mužů a netěhotných žen se nachází ve stopových koncentracích jako homodimerická aktivní forma nekompletovaná s proMBP.¹⁴

PAPP-A je syntetizován jako preproprotein o délce 1627 aminokyselin, po posttranslačních úpravách má délku 1547 aminokyselin.⁶ Jde o produkt genu nazvaného „PAPPA“. Tento gen kódující vznik PAPP-A byl v projektu Human Genome (HUGO) identifikován na dlouhém raménku 9. chromozomu v lokaci 9q33.1 a v nomenklatuře HGNC (HUGO Gene Nomenclature Comitee) mu bylo přiděleno ID 8602.¹⁵ Viz Obrázek č. 2 v příloze

2.3. Stanovení PAPP-A v prvním trimestru

Nejvyšší hladiny PAPP-A se nacházejí v placentě a v séru těhotných. Je to proto, že je produkován placentou: na X buňkách septa a kotvících klcích a choriovými klky syncytiotrofoblastu. Nízké hladiny jsou detekovány také v různých jiných dospělých i fetálních tkáních včetně ledviny, myometria, endometria, vaječníků, mammy, prostaty, kosti, kostní dřeně, fibroblastů a osteoblastů, varlat i tlustého střeva.^{4,14}

Hladiny PAPP-A mohou být prvně detekovány v séru těhotných průměrně 32-33 den po ovulaci. Viz Obrázek č. 2 v příloze Jeho doubling time je 3 dny; jeho koncentrace z počátku gravidity rapidně narůstají¹⁰, a to od 5. do 18. týdne gravidity. Do 14. týdne se jeho hladiny zvýší desetinásobně.¹ Nejvyšší koncentrace jsou dosaženy ve III. trimestru. Po porodu jeho koncentrace v séru dramaticky klesá, biologický poločas rozpadu je 3-4 dny.⁸

Očekávané mediány koncentrace PAPP-A mezi 11. - 14. týdnem gestace v mIU/L shrnuje Tabulka č. 3 v příloze. Koncentrace biochemického parametru jsou většinou pomocí softwaru automaticky převáděny za použití základních referenčních hodnot na MoM (multiples of the median, multiple of medians). Hodnota MoM odpovídá násobku normálního mediánu pro těhotenství stejného gestačního věku.

Pro stanovení koncentrace PAPP-A v mateřském séru je doporučeno použití Brahms Kryptor analyzátoru (Brahms Diagnostica GmbH, Henningsdorf, Germany).^{2,8} Tento analyzátor používá metodu TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission technology). Jde o metodu přímé imunoanalýzy, založené na neradioaktivním přenosu energie. Principem je použití donoru - kryptátu, kde je v trispyridinové kleci pevně vázán fluoreskující prvek Eu (europium) na jedné protilátce a akceptoru - fluroforu z červených řas na druhé protilátce. Po excitaci laserem o 337nm kryptor emituje dlouhotrvající signál o 620nm a flurofor krátketrvajících o 665nm. Přenos energie se děje v případě, že obě protilátky spolu vytvoří imunokomplex. Následně je detekována specifická fluorescence vyslaná tímto imunokomplexem, na základě selekce času a vlnové délky.¹⁶

Hodnoty PAPP-A v rámci kombinovaného screeningu v I. trimestru mohou být ovlivněny různými faktory, které je potřeba při interpretaci brát v potaz. Náležitá znalost těchto faktorů je použita ke korekci individuálních biochemických výsledků matky, čímž je umožněno přesnější zhodnocení individuálního specifického rizika.¹⁷ Vliv faktorů na hladinu PAPP-A přehledně shrnuje Tabulka č. 4 v příloze.

Je třeba respektovat rozdíly v MoM na základě etnické příslušnosti a hmotnosti matky. Afroamerická rasa má oproti ostatním rasám

včetně kavkazské pro PAPP-A o 35% vyšší medián MoM.¹⁸ Podle jiné studie je MoM PAPP-A zvýšené o 55% u afro-karibské rasy, o 8% u žen z jižní Asie a o 9% u orientálek.¹⁹ Hladina PAPP-A s rostoucí hmotností matky signifikantně klesá, dává tedy vznik falešně pozitivním výsledkům. Doporučuje se tedy korigovat výsledky biochemických vyšetření na základě log-log tabulek pro etnickou rasu a hmotnost matky.¹⁸

Také kouření cigaret je spojeno se vzrůstem falešně pozitivních výsledků v kombinovaném screeningu I. trimestru. Studie těhotenství mezi 11. a 14. týdnem gestace prokázala ve skupině těhotenství bez trizomie 21 souvislost mezi kouřením cigaret a sérovou hladinou PAPP-A. U kuřaček bylo signifikantní snížením o 18%, a to bez ohledu na množství vykouřených cigaret za den. U těhotenství s prokázaným Downovým syndromem se neprokázaly žádné signifikantní rozdíly v hladinách PAPP-A mezi kuřačkami a nekuřačkami. Korekce biochemických výsledků podle kuřáctví/ nekuřáctví je tedy žádoucí k redukci falešně pozitivních výsledků. Každopádně vliv této korekce na hodnocení individuálního rizika může být značný a může určitě mít vliv na rozhodnutí budoucí matky, zda podstoupit či nepodstoupit invazivní vyšetření.²⁰

Jak již bylo zmíněno, u diabetiček mohou být hladiny PAPP-A nižší. Stejně tak u technik umělého oplození (ART, assisted reproductive technologies), ať už v případě IVF (in vitro fertilizace) nebo ICSI (intracytoplasmatické injekce spermie), byly dosažené hladiny MoM výrazně nižší než u těhotenství počatých přirozeně.¹⁴ Dá se tedy shrnout, že ART těhotenství mají v prvotrimestrálním screeningu nižší hladiny PAPP-A, které vedou ke zvýšené pravděpodobnosti zisku falešně pozitivních výsledků a následnému zbytečnému CVS/ amniocentéze. Nízké hladiny PAPP-A mohou

reflektovat zhoršení časné implantace u některých forem umělého oplození. Nižší hladiny byly detekovány u transferu zmrazených embryí.²¹

Další z možných ovlivnění hladiny PAPP-A se nastiňuje ve studii týkající se vztahu krevní skupiny matky a hladiny PAPP-A. Byl učiněn závěr, že pouze u žen se skupinou B Rh pozitivní byla statisticky signifikantně zvýšená hodnota MoM pro PAPP-A. K ověření validnosti těchto výsledků je třeba větší studie, v případě, že by se toto potvrdilo, skupina B Rh pozitivních matek by musela mít korekci v chromozomálním screeningu.¹⁷

3.PAPP-A a těhotenské patologie

Jak již bylo zmíněno výše, PAPP-A funguje jako protéza uvolňující IGF z vazby na jeho IGFBPs, čímž je mu umožněna vazba s jeho buněčným receptorem. V těhotenství má vliv na vývoj a vaskularizaci placenty. Nízké hladiny PAPP-A v těhotenství a z nich vyplývající menší uvolňování IGF, mohou být cestou, přes kterou se objeví poruchy placentace a funkce placenty. Ty se následně manifestují v jiných s placentou spojených těhotenských komplikacích, jako je růstová restrikce plodu (FGR, fetal growth restriction), spontánní potraty, těhotenstvím indukované hypertenzní poruchy, předčasné porody^{3,12} a jiné. Rozdíly v hladinách PAPP-A u jednotlivých těhotenských patologií shrnuje Tabulka č. 5 v příloze.

3.1. PAPP-A a hmotnost plodu

Byla nalezena jasná souvislost s porodní hmotností a hladinou PAPP-A v prvním trimestru. Ve studii se takto hodnotila i korelace s β -hCG, ale ta nebyla potvrzena. Mateřské sérové hladiny PAPP-A byly signifikantně nižší u novorozenců s SGA (small for gestation, malí na gestační věk) oproti kontrolám a byly také signifikantně vyšší u novorozenců LGA (large for gestation age, velcí na gestační věk) oproti kontrolám. U SGA byl MoM 0,76; u LGA 1,12 MoM.²² Analýza dokázala, že PAPP-A funguje jako nezávislý prediktor porodní hmotnosti, SGA a LGA.²³

Dále bylo v retrospektivní studii potvrzeno, že u statisticky signifikantního počtu pacientek s hodnotami PAPP-A v I. trimestru $\leq 0,25$ MoM a $\leq 0,5$ MoM došlo k růstové retardaci plodu (FGR, fetal growth restriction). Ta byla definována jako porodní hmotnost pod 5. percentil gestačního věku.³

3.2. PAPP-A a předčasný porod

Jeden z možných nepříznivých výsledků gravidity může být předčasný porod, jehož incidence je 5% v rozvinutých a 25% v rozvojových zemích. Předčasně narozené děti jsou ohroženy zvýšeným rizikem vzniku množství poporodních komplikací zahrnujících chronické plicní onemocnění, těžké poškození mozku nebo novorozeneckou sepsi. V pozdějším životě mají tito novorozenci zvýšené riziko motorického a sensorického poškození, problémů s učením a poruch chování. Vzhledem k této klinické zátěži předčasně narozených, jejíž řešení je následně ekonomicky náročné, je žádoucí, aby se identifikovaly těhotenství se zvýšeným rizikem předčasného porodu a mohlo se na preventivní úrovni zasáhnout a snížit tak ekonomickou zátěž zdravotnictví.

Ve studii zabývající se souvislostí hladin PAPP-A v I. trimestru a předčasného porodu byla jasně dokázána souvislost nízkých hladin PAPP-A, za nepřítomnosti chromozomální aberace, se zvýšeným rizikem porodu před 37. i před 34. gestačním týdnem. S klesající hladinou PAPP-A se zvyšuje riziko předčasného porodu; byly definovány rovnice popisující tuto závislost u porodů před 34. i před 37. týdnem. Globálně se jedná o velice lehké snížení hodnot; u většiny žen, které porodily před 37. týdnem, byly hodnoty PAPP-A 0,91 MoM a u žen porodivších před 34. týdnem 0,9 MoM. V těchto případech zvýšeného rizika předčasného porodu, identifikovaného na základě nízkých hladin PAPP-A, by tedy mohla být doporučena taktika profylaktického podávání tokolytik. Přestože tato taktika je mnoho let používána, nebylo v žádné studii zaznamenáno signifikantní snížení počtu předčasných porodů ve srovnání s kontrolami. Pro získání dostatečného celkového algoritmu k identifikaci tohoto rizika je třeba dalších studií, autoři tedy doporučují takto identifikované těhotenství

ve zvýšené míře sledovat a ve 22. – 24. gestačním týdnu provést měření děložního čípku a přehodnotit riziko.²⁵

3.3. PAPP-A a spontánní potraty

V retrospektivní studii jednočetných těhotenství podrobených kombinovanému screeningu v I. trimestru se porovnávala hladina PAPP-A v mateřském séru u těhotenství s a bez spontánního potratu. Pacientky, u kterých došlo k habituálnímu potratu, měly lehce zvýšené hladiny sérového PAPP-A, přičemž tyto marginální rozdíly neměly efekt na výpočet rizika pro trizomii 21 chromozomu.²⁶ Tím se vyvrátily výsledky starší retrospektivní studie, zaměřená na různé možné nežádoucí patologie těhotenství při nízkých hladinách PAPP-A, v níž u statisticky signifikantního počtu matek s PAPP-A v I. trimestru $\leq 0,25$ MoM a $\leq 0,5$ MoM byl zvýšený počet spontánních potratů.³

Jelikož velké množství těhotenství s vaginálním krvácením během prvních 20 týdnů gestace končí potratem, byla provedena další studie zabývající se tímto fenoménem. Při krvácení se pravděpodobně jedná o poškození fetu-maternálního rozhraní, z čehož vyplývá hypotéza, že taková událost může ovlivnit sérové koncentrace proteinů produkovaných placentou a plodem. Je známo, že jsou při tom ovlivněny hladiny AFP. Výsledky studie prvotrimestrálních biochemických markerů ale ukázaly pouze na pokles sérových koncentrací free β -hCG, v koncentracích PAPP-A nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly.²⁴

3.4. PAPP-A a hypertenzní poruchy v těhotenství

Předpokládá se, že preeklampsie (PE) je následek poškozené trofoblastické invaze do mateřských spirálních arterií. V normálním těhotenství je průsvit spirálních arterií mohutně zvětšen a hladká

svalovina v jejich stěně nahrazena buňkami trofoblastu. Při PE tento proces probíhá odlišně s následným snížením cévní kapacity a zvýšenou rezistencí v uteroplacentární cirkulaci.

Starší studie poukazovaly na to, že u žen s preeklamptickými syndromy ve III. trimestru byly detekovány oproti normálním těhotenstvím zvýšené hladiny PAPP-A. Stejně tak extrakty z placenty normálních a preeklamptických těhotenství potvrdily přítomnost vysokých tkáňových koncentrací PAPP-A u těch postižených PE. Nicméně, nejnovější studie prokázaly signifikantně nízké hladiny PAPP-A v 11. - 14. gestačním týdnu u těhotenství postižených PE ve III. trimestru. Navíc se ukázalo, že predikce této konkrétní těhotenské komplikace je podpořena kombinací biochemického vyšetření a ultrazvukového měření PI (pulsatile index, pulzatilního indexu) uterinní arterie. Při 5% falešné pozitivitě byla detekce preeklampsie 14% za použití samotného PAPP-A, 55% měřením PI uterinní arterie a 62% kombinací těchto dvou. Vyplývá z toho tedy, že efektivita screeningového vyšetření rizika vzniku PE při měření PI uterinní arterie ve 22. - 24. týdnu je zlepšena zahrnutím hodnoty PAPP-A, naměřené v prvním trimestru, do kalkulace.²⁷

Nejnovější studie toto potvrdila a doplnila. Časná i pozdní PE je spojena se zvýšeným arteriálním tlakem a PI uterinní arterie a sníženým PAPP-A (0,53 MoM a 0,93 MoM) a placentárním růstovým faktorem. Je odhadováno, že s tímto algoritmem pro detekci časně PE lze při 5% falešné pozitivitě predikovat z 93,1% časnou PE, z 35,7% pozdní PE a z 18,3% gestační hypertenzi. Tato metoda screeningu dalece převyšuje tradiční přístup detekce hypertenzních poruch v těhotenství, závisující zcela na mateřské anamnéze.²⁸ Tímto byla vyvrácena teorie starší prospektivní studie, zaměřené mj. na korelaci nízkých hladin PAPP-A a proteinurické/neproteinurické těhotenstvím

indukované hypertenze (PIH, pregnancy induced hypertension). Ta prokázala u statisticky signifikantního počtu matek s PAPP-A v I. trimestru $\leq 0,25$ MoM zvýšený počet proteinurických PIH, ne však neproteinurických PIH.³

4. Další role PAPP-A mimo pole prenatální diagnostiky

Jak bylo nastíněno v úvodu, nyní se zkoumá potenciální klinický význam PAPP-A jako markeru v séru nejen těhotných. Nejvíce prací se týká možné úlohy PAPP-A jako markeru akutních koronárních syndromů (ACS). Existují dvě teorie úlohy PAPP-A v rámci ACS. Podle první z nich se může PAPP-A uplatňovat jako metaloproteináza účastnící se na tvorbě extracelulární matrix aterosklerotického plátu a následného procesu ztenčení vazivové čepičky. Tyto procesy by následně mohly vést k větší náchylnosti k erozím a ruptuře s následnou trombózou. Práce z roku 2009 poukazují na zajímavou možnost použití monoklonálních protilátek proti PAPP-A, kterými by bylo možno ovlivnit tento patogenetický mechanismus a předejít destabilizaci aterosklerotického plátu. Druhá teorie vychází z faktu, že IGF-I se uplatňuje v širokém spektru dějů ochrany kardiovaskulárního systému. Hypoxický/oxidativní/zánětlivý stres zvětšuje bioaktivitu PAPP-A, takže jeho hladiny jsou zvýšeny u ACS, korelují tedy s příznaky zánětu a poškození myokardu. PAPP-A je pro časnou diagnózu ACS citlivějším markerem než CK-MB nebo Troponin-T. Při zvýšených koncentracích PAPP-A je také riziko vzniku restenózy při perkutánní koronární angioplastice.

Co se týče dalších zmínek o PAPP-A v literatuře, jeho zvýšená aktivita v séru byla detekována také v rámci alergické rhinitidy, jelikož může být markerem zánětu a remodelace tkáně. U astmatiků může přispívat svou IGFBP-4 proteázovou aktivitou k hyperplázii hladkého svalstva dýchacích cest.

Dále může být podle nedávných prací použit také jako prognostický marker u dialyzovaných pacientů. Dochází k tomu

pravděpodobně tak, že IGF systém, který je důležitým růstovým faktorem osteoblastů, je při dlouhodobých dialýzách v deficienci a může tak závažným způsobem přispívat k patogenezi ztráty kostní hmoty.

Všechny tyto možné klinické korelace s hladinou PAPP-A jsou ještě ve stádiu výzkumu.¹⁴

Závěr

Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) je biochemický marker používaný od poloviny 90. let 20. století v rámci kombinovaného screeningového vyšetření v I. trimestru k detekci těhotenství ve zvýšeném riziku pro trizomii 21. chromozomu neboli Morbus Down. Vedle PAPP-A se do softwarové analýzy specifického individuálního rizika matky používá věk matky, nuchální translucence, free β -hCG a nejnověji i hodnocení nosní kůstky. Kromě trizomie 21 se takto dají při 5% falešné pozitivitě z minimálně 90% identifikovat i další aneuploidie.

PAPP-A je velký protein, predominantně syntetizovaný syncytiotrofoblastem, patří do skupiny metzincinových metaloproteináz. Tyto enzymy, jejichž kofaktorem je zinek, unikátním mechanismem ovlivňují v extracelulárním prostředí aktivaci/uvolnění různých cytokinů a růstových faktorů. Stejně tak i PAPP-A, jeho funkce spočívá ve štěpení IGFBP-4 a -5, přičemž dojde k uvolnění IGF, který má úlohu v invazi trofoblastu a časném vývoji a vaskularizaci placenty. Nízké hladiny PAPP-A v těhotenství, signalizující tedy menší uvolňování IGF, mohou být cestou, přes kterou se objeví poruchy funkce placenty. V séru těhotných je PAPP-A zastoupen nejvíce v neaktivní podobě heterotetrameru v komplexu 2:2 s proMBP. Je důležité korigovat měřené hladiny PAPP-A vzhledem k individuálním mateřským faktorům. S rostoucí hmotností matky hladina klesá, u afroameričanek jsou hladiny vyšší o 35% oproti ostatním rasám, u kuřáček bez ohledu na počet vykouřených cigaret jsou hladiny sníženy o 18%. Jedná-li se o těhotenství z umělého oplození, jsou hladiny také nižší. Po této korekci výsledků je možné sledovat různé trendy hladin PAPP-A jako prediktoru různých těhotenských komplikací, vznikajících pravděpodobně na podkladě již

zmíněné placentární dysfunkce. Je prokázána jasná korelace výše hladin PAPP-A a porodní hmotnosti. Nízké hladiny jsou detekovány v I. trimestru u matek, které následně porodí novorozence SGA a analogicky obráceně u LGA. Stejně tak je jasná korelace mezi nízkými hladinami PAPP-A a intrauterinní růstovou restrikcí plodu a porody před 34. a 37. týdnem gestace. Při detekci předčasných porodů je ale doporučeno po 22. týdnu změřit děložní čípek a riziko přehodnotit. Naopak u spontánních potratů jsou hladiny I. trimestru lehce zvýšené. PAPP-A dále může při snížených hladinách v kombinaci s měřením pulzatilního indexu uterinní arterie predikovat s až 62% záchytem preeklampsii. Přidá-li se do algoritmu vedle těchto parametrů ještě arteriální tlak uterinní arterie a placentární růstový faktor, je záchyt časně preeklampsie 93%, pozdní preeklampsie 35% a neproteinurické těhotenstvím indukované hypertenze 18%.

PAPP-A se začíná objevovat i jako marker v jiných medicínských oborech. Nejvíc zmínek je o něm jako o markeru akutního poškození myokardu, ale všechny možné klinické korelace jsou zatím předmětem k diskuzi a výzkumu.

Souhrn

Pregnancy-associated plasma protein A (plasmatický protein A spojený s těhotenstvím) je enzym patřící do skupiny metzincinových metaloproteináz. Jeho funkce spočívá ve štěpení centrální části IGFBP-4 a -5 (insulin-like growth factor-binding protein-4 and 5), přičemž dochází k uvolnění IGF. IGF po navázání na příslušný receptor hraje klíčovou roli v implantaci plodového vejce, invazi trofoblastu, časném vývoji a vaskularizaci placenty. Eventuální placentární dysfunkce vyplývající z katalytické aktivity PAPP-A resultuje v různých těhotenských komplikacích. Proteolytická aktivita PAPP-A je inhibována vazbou do komplexu 2:2 s proMBP. Je využíván jako jeden z markerů kombinovaného screeningu aneuploidií v I. trimestru. I díky PAPP-A je korigováno individuální riziko vzniku chromozomálních aberací a záchyt trizomie 21 tímto testem stoupá na 97%. Úskalí adekvátní interpretace výsledků spočívá v korekci hodnot ovlivněných mateřskými faktory. S rostoucí hmotností matky hladina klesá, u afroameričanek jsou hladiny vyšší o 35% oproti ostatním rasám, u kuřaček bez ohledu na počet vykouřených cigaret jsou hladiny nižší o 18%. Jde-li se o těhotenství z umělého oplození, jsou hladiny také sníženy. Nově lze hladiny PAPP-A v I. trimestru, z důvodů vysvětlených výše, použít k predikci vzniku pozdějších těhotenských komplikací, zatím ale pouze na základě výsledků studií, bez jasných guidelines. Nízké hladiny korelují s SGA, růstovou restrikcí plodu, rizikem předčasného porodu a v kombinaci s jinými markery též rizikem časně i pozdní preeklampsie a neproteinurické těhotenstvím indukované hypertenze. Vysoké hladiny naopak svědčí pro LGA a spontánní potrat. PAPP-A se začíná objevovat i jako marker v jiných medicínských oborech. Nejvíc zmínek je o něm jako o markeru akutního poškození myokardu, ale všechny možné klinické korelace jsou zatím předmětem k diskuzi a výzkumu.

Summary

Pregnancy associated plasma protein A is enzyme pertaining to large family of metzincin metalloproteinases. His function is proteolytic cleavage of central region of IGFBP-4 and -5 (insulin-like growth factor-binding protein-4 and 5) causes dissociation of bound IGF. IGF plays clue role, after his linkage to propriate receptor, in human implantation, trophoblast invasion and early development and vascularization of the placenta. Potential placental dysfunction, resulting from katalytic aktivty of PAPP-A, ends up in various adverse pregnancy outcomes. PAPP-A's enzymatic activity is inhibited by complexation 2:2 with proMBP. PAPP-A is used as one of the markers in combinated screening of aneuploidies in I.trimester. By using this combination, individual risk for trisomy 21 could be corrected, giving increased detection rates of 97%. To be able to make adequate interpretation of levels of PAPP-A in maternal serum, it is necessary to include several maternal factors. With increasing maternal weight, levels of PAPP-A decreases, by Afro-Americans level are 35% higher compared to other rases, smokers have 18% lower results with any dose relation. Pregnancies from artifitial techniques have also decreased levels. Recently, I. trimester serum levels of PAPP-A, due to reasons explained above, could be used to predict rise of adverse pregnancy outcome, although only based on results from different studies without distinct guidelines. Decreased levels are found in SGA, fetal growth restriction, premature delivery and in combination with other markers also in early and late preeclampsia and non-proteinuric pregnancy induced hypertension. Increased levels are found in LGA and spontaneous miscarriage. PAPP-A becomes to appear in other medicine fields as well. Most of the studies concerns him as a marker of acute myocardial lesion. All other new possible clinical correlations are about to be discussed and researched.

Seznam použité literatury

1. HÁJEK, Z., KULOVANÝ, E., MACEK, M. *Základy prenatální diagnostiky*. 1. Praha: Grada, 2000. Str. 41-58. ISBN 80-7196-391-X
2. EIBEN, B., GLAUBITZ, R. First trimester screening: An overview. *Journal of histochemistry and cytochemistry*, 2005, 53(3),pg.281-283
3. YARON Y. et al. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenatal diagnosis*, 2002, 22(9), pg. 778-782
4. Reviewed, UniProtKB/Swiss-Prot Q13219 (PAPP1_HUMAN) [online]. UniProt Consortium, 16.6.2009. [cit. 17.6.2009] Dostupné z: <http://www.uniprot.org/uniprot/Q13219>
5. Pappalysin-1/PAPP-A [online] R&D Systems Inc., 2009 [cit 15. 6. 2009] Dostupné z: http://www.rndsystems.com/molecule_detail.aspx?m=2645
6. LAURSENT, L. S. et al. Cell Surface Targeting of Pregnancy-associated Plasma Protein A Proteolytic Activity. *The journal of biological chemistry* [online]. 2002, 277(49), pg. 47225-47234 [cit 14.6.2009] Dostupné z: <http://www.jbc.org/cgi/reprint/277/49/47225.pdf>
7. FOWLKES, J. L., WINKLER, M.K. Exploring the interface between metallo-proteinase activity and growth factor and cytokine bioavailability [online] Elsevier Science Ltd., 2002 [cit 15.5.2009] Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/>
8. KALOUSOVÁ, M. Screening vrozených vývojových vad v graviditě [online] Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky a Ústav lékařské biochemie 1. LF UK a VFN [cit 15.6.2009] Dostupné z: http://ukb.lf1.cuni.cz/ppt/vvv_scr.pdf
9. Pregnancy associated plasma proteins.[online] Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky a Ústav lékařské biochemie 1. LF UK a VFN [cit 15.6.2009] Dostupné z : http://ukb.lf1.cuni.cz/~dbezdz/Data/PAPPs_soubory/frame.htm
10. BURNEY, R. O., MOONEY, S. B., GIUDICE, L. C. Chapter 13- Endocrinology of pregnancy [online] Endotext, July 2008 [cit 15.6.2009] Dostupné z : <http://www.endotext.org/female/female13/female13.htm>
11. SMITH, M. N. Human placental lactogen [online] MedlinePlus, 5.12.2007 [cit 14.6.2009] Dostupné z: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003915.htm>
12. TROFATTER, K. F. Low Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and Pregnancy Outcome [online] Healthline, 1.9.2007 [cit 14.6.2009] Dostupné z: http://www.healthline.com/blogs/pregnancy_childbirth/2007/09/low-pregnancy-associated-plasma-protein.html

13. SPENCER, K. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenatal diagnosis*, 2005, 25(10), pg 949-953
14. MÁLKOVÁ, K. Méně známé možnosti využití diagnostických markerů 1.díl: PAPP-A: dvojí tvář jednoho biomarkeru. *Labor aktuell* [online] 2009, no. 1 [cit 14.6.2009] Dostupné z <http://roche-diagnostics.cz/casopisy/la/0109.aspx>
15. Symbol report: PAPP A [online] HGNC, 25.5.2005 [cit 15.6.2009] Dostupné z http://www.genenames.org/data/hgnc_data.php?hgnc_id=8602
16. LAMPH, S. et al. Evaluation of the B·R·A·H·M·S KRYPTOR™ immunoassay analyser. In *MDA Evaluation report* [online] NHS PASA, August 2002 [cit 15.6.2009] Dostupné z : www.pasa.nhs.uk/pasa/Doc.aspx?Path=%5BMN%5D%5BSP%5D/NHSprocurement/CEP/Immunoassay/MDA%2002087.pdf
17. COWANS, N. J., SPENCER, K. Is there an association between maternal ABO and rhesus blood groups and the first-trimester serum markers free β -hCG and PAPP-A used for the detection of fetal aneuploidy?. *Prenatal diagnosis*, 2007, 27(1), pg 64-67
18. KRANTZ, D. A. et al. Maternal weight and ethnic adjustment within a first-trimester Down syndrome and trisomy 18 screening program. *Prenatal diagnosis*, 2005, 25(8), pg. 653-640
19. SPENCER, K. et al. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenatal diagnosis*, 2005, 25(5), pg. 365-369
20. SPENCER, K. et al. The impact of correcting for smoking status when screening for chromosomal anomalies using maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy. *Prenatal diagnosis*, 2004, 24(3), pg. 169-173
21. AMOR, D. J. et al. Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) leading to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome. [online] PubMed, 26.2.2009 [cit 14.6.2009] Dostupné z : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
22. TUL, N. et al. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free- β hCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenatal diagnosis*, 2003, 23(12), pg. 990-996
23. CANINI, S. et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A.

[online] PubMed, 16.5.2007 [cit 15.6.2009] Dostupné z :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

24. DE BIASIO, P. et al. Early vaginal bleeding and first-trimester markers for Down syndrome. *Prenatal diagnosis*, 2003, 23(6), pg. 470-473

25. SPENCER, K. et al. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2008, 31(2), pg 147-153

26. HEINIG, J. et al. Maternal serum free β -hCG and PAPP-A in patients with habitual abortion-influence on first-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Prenatal diagnosis*, 2007, 27(9), pg 814-816

27. SPENCER, K. et al. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenatal diagnosis*, 2005. 25(10), pg 949-953

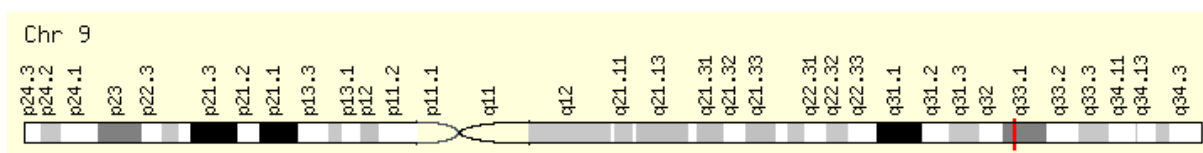
28. POON, L. C. et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy [online] PubMed, 9.3.2009 [cit 15.6.2009] Dostupné z:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

Seznam obrázků a tabulek

Obr 1. Lokalizace genu „PAPPA“ na 9. chromozomu.....	34
Obr 2. Sérové koncentrace [c] PAPP-A a dalších s těhotenstvím spojených proteinů (SP1, hCG, PP5).....	34
Tab 1. Model hodnot MoM markerů I. trimestru pro jednotlivé aneuploidie a jejich procentuální záchyt.....	35
Tab 2. Parametry screeningu v I. trimestru, jejich kombinace a procentuální záchyt trizomie 21 a 18.....	35
Tab 3. Orientační mediány koncentrace PAPP-A v mIU/L v rozmezí 11. až 14. gestačního týdne.....	36
Tab 4. Srovnání nejdůležitějších faktorů ovlivňujících sérovou hladinu PAPP-A v I. trimestru.....	36
Tab 5. Orientační shrnutí vztahu hladin PAPP-A v I. trimestru k jednotlivým těhotenským patologiím.....	36

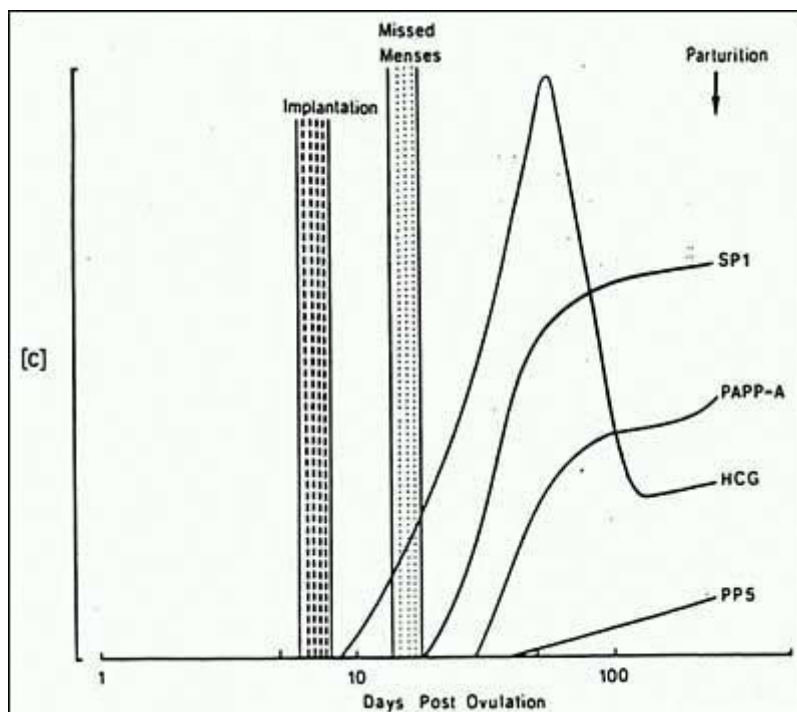
Přílohy

Obř. 1 Lokalizace genu „PAPPA“ na 9. chromozomu (naznačeno červeně)



Zdroj: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PAPPA>

Obř. 2 Sérové koncentrace [c] PAPP-A a dalších s těhotenstvím spojených proteinů (SP1, hCG, PP5). Označen čas implantace (implantation), chybějící menstruace (missed menses) a porodu (parturition). (days post ovulation- dny od ovulace)



Zdroj: <http://www.endotext.org/female/female13/female13.htm>

Tab. 1 Model hodnot MoM markerů I. trimestru pro jednotlivé aneuploidie a jejich procentuální záchyt (MoM- násobky mediánu, NT- šíjové projasnění, free β -hCG- volná beta podjednotka lidského choriového gonadotropinu, PAPP-A- pregnancy associated plasma protein A)

ANEUPLOIDIE	NT (MoM)	FREE β -hCG (MoM)	PAPP-A (MoM)	ZÁCHYT
Trizomie 21	2,67	2,25	0,51	90%
Trizomie 13	2,87	0,50	0,25	90%
Trizomie 18	3,27	0,28	0,17	89%
45 X0	4,76	1,11	0,49	>90%
Maternální triploidie	0,88	0,18	0,06	>90%
Paternální triploidie	2,76	8,04	0,75	>90%

Zdroj:/16/

Tab. 2 Parametry screeningu v I. trimestru, jejich kombinace a procentuální záchyt trizomie 21 a 18 (věk- věk matky, NT- šíjové projasnění, free β -hCG- volná beta podjednotka lidského choriového gonadotropinu, PAPP-A- pregnancy associated plasma protein A)

PARAMETR	ZÁCHYT TRIZOMIE 21	ZÁCHYT TRIZOMIE 18
Věk+NT	83%	95%
Věk+ free β-hCG+PAPP-A	88%	91%
Věk+NT+ free β-hCG+PAPP-A	94%	100%

Zdroj:/16/

Tab. 3 Orientační mediány koncentrace PAPP-A v mIU/L v rozmezí 11. až 14. gestačního týdne

TÝDEN GESTACE	11.	12.	13.	14.
mIU/L	1337	1919	2926	4358

Zdroj: <http://www.roche-diagnostics.cz/objednavky/info/04854098p.pdf>

Tab. 4 Srovnání nejdůležitějších faktorů ovlivňujících sérovou hladinu PAPP-A v I. trimestru (ART- techniky umělého oplodnění, IDDM- inzulin-dependentní diabetes mellitus)

FAKTOR	HLADINA PAPP-A ↑	HLADINA PAPP-A ↓
Vyšší hmotnost matky		✓
Afroamerická rasa	✓	
Kuřáctví matky		✓
Těhotenství z ART		✓
IDDM matky		✓
Matka B Rh+	✓	

Tab. 5 Orientační shrnutí vztahu hladin PAPP-A v I. trimestru k jednotlivým těhotenským patologiím (SGA- small for gestation age, LGA- large for gestation age)

TĚHOTENSKÁ PATOLOGIE	HLADINA PAPP-A ↑	HLADINA PAPP-A ↓
Spontánní potrat	✓	
Předčasný porod		✓
SGA		✓
LGA	✓	
Hypertenzní poruchy		✓