

## **Odporúčania hlavného odborníka o genetickom vyšetrení pri mužskej a ženskej neplodnosti (infertilite) a genetických testoch pri darcovstve pohlavných buniek (modifikované 12/2019)**

Predložený dokument vychádza z posledného konsenzu Európskej spoločnosti pre humánnu genetiku ([www.eshg.org](http://www.eshg.org)) a Európskej spoločnosti pre humánnu reprodukciu a embryológiu ([www.eshre.eu](http://www.eshre.eu)) z roku 2013 a 2014. Vzhľadom na väčšiu mobilitu pacientov medzi Českou a Slovenskou republikou vrátane slobodnej voľby centra asistovanej reprodukcie, sme tento dokument navyše korelovali aj českými odporúčaniami s cieľom predísť prípadným nezrovnalostiam pri zdieľaných pacientoch (pároch).

Základným predpokladom genetického laboratórneho vyšetrenia v reprodukčnej genetike je klinicko-genetické vyšetrenie oboch partnerov lekárom so špecializáciou v odbore lekárska genetika podľa aktuálne platnej Koncepcie zdravotnej starostlivosti v odbore lekárska genetika v SR číslo: S01260-OZS-2014. Genetické laboratórne vyšetrenia v reprodukčnej genetike sú indikované zo záverov klinicko-genetického vyšetrenia (osobnej a reprodukčnej anamnézy, genealógie a potrebného somatického vyšetrenia partnerov) v zmysle Zásad genetického testovania schválených Slovenskou spoločnosťou lekárskej genetiky ([www.sslg.sk](http://www.sslg.sk); marec 2018).

### **A) GENETICKÉ LABORATÓRNE VYŠETRENIE PRE NEPLODNOSŤ (MUŽSKÚ A ŽENSKÚ)**

#### **A1) Vyšetrenie karyotypu u oboch partnerov**

Za infertilné páry sú podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) považované tie, ktoré v priebehu 12 mesiacov pravidelného nechráneného pohlavného styku nedosiahnu koncepciu.

Vyšetrenie karyotypu sa realizuje u oboch partnerov, pretože numerické a štrukturálne chromozómové aberácie môžu byť vrodenu príčinou neplodnosti a opakovaných neúspechov liečby.

Prenášači vyváženej chromozómovej aberácie môžu mať potomkov s mnohopočetnými vývojovými chybami v dôsledku vzniku nevyvážených foriem týchto aberácií. Chromozómové aberácie boli detegované u 5,8% infertilných mužov (Male infertility, 2016) a ich výskyt stúpa so závažnosťou testikulárnej deficiencie (cca u 8% mužov s koncentráciou spermií < 1mil /ml). Výskyt chromozómových aberácií u žien s poruchami plodnosti je 3,3-9,8% (Wegner, 2009).

Infertilita je preto štandardnou indikáciou pre cytogenetické vyšetrenie oboch partnerov, s požiadavkou na minimálne rozlíšenie 550 pruhov na haplotyp (Cytogenetický štandard SR, 2006).

Ak sa zistí chromozómová aberácia u niektorého z partnerov, tak lekár - genetik zväží a v rámci genetickej konzultácie navrhne stratégiu ďalších genetických laboratórných vyšetrení partnerov (predkoncepčných), zárodku (predimplantačných) a/alebo plodu (prenatálnych).

#### **A2) Vyšetrenie mikrodélií Azoospermia faktoru (AZF)**

Mikrodelécie AZF oblastí Y chromozómu sú po Klinefelterovom syndróme druhou najčastejšou genetickou príčinou mužskej infertility – azoospermie/závažnej non-obštrukčnej oligospermie.

Najvyššiu frekvenciu majú u azoospermických mužov (8-12%), u závažnej oligospermie (OAT; 3-7%) a sú raritné pri koncentrácii spermií > 5 mil/ml (0,7%). Ich detekcia má rozhodujúci význam pre voľbu stratégie liečby neplodnosti a pre genetickú konzultáciu ohľadom prenosu mikrodélcie na mužských potomkov.

Indikácie pre testovanie mikrodélcií AZF oblastí Y chromozómu:

### **Muži s azoospermou/závažnou oligospermou ( $\leq 5$ mil/ml)**

1.krok : základná analýza AZFa, AZFb, AZFc mikrodélcií

2.krok: v prípade detekcie niektorej z mikrodélcií je odporúčaná rozšírená analýza k upresneniu rozsahu deletovaného regiónu (mikrodélcie AZFa, AZFb (P5/proximal P1), AZFbc (P5/distal P1 alebo P4/distal P1), AZFc (b2/b4) a stanoveniu klinických konsekvencií.

Testovanie AZF mikrodélcií nie je nutné u mužov s obštrukčnou azoospermou (a normálnou hladinou folikulostimulačného hormónu; FSH), keď je v asistovanej reprodukcii použitá metóda intracytoplazmatickej injekcie spermií (ICSI), pretože spermatogenéza by mala byť normálna.

### **A3) Vyšetrenie CFTR génu u pacientov s kongenitálnou bilaterálnou absenciou vas deferens (CBAVD) a s kongenitálnou unilaterálnou absenciou vas deferens (CUAVD)**

Cystická fibróza je najčastejšia autozómovo recesívne dedičná choroba v kaukazoidnej populácii, s frekvenciou prenášačov približne 1 : 25 jedincov.

CBAVD je príčinou mužskej infertility v približne 2% a vyskytuje sa u 25% mužov s obštrukčnou azoospermou (Claustres, 2005). V prípadoch CBAVD spĺňajúcich striktné klinické diagnostické kritériá, je významná asociácia s mutáciami CFTR génu. Rozsiahle štúdie preukázali, že približne 80% pacientov s izolovanou CBAVD nesie dve CFTR mutácie, väčšinou v zloženom heterozygotnom stave (Els Dequeker, 2009, EuroGenetest). U CF pacientov sa infertility v dôsledku obštrukčnej azoospermie (CFTR-CBAVD/CUAVD) vyskytuje v 95%.

Indikácie pre testovanie CFTR génu:

#### **a/Muži s klinickou diagnózou CBAVD/CUAVD a muži s obštrukčnou azoospermou/ závažnou oligospermou (< 1mil/ml)**

1.krok: vyšetrenie frekventných CF mutácií + IVS8 (T)5 variantu (mutačný panel s 90% detekciou). V prípade nálezu 2 mutácií alebo 1 mutácie + IVS8 (T)5 variantu je diagnóza cystická fibróza (CF) alebo „cystic fibrosis related diseases“ (CF-RD) potvrdená

2.krok: v prípade nálezu 0 alebo 1 mutácie alebo (T)5 variantu, ak pretrváva podozrenie na CF alebo CF-RD je indikovaná sekvenačná analýza CFTR génu

#### **b/Muži s nešpecifikovanou azoospermou/závažnou oligospermou (< 1mil/ml), po vylúčení chromozómovej aberácie a mikrodélcií AZF**

Vyšetrenie frekventných CF mutácií + IVS8 (T)5 variantu (panel s 90% mutačnou detekciou)

Odporúčanie pre doplnenie klinických vyšetrení (urologické vyšetrenie so zameraním na bilaterálnu/unilaterálnu absenciu alebo abnormalitu vas deferens a/alebo seminálnych vačkov, prítomnosť atypických/subklinických prejavov CF, ultrazvukové vyšetrenie obličiek)

Odporúčania pre manažment pacienta s geneticky potvrdenou CFTR asociovanou CBAVD/CUAVD

1.vyšetrenie frekventných CF mutácií u partnera (panel s 90% mutačnou detekciou)

Nález patogénnej mutácie u jedného z partnerov je indikáciou k vyšetreniu frekventných mutácií u druhého partnera. Dôkaz nosičstva mutácií v géne CFTR u oboch partnerov sa spája so zvýšeným rizikom postihnutia potomka klasickou formou CF a je indikáciou k predimplantačnej a/alebo prenatálnej genetickej diagnostike tejto choroby.

2.Liečba infertility - techniky asistovanej reprodukcie – mikroskopická aspirácia spermií z epididymis (MESA), ICSI.

3.vyšetrenie pacienta so zameraním na ďalšie klinické prejavy CF, follow-up pľúcnych a pankreatických prejavov v špecializovanom CF centre.

#### **A4) Vyšetrenie prenášateľstva premutácie v géne FMR1 pre syndróm fragilného chromozómu X (FRAXA) u pacientiek s predčasným ovariálnym zlyhaním.**

Predčasné ovariálne zlyhanie/dysfunkcia je stav postihujúci ženy mladšie ako 40 rokov, prejavujúci sa amenoreou, infertility, zníženou hladinou cirkulujúcich estrogénov a zvýšenou hladinou folikulostimulačného hormónu (FSH), prípadne zníženou hladinou antimüllerovho hormónu (AMH). Môže sa vyskytovať aj ako biochemická forma u žien s menštruačným cyklom, so zvýšenou hladinou folikulostimulačného hormónu (FSH), prípadne zníženou hladinou antimüllerovho hormónu (AMH).

FMR1 premutácie boli zistené u približne 7% žien so sporadickou formou „premature ovarian failure“ (POF) a 13% žien s familiárnou formou POF. Pokiaľ je pacientka prenášačkou premutácie v géne FMR1, je pre jej synov zvýšené riziko syndrómu fragilného chromozómu X s intelektuálnym deficitom. Dôkaz premutácie v géne FMR1 je indikáciou k predimplantačnej a/alebo prenatálnej genetickej diagnostike.

Indikácia pre analýzu FMR1 génu :

**1.ženy s prejavmi predčasného ovariálneho zlyhania**

**2.ženy s pozitívnou osobnou alebo rodinnou anamnézou pre FMR1 asociované ochorenia**

#### **A5) Vyšetrenie trombofilných mutácií u neplodných žien**

Indikácia vyšetrenia trombofilných mutácií vychádza z aktuálnych gajdlajnov a doporučených postupov pre diagnostiku trombofilných stavov (ČR, Doporučený postup, 2010).

Z molekulárnych genetických vyšetrení trombofilných stavov majú podľa súčasných poznatkov klinický význam len: určenie mutácie faktoru V (FV) Leiden (1691G>A) a mutácie génu pre faktor II (FII) protrombín (20210G>A) a v prípade zvýšenia hladiny homocysteínu určenie polymorfizmov génu pre metyltetrahydrofolát reduktázu (MTHFR; 677C>T, 1298A>C).

Indikácia vyšetrenia mutácií FV Leiden a FII protrombín u infertilných párov:

1.osoby s pozitívnou osobnou alebo rodinnou anamnézou (1. stupňoví príbuzní) pre tromboembolické choroby (TECH)

2.ženy po opakovaných ( $\geq 3$ ) potratoch v prvom trimestri alebo pri ( $\geq 1$ ) potrate v 2.-3.trimestri, ženy s anamnézou komplikácií v gravidite (ťažké formy pre eklampsie, rastová retardácia plodu, abrupcia placenty)

3.pred zahájením kombinovanej perorálnej hormonálnej antikoncepcie, hormonálnej terapie estrogénmi a pred hormonálnou stimuláciou v rámci odberu oocytov spojenej s rizikom žilovej trombózy u žien s pozitívnou osobnou alebo rodinnou anamnézou TECH

Uvedené indikácie sú taktiež dôvodom pre komplexné hematologické vyšetrenie trombofilných stavov

#### **A6) Vyšetrenie iných špecifických príčin infertility**

V prípade špecifických nálezov zvážime možnosť vyšetrenia iných monogénových, resp. syndrómových príčin infertility, s ohľadom na ich klinický význam, napr.:

Ženská infertility: Kongenitálna adrenálna hyperplázia (CAH) - late onset, Hypogonadotropný hypogonadizmus: GnRH deficiencia/Kallmannov syndróm, Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndróm (BPES), Myotonická dystrofia, Prader- Willi syndróm, a ďalšie

Mužská infertility: Hypogonadotropný hypogonadizmus: GnRH deficiencia/Kallmannov syndróm, Syndróm androgénovej insenzitivity, Myotonická dystrofia, Prader-Willi syndróm, a ďalšie

### **B) GENETICKÉ LABORATÓRNE VYŠETRENIE PRE OPAKOVANÉ REPRODUKČNÉ STRATY, VRODENÉ VÝVOJOVÉ CHYBY PLODU A GENETICKÉ VYŠETRENIE U MŔTVORODENÝCH PLODOV**

Pre potreby tohto odporúčania sú opakované potraty z prevalenčného hľadiska definované ako dva a viac potratov v osobnej anamnéze pacientky

#### **B1) Vyšetrenie karyotypu u oboch partnerov pre výskyt spontánnych potratov.**

Dôvodom cytogenetického vyšetrenia partnerov je zisťovanie konštitučných numerických a štruktúrnych chromozómových aberácií, ktoré by mohli viesť k vzniku nebalansovaných gamét u potomkov. Dôkaz chromozómovej aberácie u jedného z partnerov je primárnou indikáciou k predimplantačnej a/alebo prenatalnej genetickej diagnostike (viď bod A1 vyššie).

## **B2) Genetické vyšetrenie u potrateného plodu**

Genetické vyšetrenie potrateného plodu žiada gynekológ a klinický genetik indikuje genetické testovanie v prípadoch s podozrením na genetickú etiológiu abortu.

Klinický genetik na základe genetickej konzultácie rodičov, anamnézy gravidity, klinického nálezu plodu, výsledkov prenatalných vyšetrení, patologicko anatomického nálezu, prípadne iných indikovaných vyšetrení (zobrazovacie vyšetrenia, foto dokumentácia), indikuje genetické testovanie plodu. Cieľom genetického vyšetrenia je objasnenie genetickej etiológie abortu, stanovenie rizika rekurencie a návrh prevencie.

## **B3) Vyšetrenie trombofilných mutácií u žien s opakovaným potrácaním**

Indikácia vyšetrenia trombofilných mutácií vychádza z aktuálnych gajdlajnov a odporúčaných postupov pre diagnostiku trombofilných stavov (ČR, Doporučený postup, 2010).

Z molekulárno genetických vyšetrení trombofilných stavov pri anamnéze opakovaných abortov majú podľa súčasných poznatkov klinický význam len určenie mutácie faktoru V (FV) Leiden (1691G>A) a mutácie génu pre faktor II (FII) protrombín (20210G>A) a v prípade zvýšenia hladiny homocysteínu určenie polymorfizmov génu pre metyltetrahydrofolát reduktázu (MTHFR; 677C>T, 1298A>C).

Indikácia vyšetrenia mutácií FV Leiden a FII protrombín u párov s opakovanými reprodukčnými stratami:

1.osoby s pozitívnou osobnou alebo rodinnou anamnézou (1. stupňoví príbuzní) pre tromboembolické choroby (TECH)

2.ženy po opakovaných ( $\geq 3$ ) potratoch v prvom trimestri alebo pri ( $\geq 1$ ) potrate v 2.-3.trimestri, ženy s anamnézou komplikácií v gravidite (ťažké formy preeklampsie, rastová retardácia plodu , abrupcia placenty)

3.pred zahájením kombinovanej perorálnej hormonálnej antikoncepcie, hormonálnej terapie estrogénmi a pred hormonálnou stimuláciou v rámci odberu oocytov spojenej s rizikom žilovej trombózy u žien s pozitívnou osobnou alebo rodinnou anamnézou TECH

Uvedené indikácie sú taktiež dôvodom pre komplexné hematologické vyšetrenie trombofilných stavov

## **C) GENETICKÉ VYŠETRENIE U ANONYMNÝCH DARCOV GAMÉT V OBLASTI ASISTOVANEJ REPRODUKČIE**

*Pozn.: Netýka sa tzv. samodarcov, resp. partnerov podstupujúcich asistovanú reprodukciu.*

Problematika darcovstva gamét v oblasti asistovanej reprodukcie sa v Slovenskej republike riadi Nariadením Vlády SR z 20. decembra 2006 (a doplnením zo 16. apríla 2014) o podrobnostiach, o odberoch, darcovstve tkanív a buniek, kritériách výberu darcov tkanív a buniek, o laboratórnych testoch

požadovaných pre darcov tkanív a buniek a o postupoch pri odberoch buniek alebo tkanív a pri ich prevzatí poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Z klinického pohľadu do darcovského programu môžu byť zaradení iba tí darcovia, ktorí podstúpili skrining pre súbor medicínskych rizikových faktorov, vrátane rizika prenosných genetických ochorení na potomstvo.

Genetický skrining darcov gamét vykonáva na žiadosť gynekológa klinický genetik, ktorý na základe podrobnej genetickej konzultácie, genetického vyšetrenia, indikuje genetické testovanie a po zhodnotení výsledkov relevantných genetických vyšetrení následne rozhodne o zaradení alebo vyradení darcu z darcovského programu.

1. Na základe anamnézy, genealógie a genetického vyšetrenia by darcovia nemali mať žiadne významné hereditárne choroby, ako sú závažné monogénové choroby, vývojové chyby komplexnej etiológie, významné familiárne choroby s významnou genetickou predispozíciou a chromozómové aberácie, ktoré by mohli viesť k vzniku nebalansovaných gamét. U prvostupňových príbuzných by taktiež nemali byť prítomné choroby s významným podielom genetických faktorov.
2. Darcovia majú mať zákonný vek, pričom vek darcov spermíí je ideálne menej než 40 rokov a vek daryň oocytov ideálne medzi 21 až 34 rokov. Pokiaľ je budúca daryňa staršia než 34 rokov, musí byť vekové riziko konzultované s recipientkou vo vzťahu k riziku chromozómových aberácií a k vplyvu na pregnancy rate a je súčasťou informovaného súhlasu.
3. Darcovia v rámci genetického vyšetrenia absolvujú skriningové genetické testy pre špecifické choroby: cytogenetické vyšetrenie za účelom vylúčenia chromozómových aberácií a skrining na prenášačstvo vysoko-frekventovaných relevantných autozómálne recesívnych chorôb v populácii, resp. v etnickom profile darcu.

## **Odporúčané genetické testy u darcov gamét :**

### **C1) Cytogenetické vyšetrenie**

Vyšetrenie karyotypu u darcov gamét sa vykonáva za účelom vylúčenia chromozómových abnormalít – numerických a štrukturálnych, ktoré by mohli viesť k vzniku nebalansovaných gamét.

Nález takýchto chromozómových aberácií je dôvodom na vyradenie z programu darcov gamét.

### **C2) Vyšetrenie prenášačstva pre monogénové recesívne dedičné ochorenia**

#### **C2.1) Vyšetrenie prenášačstva pre cystickú fibrózu (gén CFTR)**

Cystická fibróza je najčastejšia autozómovo recesívne dedičná choroba v kaukazoidnej populácii, s frekvenciou prenášačov približne 1:30 jedincov.

Odporúčame vyšetrenie frekventovaných mutácií CFTR génu (panel s 90%-nou záchytnosťou kauzálnych mutácií, t.j. minimálne 50 najčastejších mutácií génu)

### **C2.2) Vyšetrenie prenášačstva pre spinálnu muskulárnu atrofiu (SMA; gén SMN1)**

SMA predstavuje po CF druhú najčastejšie sa vyskytujúcu autozómovo recesívne dedičnú chorobu s populačnou frekvenciou prenášačov 1:40 až 1:60.

Odporúčame molekulárne genetické vyšetrenie delécie exónov 7 a 8 génu SMN1 (predstavuje približne 90%-nú záchytnosť mutácií).

### **C2.3) Vyšetrenie prenášačstva pre Nesyndrómovú hluchotu (gén GJB2)**

Približne 75-80% prípadov nesyndrómovej poruchy sluchu je autozómovo recesívnych a z nich 50% je zapríčinených bialelickými mutáciami v géne pre Connexin 26 (GJB2). Frekvencia prenášačov mutácie c.35delG v géne GJB2 v Európskej populácii je popísaná na úrovni 1:25 až 1:50.

Odporúčame molekulárne genetické vyšetrenie jednej špecifickej mutácie c.35delG v géne GJB2.

Nález prenášačstva patogénnych mutácií vo vyššie uvedených génoch je dôvodom k vyradeniu z programu darcov.

Z hľadiska vyšetovaných monogénových chorôb je nevyhnutné prihliadnuť k špecifickým populáciám a k etnickému pôvodu darcov. Niektoré ochorenia sú totiž častejšie napr. v Rómskom etniku – Primárny kongenitálny glaukóm, nesyndrómová hluchota asociovaná s poruchami génu MARVELD2, u aškenázskych Židov – Tayova-Sachsova choroba, u etník pochádzajúcich z oblasti Stredozemného mora – hemoglobínopatie, familiárna stredomorská horúčka. Manažment tejto problematiky je v kompetencii vyšetrujúceho klinického genetika.

### **C3) Rozšírený skrining prenášačstva autozómovo recesívne, prípadne X-viazane recesívne dedičných chorôb**

Vzhľadom k technologickému pokroku v oblasti genetického testovania sa panely pre rozšírený skrining prenášačstva stali pomerne dostupné a ponúkajú paralelnú analýzu širokej skupiny génov asociovaných s hereditárnymi ochoreniami pre jednotlivcov alebo páry bez ohľadu na ich pôvod.

**C3.1) Nález prenášačstva pre X viazané recesívne ochorenia** je dôvodom pre vyradenie darkyne z programu darcov.

**C3.2) Potvrdenie prenášačstva mutácií iných ako uvedených v bode C2** nemusí byť dôvodom pre vyradenie darcu z darcovského programu, ak má príjemca gamét uskutočnený primeraný genetický skrining s vyhodnotením tzv. genetickej kompatibility s darcom a stanovené tzv. reziduálne riziko ochorenia pro budúcich potomkov.

Zhodnotenie genetického rizika a následné odporúčanie týkajúce sa schválenia alebo vyradenia darcu musí byť poskytnuté lekárom zo špecializáciou v odbore lekárska genetika.

Negatívny výsledok genetického skríningu prenášateľstva nevylučuje všetky genetické riziká a je nemožné sa im celkom vyhnúť, napr. riziko de novo vzniknutých patogénnych variantov, reziduálne riziko testovaných ochorení vzhľadom na varianty, ktoré nie je možné detegovať pre metodicko-technické limity, riziko netestovaných hereditárnych ochorení, riziko mozaicizmu, riziko nejednoznačnej interpretácie (obmedzené aktuálnymi vedomosťami) a iné.

### **Zoznam skratiek**

AMH antimüllerov hormón  
AZF azoospermia faktor  
BPES blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus  
CAH kongenitálna adrenálna hyperplázia  
CBAVD kongenitálna bilaterálna absencia vas deferens  
CUAVD kongenitálna unilaterálna absencia vas deferens  
CF cystická fibróza  
CF-RD cystic fibrosis related diseases  
CFTR gén Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator  
FII faktor II  
FV faktor V  
FSH folikulostimulačný hormón  
FRAXA syndróm fragilného chromozómu X  
FMR1 gén FMRP translational regulator 1  
GJB2 gén gap junction protein beta-2  
GnRH gonadotropin-releasing hormóny  
CHA chromozómová aberácia  
ICSI intracytoplasmic sperm injection  
MARVELD2 gén Marvel domain-containing protein 2  
MESA Microsurgical epididymal sperm aspiration  
MTHFR gén 5,10-methylentetrahydrofolate reductase  
OAT oligozoospermia  
POF premature ovarian failure  
SMA spinálna muskulárna atrofia  
SMN1 gén survival of motor neuron 1  
T tymín  
TECH tromboembolické choroby  
WHO Svetová zdravotnícka organizácia



## Referencie

1. European Society of Human Genetics and European Society of Human Reproduction and Embryology: Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal issues and policy. *Eur J Hum Genet.* 2013 Nov; 21(Suppl 2)
2. ESHG, ESHRE, EuroGentest2: Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal issues and policy. *Human Reproduction*, Vol.29, No.8 pp. 1603–1609, 2014
3. Jungwirth, A., Diemer, T., Dohle, G.R., Kopa, Z., Krausz, C., Tournaye, H., EAU Guidelines on Male Infertility, 2016
4. Wegner, R.D., Bloechle, M., Genetic testing in couples with infertility CME Prakt Fortbild Gynakol Geburtsmed Gynacol Endokrinol 2009; 5(3): 168–181
5. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013
6. Testing Guidelines for molecular diagnosis of Cystic Fibrosis, Guidelines ratified by the UK Clinical Molecular Genetics Society (13th July, 2009), online:  
<http://www.acgs.uk.com/media/774379/cfbp26may.pdf>
7. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendations, 2009, online:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18685558>
8. Soltysova, A., Tarova Tothova, E., Ficek, A., Baldovic, M., Polakova, H., Kayserova, HG., Kadasi, L.: Comprehensive genetic study of cystic fibrosis in Slovak patients in 25 years of genetic diagnosis. *Clin. Respir. J.*, 2017:1-10, DOI: 10.1111/crj.12651
9. Konsensus České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP, Společnosti pro lékařskou genetiku ČLS JEP a České hematologické společnosti ČL JEP: Molekulárně genetická vyšetření u trombofilních stavů spojených s žilním tromboembolizmem a jeho komplikacemi , online:  
<https://www.slg.cz/stitky/doporuceni?page=2>
10. De Stefano, V., Rossi, E. : Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups, *Thromb Haemost*, 2013 Oct;110(4) 10. ESHRE Task Force on Ethics and Law21: genetic screening of gamete donors: ethical issues, 2014
11. Henneman, L. et al.: Responsible implementation of expanded carrier screening. *European Journal of Human Genetics* (2016) 24

12. Harper J.C. et al. on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology and European Society of Human Genetics: Recent developments in genetics and medically assisted reproduction: from research to clinical applications. *European Journal of Human Genetics*, 26:12–33, 2018
13. Wayne W. Grody, et al.: ACMG position statement on prenatal/preconception expanded carrier screening, *Genetics in medicine*, Volume 15, Number 6, June 2013
14. ACOG Committee on Genetics, Carrier screening for genetic conditions, Opinion No. 691, *Obstet Gynecol*, 129e41-55, 2017,
15. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology: Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 99(1):47-62, 2013

Spracovali MUDr. Valachová, MUDr. Karabinoš, MUDr. Križan