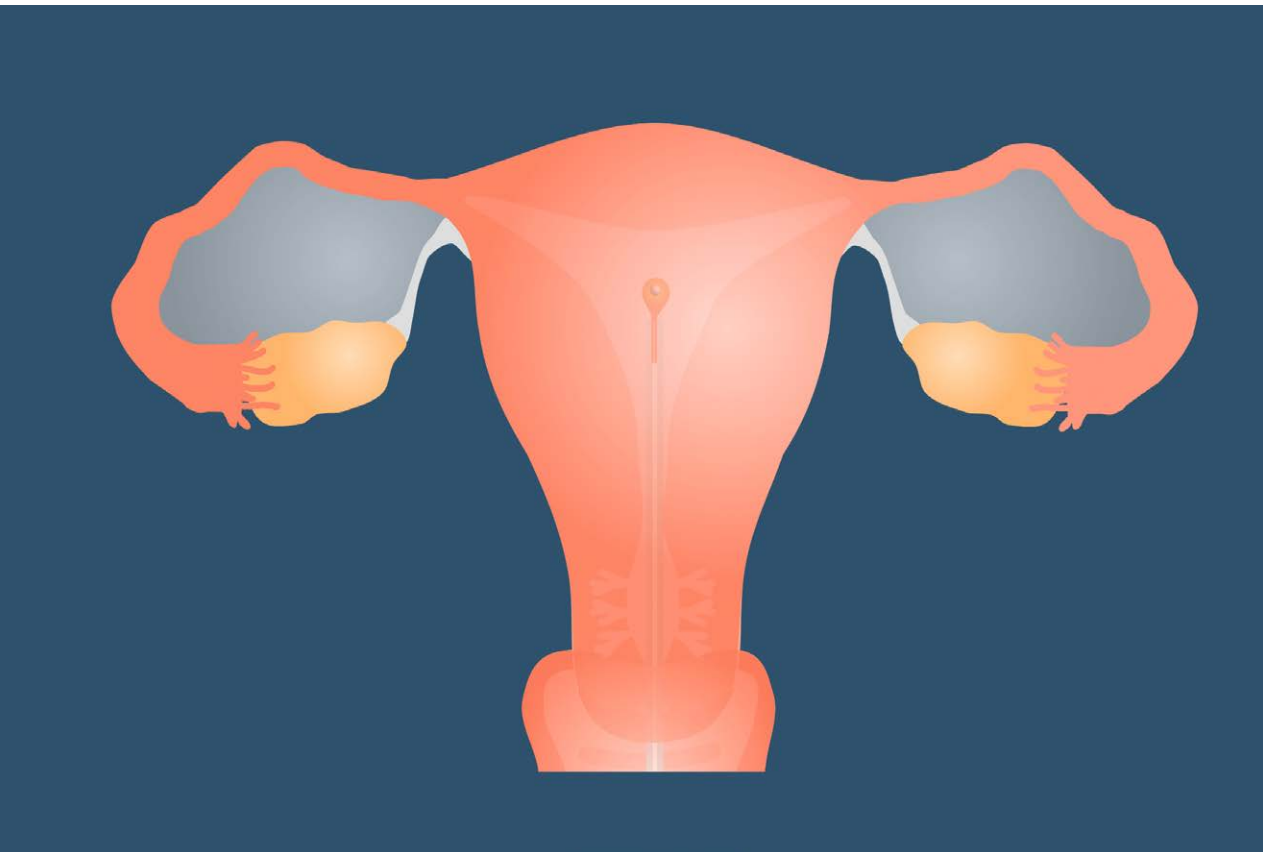
GRADA®

Kateřina Veselá, Pavel Trávník a kolektiv

Reprodukční medicína



repromeda

Repromeda

Reprodukční klinika
a genetická laboratoř



Vlastní špičková genetická laboratoř
Pokročilá genetická diagnostika jako součást léčebného plánu.

Moderní embryologie nové generace
Time-lapse monitoring a precizní výběr embryí s podporou AI.

Více než 25 let zkušeností
Tradice, stabilita a odbornost podložená tisícovkami šťastných příběhů.

Mezinárodní přesah i aktivní výzkum
Podílíme se na výzkumu, publikacích i mezinárodní odborné spolupráci.

To je budoucnost reprodukční medicíny.

www.repromeda.cz


GRADA®

Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují nebo její vydání jiným způsobem podpořily (v abecedním pořadí):

Beckman Coulter Česká republika s.r.o.
Besins Healthcare Czechia s.r.o.
CooperSurgical, Inc.
INVIDO LAB s.r.o.
Merck spol. s r.o.
Microtech IVF s.r.o.
PentaGen s.r.o.
REPROMEDA, s.r.o.

Kateřina Veselá, Pavel Trávník a kolektiv

Reprodukční medicína

Grada Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude ***trestně stíháno.***

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou ***bez souhlasu nositele práv zakázány****.*

MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D.; prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc., a kolektiv

Reprodukční medicína

Editoři:
MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D.
REPROMEDA s. r. o., Brno

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.
REPROMEDA s. r. o., Brno

Kolektiv autorů:
PhDr. Jana Březinová
prof. MUDr. Pavel Calda, CSc.
MUDr. Karin Černá
Mgr. Anna De Bayas Sanchez
doc. Mgr. Věra Franková, Ph.D. et Ph.D.
doc. MUDr. Jiří Hanáček, Ph.D.
Mgr. Miroslav Horňák, Ph.D.
MUDr. Lenka Hromadová
RNDr. Renata Hüttelová, Ph.D., MBA
MUDr. Monika Koudová, MBA
Mgr. David Kubíček, Ph.D., MBA
MUDr. Richard Lachčina
MUDr. Zdeněk Laštůvka, Ph.D.
MUDr. Nicole Mardešićová, MHA
RNDr. Eva Oráčová, Ph.D.
Mgr. Martin Schimmer
RNDr. Gabriela Tauwinklová
prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.
MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D.
MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM, MBA

Recenzenti:
prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA
Ústav biologie a lékařské genetiky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

doc. MUDr. Tonko Mardešić, CSc.
Pronatal s.r.o., Subkatedra reprodukční medicíny IPVZ

Kapitola 29 byla podpořena grantem MZ ČR – RVO-VFN64165.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Obrázky vytvořil prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc., fotografie dodali autoři.
Cover Photo © prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc., 2026
Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2026

© Grada Publishing, a.s., 2026

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, Praha 7
jako svou 10 584. publikaci
Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová
Odpovědná redaktorka BcA. Radka Jančová, DiS.
Jazyková korektura a redakce Jitka Štěrbová
Sazba a zlom Zdeněk Staňka
Počet stran 772
1. vydání, Praha 2026
Vytiskla tiskárna FINIDR, s.r.o., Český Těšín

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-6513-1 (pdf)
ISBN 978-80-271-5589-7 (print)

Seznam autorů

MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D. (editorka)
REPROMEDA s. r. o., Brno

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc. (editor)
REPROMEDA s. r. o., Brno

PhDr. Jana Březinová
Psychologické poradenství pro děti a dospělé, Praha
IVF Cube SE, Praha

prof. MUDr. Pavel Calda, CSc.
Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Karin Černá
EUROPE IVF International s.r.o., Praha
GENNET s. r. o., Praha

Mgr. Anna De Bayas Sanchez
Ústav humanitních studií 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

doc. Mgr. Věra Franková, Ph.D. et Ph.D.
Ústav humanitních studií 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. MUDr. Jiří Hanáček, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika Ústavu pro péči o matku a dítě a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Mgr. Miroslav Horňák, Ph.D.
REPROMEDA s. r. o., Brno

MUDr. Lenka Hromadová
REPROMEDA s. r. o., Brno

RNDr. Renata Hüttelová, Ph.D., MBA
IVF CUBE SE, Praha
Subkatedra klinické embryologie Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

MUDr. Monika Koudová, MBA
GENNET s. r. o., Praha

Mgr. David Kubíček, Ph.D., MBA
REPROMEDA s. r. o., Brno
Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

MUDr. Richard Lachčina
Eurofertil CZ a. s., Ostrava
Gynekologicko-porodnická klinika Lékařské fakulty Ostravské univerzity, Ostrava

MUDr. Zdeněk Laštůvka, Ph.D.
Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Nicole Mardešićová, MHA
PRONATAL s.r.o., PRONATAL Sanatorium, Praha

RNDr. Eva Oráčová, Ph.D.
REPROMEDA s. r. o., Brno

Mgr. Martin Schimmer
M2A partners, Praha

RNDr. Gabriela Tauwinklová
REPROMEDA s. r. o., Brno
Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM, MBA
Sexuologický ústav a Urologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Obsah

Editorial 8

1 Hormony zúčastněné v reprodukci a centrální regulace reprodukčních funkcí 9
1.1 Hormony a transmitery 9
1.2 Centrální regulace reprodukčních funkcí 21

2 Fyziologie reprodukce ženy 29
2.1 Vývoj reprodukčních funkcí 29
2.2 Hormonální regulace v reprodukčním věku žen 30
2.3 Vznik ovariálních folikulů 31
2.4 Postnatální vývoj ovariálních folikulů 33
2.5 Ovariální cyklus 37
2.6 Menstruační cyklus 44
2.7 Ovulace 53
2.8 Cesta oocytu do vejcovodu 60
2.9 Fyziologie oocytu 62
2.10 Depozice spermatu v pochvě a první fáze transportu spermií 68
2.11 Klimakterium 69

3 Fyziologie mužské reprodukce 80
3.1 Vývoj funkce varlat 80
3.2 Puberta u chlapců 81
3.3 Centrální regulace v reprodukčním věku u mužů 81
3.4 Hormonální regulace spermatogeneze 82
3.5 Reprodukční funkce ve stáří u mužů 83
3.6 Spermatogeneze 84
3.7 Uchovávání a modifikace spermií v mužském pohlavním ústrojí 90
3.8 Funkce přídatných pohlavních žláz 92
3.9 Erekce a ejakulace 93
3.10 Složení ejakulátu a význam jeho složek 94
3.11 Fyziologie spermie 99
3.12 Kapacitace spermií 105

4 Oplození, časný embryonální vývoj a implantace embrya 113
4.1 Oplození 113
4.2 Preimplantační vývoj lidského embrya 121
4.3 Implantace embrya 129

5 Poruchy plodnosti u žen 144
5.1 Poruchy sexuálního vývoje 145
5.2 Poruchy ovulace a ovariální dysfunkce 146
5.3 Syndromy spojené s poruchami funkce ovarií 151
5.4 Faktory ovlivňující množství a kvalitu oocytů 160
5.5 Překážky na úrovni pochvy a děložního krčku 164
5.6 Tuboperitoneální faktor neplodnosti 164
5.7 Faktory ovlivňující implantaci embrya 164
5.8 Příčiny opakovaného potrácení 165
5.9 Vliv věku, zdravotního stavu a návykových látek na plodnost 167

6 Poruchy plodnosti u mužů 178
6.1 Genetické příčiny poruch mužské plodnosti 179
6.2 Poruchy plodnosti způsobené zdravotním stavem a vnějšími příčinami 187
6.3 Histologické projevy poruch spermatogeneze 198
6.4 Poruchy erekce a ejakulace 198

7 Vliv kvality gamet na výsledek léčby asistovanou reprodukcí 205
7.1 Spermie 205
7.2 Oocyt 206

8 Genetické vyšetření u poruch plodnosti 218
8.1 Indikace ke genetickému vyšetření 219
8.2 Genetické poradenství 219
8.3 Genetické vyšetření 220
8.4 Cytogenetické vyšetření 222
8.5 Molekulárněgenetické vyšetření jednotlivých genů 229
8.6 Rozšířený screening přenašečství 236
8.7 Metodika NGS (panely, WES, WGS) 239
8.8 Imunogenetické vyšetření 239

9 Gynekologické vyšetření u poruch plodnosti 243
9.1 Anamnéza 243
9.2 Vyšetření 245
9.3 Vyšetření při opakovaném potrácení 259

10 Role imunity v reprodukci 263
10.1 Ovaria, oocyty a imunitní systém 263
10.2 Imunita ženy a ejakulát 266
10.3 Fetomaternální rozhraní 270
10.4 Imunopatologické choroby, poruchy plodnosti a těhotenství 282

11 Indikace a využití metod asistované reprodukce ... 291
11.1 Indikace k jednotlivým metodám ... 292

12 Metody asistované reprodukce ... 303
12.1 Metody a techniky asistované reprodukce ... 303
12.2 Kvalita a bezpečnost metod asistované reprodukce ... 304

13 Operační léčba ženské sterility ... 307
13.1 Děložní patologie ... 307
13.2 Tubární faktor ... 315
13.3 Ovariální faktor ... 317
13.4 Endometrióza ... 318

14 Ovariální stimulace ... 334
14.1 Přirozený ovariální cyklus a jeho klíčové body z hlediska vývoje folikulů a zrání oocytů ... 334
14.2 Stimulovaný ovariální cyklus ... 337
14.3 Vlastní ovariální stimulace ... 340
14.4 Ovariální stimulace v různých klinických situacích ... 368

15 Ovariální punkce ... 383
15.1 Historie ... 383
15.2 Bezpečnostní opatření před odběrem oocytů ... 386
15.3 Odběr oocytů ... 386
15.4 Pooperační sledování pacientky ... 388
15.5 Komplikace ... 388

16 Laboratorní vyšetření ejakulátu ... 392
16.1 Získání a příprava ejakulátu pro vyšetření ... 392
16.2 Základní analýza ejakulátu ... 394
16.3 Rozšiřující analýza ejakulátu ... 400

17 Léčba mužské neplodnosti ... 409
17.1 Andrologické vyšetření u poruch mužské plodnosti ... 409
17.2 Konzervativní léčba mužské neplodnosti ... 411
17.3 Operační léčba mužské neplodnosti ... 420

18 Techniky přípravy spermií pro oplození ... 431
18.1 Cíle separačních metod ... 431
18.2 Základní pravidla pro manipulaci se vzorkem při zpracování ... 432
18.3 Klasické metody přípravy spermií ... 432
18.4 Příprava kryokonzervovaného vzorku spermií ... 437

18.5 Pokročilé metody selekce spermií 437
18.6 Laboratorní zpracování chirurgicky získaných spermií 443
18.7 Speciální indikace a personalizovaná příprava spermií 444

19 Techniky oplození *in vitro* a jejich indikace 453
19.1 Konvenční metoda – oplození bez mikromanipulace 453
19.2 Intracytoplazmatická injekce spermií 455
19.3 Fyziologická intracytoplazmatická injekce spermie 462
19.4 Intracytoplazmatická injekce morfologicky selektované spermie 462
19.5 Piezo-ICSI 464
19.6 Umělá aktivace oocytu 464
19.7 Záchranná ICSI 465
19.8 Dozrání nezralého oocytu 465
19.9 Hodnocení výsledku fertilizace 466
19.10 Rizika oplození *in vitro* 466

20 Metody kultivace *in vitro* 469
20.1 Provedení kultivací *in vitro* 469
20.2 Kultivační média 472
20.3 Kultivační misky 478
20.4 Podmínky kultivace 479
20.5 Kultivační systémy 483

21 Výběr kvalitního embrya 491
21.1 Hodnocení morfologie a morfokinetiky 491
21.2 Použití umělé inteligence k hodnocení embryí 499
21.3 Vyšetření metabolomu a sekretomu 501
21.4 Pokusy o odhad přítomnosti aneuploidií jinými metodami než genetickými 502

22 Moderní metody prekoncepčního genetického testování 505
22.1 Úvod do prekoncepčního genetického testování 505
22.2 Indikace a cílové skupiny 506
22.3 Přínos pro prevenci dědičných onemocnění a optimalizaci léčby 506
22.4 Prekoncepční cytogenetické vyšetření a jeho klinický význam 507
22.5 Prekoncepční molekulárněgenetické vyšetření 512
22.6 Vyšetření přenašečství monogenních onemocnění 520
22.7 Vyšetření exomu v rámci prekoncepčního testování 522

23 Preimplantační genetické testování 525
23.1 Biologický materiál a techniky biopsie 526
23.2 Celogenomová amplifikace 528
23.3 Analytické přístupy podle typu preimplantačního genetického testování 530

23.4 Preimplantační genetické testování monogenních onemocnění 538
23.5 Preimplantační genetické testování strukturních přestaveb 541

24 Indikace a interpretace preimplantačního genetického testování 544
24.1 Výběr metody biopsie 544
24.2 Preimplantační genetické testování aneuploidií 547
24.3 Preimplantační genetické testování monogenních onemocnění 553
24.4 Preimplantační genetické testování strukturních chromozomových vad 556
24.5 Sledování dětí narozených po PGT 557

25 Metody kryokonzervace gamet a embryí, jejich význam a úspěšnost 566
25.1 Principy kryobiologie 566
25.2 Metody kryokonzervace 568
25.3 Specifika kryokonzervace gamet a embryí 574
25.4 Klinické výsledky a úspěšnost 578
25.5 Nová generace vitrifikačních metod 579

26 Transfer embrya a faktory ovlivňující jeho úspěšnost 583
26.1 Poučení pacientky a vyšetření před transferem 583
26.2 Receptivita endometria a implantační okno 584
26.3 Příprava endometria 586
26.4 Výběr embrya podle kvality a počet transferovaných embryí 590
26.5 Speciální transferová média 591
26.6 Transferová souprava 591
26.7 Technika transferu 592
26.8 Komplikace transferu a příčiny selhání transferu embrya 595
26.9 Těhotenství po transferu embrya a jeho podpora 596

27 Indikátory kvality v embryologické laboratoři 600
27.1 Systémy řízení kvality 600
27.2 Indikátory kvality jako nástroj interní kontroly 601
27.3 Stanovení indikátorů kvality laboratoře na základě mezinárodních konsenzů 601
27.4 Laboratorní procesy a sledování kvality pomocí IK 602
27.5 Použití KPI a interpretace výsledků 607
27.6 Real-time monitorování kultivačních podmínek a adaptivní kontrola prostředí 608

28 Imunomodulační terapie v reprodukční medicíně 610
28.1 Kortikosteroidy 610
28.2 Polyspecifické imunoglobuliny 614
28.3 Intralipidy 617
28.4 Inhibitory fosfodiesterázy 619

28.5 Takrolimus ... 620
28.6 Hydroxychlorochin ... 622
28.7 Růstový faktor granulocytů ... 623
28.8 Ostatní léčiva s imunomodulačním účinkem ... 625

29 Těhotenství po asistované reprodukci ... 629
29.1 Management rizik ... 629
29.2 Hypertenzní onemocnění ... 629
29.3 Gestační diabetes mellitus ... 630
29.4 Poruchy placentace ... 631
29.5 Císařský řez a způsob porodu ... 631
29.6 Fetální a neonatální rizika ... 632
29.7 Dlouhodobé výsledky dětí ... 633
29.8 Specifické aspekty těhotenství po asistované reprodukci ... 634
29.9 Psychologické aspekty a poradenství pacientek ... 636
29.10 Preventivní přístupy ... 636
29.11 Praktické kroky pro vedení těhotenství po IVF ... 637
29.12 Vedení porodu u těhotenství po IVF ... 639

30 Postupy při řešení komplikací asistované reprodukce ... 642
30.1 Komplikace hormonální stimulace ovarií ... 642
30.2 Komplikace odběru oocytů ... 648
30.3 Komplikace těhotenství ... 652

31 Onkofertilita ... 658
31.1 Genetické aspekty onkofertility – onkogenetika ... 658
31.2 Obecné negativní účinky onkologické léčby ... 660
31.3 Uchování plodnosti u onkologických pacientů ... 663
31.4 Konzultace u onkologických pacientů ... 669

32 Psychologické aspekty reprodukční medicíny ... 673
32.1 Psychosomatický přístup v etiologii a léčbě neplodnosti ... 674
32.2 Psychologické aspekty neplodnosti: komplexní pohled na problematiku ... 676
32.3 Specifické psychicky náročné situace v asistované reprodukci ... 680

33 Etické aspekty reprodukční medicíny ... 690
33.1 Právo na „dítě“ ... 690
33.2 Rodičovská touha ... 691
33.3 Neplodnost jako zdravotní, psychická a sociální výzva ... 691
33.4 Embryo jako symbol naděje ... 692
33.5 Kdy je opravdu konec? Jak se smířit se životem bez dětí? ... 693
33.6 Etické aspekty marketingu v asistované reprodukci ... 693
33.7 Když média tvoří iluzi úspěchu ... 694

33.8 *In vitro* fertilizace jako standardní součást reprodukce 21. století 695
33.9 Věk 695
33.10 Social freezing 696
33.11 Single matka z vlastní volby 697
33.12 Stejnopohlavní páry 697
33.13 Náhradní mateřství 698
33.14 Výběr pohlaví 699
33.15 Etická dilemata spojená s nevyužitými embryi 700

34 Právní aspekty reprodukční medicíny 704
34.1 Základní přehled právních předpisů 704
34.2 Asistovaná reprodukce 705
34.3 Úhrada asistované reprodukce ze systému zdravotního pojištění 716

Zkratky 719
Souhrn 732
Summary 733
Rejstřík 734

Editorial

V roce 2018 vyšlo pod editorstvím Jitky Řezáčové první vydání knihy Reprodukční medicína. Rozvoj tohoto oboru je zejména díky pokroku biotechnologií velmi dynamický a zvláště poznatky z reprodukční genetiky a imunologie si vyžádaly jeho inovaci. Těší nás, že naše kniha může současné vývojové trendy reflektovat a být užitečným zdrojem informací jak pro gynekology, reproduktology, klinické i molekulární genetiky, embryology, tak i další odborníky věnující se reprodukční medicíně a jejím hraničním oborům.

Na vzniku knihy se podílel zčásti autorský kolektiv prvního vydání, z větší části noví spoluautoři z řad gynekologů a reprodukčních specialistů, fyziologů, urologů, klinických embryologů, genetiků, imunologů, psychologů, etiků a právníků. Jejich kapitoly přinášejí pohledy na problematiku reprodukční medicíny ze strany jejich specializací a naším cílem bylo tyto pohledy účelně protnout natolik, aby reprezentovaly celý obor v jeho moderním a komplexním pojetí.

Rádi bychom zdůraznili, že asi polovina spoluautorů jsou absolventi Univerzity Karlovy a druhá polovina absolventi Masarykovy univerzity, přičemž značná část z nich získala následné vzdělání v Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví. Téměř všichni se jako zaměstnanci nebo externě podílejí na výuce v těchto institucích, a proto bychom oběma univerzitám i institutu rádi poděkovali a věnovali tuto knihu jejich studentům i vyučujícím.

Dále bychom knihu rádi věnovali památce našich drahých kolegů, kteří se významně podíleli na rozvoji české reprodukční medicíny a vydání této knihy se bohužel již nedočkali. Jde o prim. MUDr. Jana Veselého, CSc. (†2024), jednoho z prvních reprodukčních specialistů v České republice, zakladatele a dlouholetého primáře kliniky REPROMEDA, a o klinickou embryoložku Ing. Lenku Ježovou (†2025).

Děkujeme recenzentům za jejich práci, cenné připomínky a kladné hodnocení knihy.

Čtenářům a studentům přejeme, aby kniha jejich očekávání nezklamala, a budeme vděčni za zpětnou vazbu, podněty a připomínky, které případně rádi zohledníme při dalším vydání.

Kateřina Veselá a Pavel Trávník



Spojujeme vědu s laboratoří

Za každým úspěšným příběhem stojí neviditelná jistota špičkové technologie

- Komplexní přístrojové vybavení IVF laboratoře
- Špičkový spotřební materiál
- Odborný servis a poradenství

www.invido.cz

1 Hormony zúčastněné v reprodukci a centrální regulace reprodukčních funkcí

Pavel Trávník

Na procesech spojených s reprodukcí se u obou pohlaví podílejí desítky hormonů a látek se signálními účinky. Reprodukční funkce jsou ovládány komplexním systémem záporných i kladných zpětných vazeb, zahrnujícím vyšší nervová centra včetně limbického systému, hypotalamus, adenohypofýzu a pohlavní žlázy. Reprodukční neuroendokrinní systém integruje zpětnovazebné signály a umožňuje udržet funkci gonád v mezích potřebných pro jejich správnou funkci. Zpětnovazebné signály z gonád, vyjádřené koncentrací produkovaných hormonů, předávají informaci o stavu gonád hypotalamo-hypofyzárnímu systému a ten prostřednictvím gonadoliberinu zase řídí funkci gonád.

1.1 Hormony a transmitery

Regulace reprodukčních funkcí se účastní řada hormonů a dalších endokrinně nebo parakrinně působících látek a neurotransmiterů, které působí ve vzájemné souhře a složitém systému zpětných vazeb.

1.1.1 Kisspeptin

Jde o skupinu peptidů, kódovaných genem *KISS1*. Aktivují receptor GPR54 (KISS1R). Buňky produkující kisspeptiny jsou lokalizovány v hypotalamu a mají zakončení na buňkách produkujících gonadoliberin. Mimo hypotalamus byla produkce kisspeptinu i jeho receptoru zjištěna také v oblastech centrálního nervového systému (CNS) ovládajících emoce včetně sexuálního chování, strach, anxietu, náladu a také v oblastech souvisících s čichem. Kisspeptin se vyskytuje také v placentě, a to v syncytiotrofoblastu, cytotrofoblastu i decidue.

Kisspeptin hraje klíčovou úlohu v regulaci reprodukční osy, startu puberty, řízení sexuálního chování a emocí. Prostřednictvím gonadoliberinu (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) řídí sekreci jak luteinizačního hormonu (LH), tak folikulostimulačního hormonu (folitropin, FSH), sekreci LH ovlivňuje více. Působí přímo na GnRH neurony a koordinuje pulsatilitu gonadoliberinu a LH.

1.1.2 Neurokinin B

Neurokinin B je kódovaný genem *TAC3*. Je společně s dynorfinem produkován v nucleus arcuatus v hypotalamu. Je součástí systému KNDy, který se podílí na regulaci produkce gonadoliberinu. Hlavním receptorem neurokininu B je neurokinin 3 receptor (NK3R). Neurokinin má schopnost se vázat i na ostatní neurokininové receptory. Receptory jsou v mozku, míše, děloze, placentě a v dalších orgánech. Často jsou lokalizovány společně s receptory pro pohlavní hormony.

1.1.3 Leptin

Leptin je protein kódovaný genem *LEP*, jeho funkčním receptorem je Ob-Rb. Tento hormon je produkován v adipocytech (tukových buňkách) a dalších buňkách (oocyt, placenta, granulózové buňky). Receptory pro leptin jsou přítomny v nucleus premamillaris, který má spojení jak s gonadoliberinovými, tak s kisspeptinovými neurony. Úloha leptinu v reprodukci je významná. Pacienti s chybějícím leptinem nebo jeho nefunkčním receptorem nedosáhnou puberty a mají nízké koncentrace FSH a LH. Leptin potencuje sekreci gonadotropinů působením na hypotalamus, kde reguluje aktivitu gonadoliberinových neuronů a zároveň působí přímo na gonadotropy produkující LH a FSH. Během střední až pozdní folikulární fáze byla u žen pozorována synchronie mezi rytmicitou LH, estradiolu a leptinu.

1.1.4 Phoenixin

Prohormon neuropeptidu phoenixinu (PNX), protein SMIM20, je kódován genem *SMIM20*. Štěpením a amidací prohormonu vznikají izoformy, peptidy o 14 a 20 aminokyselinách, PNX-14 a PNX-20. Biologické funkce PNX jsou zprostředkovány aktivací receptoru GPR173. Phoenixin hraje důležitou roli v CNS a ženském reprodukčním systému, kde zesiluje sekreci LH, stimuluje zrání oocytů a zvyšuje počet ovulovaných oocytů. Phoenixin stimuluje expresi genů *GNRH* a *KISS1* v hypotalamických neuronech a je pozitivním regulátorem osy hypotalamus-hypofýza-gonády (HHG). Na úrovni hypofýzy PNX potencuje aktivitu GnRH a stimuluje sekreci luteinizačního hormonu.

Phoenixin má také anxiolytické, protizánětlivé a protektivní účinky. Dále se podílí na chování, příjmu potravy, smyslovém vnímání, paměti a energetickém metabolismu. Mimo CNS má PNX vliv na srdce, ovaria, tukovou tkáň a pankreatické ostrůvky.

1.1.5 Rezistin

Rezistin je polypeptid, který je kódován genem *RETN*. Je to hormon tukové tkáně, patří tedy mezi tzv. adipokiny. Je vytvářen v adipocytech, v kosterním svalstvu

a v imunokompetentních buňkách. Rezistin se zapojuje do hypotalamické regulace příjmu potravy, snižuje příjem potravy, reguluje citlivost na inzulin, působí jako prozánětlivý cytokin. Podílí na vzniku inzulinové rezistence se vztahem k funkci pohlavních žláz.

1.1.6 Gonadoliberin

Gonadoliberin vzniká v neuronech nucleus arcuatus. Jeho prekurzor je kódován genem *GNRH1* a gonadoliberin z něj vzniká štěpením molekuly. Receptorem gonadoliberinu je GnRHR (LHRHR). Je exprimován v adenohypofýze v gonadotropech, dále v lymfocytech, mléčné žláze, ovariu a prostatě. Gonadoliberin je axonálně transportován do kapilár portálního systému ve stopce hypofýzy. Sekrece do krve probíhá v krátkých pulsech s odstupem desítek minut a GnRH je řádově během minut odbouráván.

Sekreci gonadoliberinu ovlivňuje řada látek produkovaných v různých strukturách centrálního nervového systému, důležitý je dopaminergní systém. Klíčovým faktorem řízení sekrece GnRH je neuropeptid kisspeptin.

1.1.7 Gonadostatin

Homology gonadostatinu (gonadotropin-inhibiting hormone, GnIH) jsou u člověka neuropeptid SF (NPSF, RFRP-1) a neuropeptid VF (NPVF, RFRP-3). Vznikají štěpením propeptidu kódovaného genem *NPVF*. Syntéza je lokalizována do dorzomediálního hypotalamu. Receptorem je NPFFR1 (synonymum GPR147).

U člověka byl prokázán tlumivý účinek těchto neuropeptidů na sekreci LH. Dalšími potenciálními účinky jsou inhibice sekrece FSH, potlačení reprodukce a reprodukčního chování, inhibice vývoje gonád, regulace steroidogeneze a gametogeneze, ovlivnění hypotalamo-hypofyzárně-gonadální i hypotalamo-hypofyzárně-tyreoidní osy a zprostředkování stresem indukované reprodukční dysfunkce. Kromě centrálního účinku se předpokládá účast těchto neuropeptidů v autokrinní a parakrinní regulaci ve varleti a ovariu.

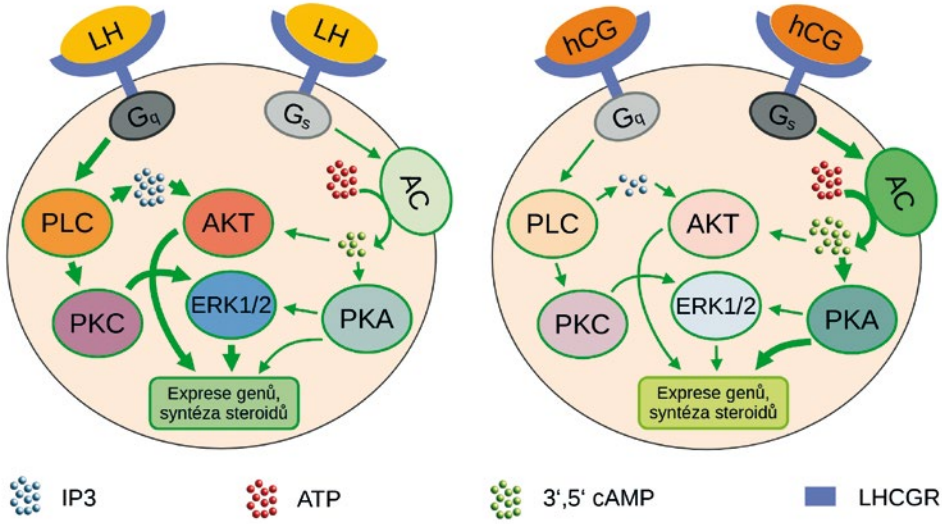
1.1.8 Oxytocin

Oxytocin je neurohormon, nonapeptid, tvořený jedním peptidickým řetězcem. Vzniká odštěpením z peptidického prekurzoru kódovaného genem *OXT*. Je produkován v nucleus supraopticus a paraventricularis, na periferii ve varlatech. Axony produkujících neuronů je transportován do neurohypofýzy a tam předáván do krevních kapilár. Má jeden typ receptoru (OXTR), který je distribuován v mozku a reprodukčních tkáních.

1.1.9 Luteinizační hormon

Luteinizační hormon (lutropin) je heterodimerní glykoprotein, přičemž míra glykosylace ovlivňuje jeho biologický poločas eliminace. Je tvořen podjednotkami alfa a beta. Alfa-podjednotka je společná pro FSH, LH, tyreostimulační hormon (TSH) a lidský choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin, hCG) a je kódována genem *CGA*. Beta-podjednotka LH je specifická a je kódována genem *LHB*. Luteinizační hormon je produkován v bazofilních gonadotropních buňkách adenohypofýzy a secernován v pulzech.

Jeho receptorem je luteinizační hormon / choriogonadotropinový receptor (LGCGR, LHR, LCGR). Jeho agonisty jsou LH a hCG, jejichž účinek ale není zcela shodný (obr. 1.1). Tento receptor je exprimován v granulózových i thekálních buňkách ovariálních folikulů, luteálních buňkách i buňkách intersticiálních. Ve varleti je přítomen v Leydigových buňkách. Nachází se i mimo pohlavní žlázy, v děloze, semenných váč-



Obr. 1.1 Rozdíly v účinku luteinizačního hormonu a choriového gonadotropinu

A – Vazba luteinizačního hormonu na receptor aktivuje přednostně protein Gq, ten zvyšuje aktivitu fosfolipázy C, což vede ke zvýšení koncentrace inositoltrifosfátu a to následně působí na proteinkinázu B (AKT) a proteinkinázu ERK1/2; B – Vazba choriového gonadotropinu na receptor aktivuje přednostně protein Gs a následně aktivuje adenylátcyklázu, což vede k větší akumulaci cyklického adenosinmonofosfátu, který dále aktivuje proteinkinázu A.

AC – adenylátcykláza, adenylate cyclase; 3',5'-cAMP – cyklický adenosinmonofosfát, cyclic adenosine monophosphate; AKT – proteinkináza B; ATP – adenosintrifosfát, adenosine triphosphate; ERK1/2 – proteinkináza ERK1/2, extracellular signal-regulated kinase 1/2; Gs/Gq – G proteiny navazující na receptor, G proteins coupled to receptor; hCG – lidský choriový gonadotropin, human chorionic gonadotropin; IP3 – inositol-1,3,5-trifosfát, inositol-1,3,5-trisphosphate; LH – luteinizační hormon; LHCGR – společný receptor LH a hCG, luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor; PKA – proteinkináza A; PKC – proteinkináza C; PLC – fosfolipáza C, phospholipase C

(upraveno podle Choi J, Smitz J. Mol Cell Endocrinol 2014;383:203–213)

cích, prostatě, kůži, v mléčné žláze, nadledvinách, ve štítné žláze, v sítnici a neuroendokrinních buňkách.

Luteinizační hormon působí na thekální buňky, ve kterých stimuluje tvorbu androgenů, které jsou substrátem pro produkci estrogenů. V granulózových buňkách stimuluje sekreci progesteronu, ve varleti sekreci androgenů.

Sekrece luteinizačního hormonu je řízena gonadoliberinem. Inhibin, aktivin a pohlavní hormony na ni nemají vliv.

1.1.10 Lidský choriový gonadotropin

Lidský choriový gonadotropin je heterodimerní glykoprotein. Je tvořen podjednotkami alfa a beta. Alfa-podjednotka je společná pro FSH, LH, TSH a hCG (viz luteinizační hormon), beta-podjednotka je specifická, je zčásti podobná beta-podjednotce luteinizačního hormonu a je kódována šesticí nealelických genů – *CGB1, CGB2, CGB3, CGB5, CGB7* a *CGB8*. Lidský choriový gonadotropin je produkován v cytotrofoblastu i syncytiotrofoblastu, které se liší mírou glykosylace produkované beta-podjednotky.

Jeho receptor je shodný s receptorem luteinizačního hormonu.

Účinek hCG v cílových tkáních se od účinku LH v některých parametrech liší (viz obr. 1.1). Specifický fyziologický účinek má nativní hCG, hyperglykosylovaný hCG (hyp-hCG) a beta-podjednotka hyperglykosylovaného hCG.

Na počátku gravidity hCG kromě podpory funkce corpus luteum zprostředkovává proliferaci syncytiotrofoblastu, množení a diferenciaci buněk endometria, lokální supresi mateřského imunitního systému a koordinaci mezi embryem a endometriem. Na rozdíl od luteinizačního hormonu má tendenci podporovat rozvoj hyperstimulačního syndromu.

1.1.11 Folikulostimulační hormon

Folikulostimulační hormon (folitropin) je heterodimerní glykoprotein, přičemž míra glykosylace ovlivňuje jeho biologický poločas eliminace i účinek. Je tvořen podjednotkami alfa a beta. Alfa-podjednotka je společná pro FSH, LH, TSH a hCG (viz luteinizační hormon), beta-podjednotka je specifická, kódovaná genem *FSHB*. Folikulostimulační hormon je produkován v bazofilních gonadotropních buňkách adenohypofýzy a secernován v pulzech.

Mírou glykosylace i účinkem se liší FSH produkovaný ve fertilním věku (FSH21/18) a FSH menopauzální (FSH24).

Jeho receptor (FSHR) je exprimován ve folikulárních (granulózových) buňkách v ovariu, ve varleti v Sertoliho buňkách a v sekreční fázi v endometriu.

U žen FSH stimuluje růst a vývoj sekundárních a terciárních folikulů. V granulózových buňkách stimuluje syntézu estradiolu a inhibinu B. U mužů podporuje vývoj

spermií prostřednictvím Sertoliho buněk, zároveň stimuluje sekreci androgeny vázajícího proteinu (ABPS) a inhibinu B.

1.1.12 Prolaktin

Prolaktin je polypeptid, kódovaný genem *PRL*. Je to hormon adenohypofýzy, kde jej produkují laktotropy, je ale produkován v řadě dalších orgánů, například v ovariu, mléčné žláze, mozku a decidui.

Prolaktinový receptor (PRLR) je exprimován v mléčné žláze, varleti, endometriu, tukové tkáni, Langerhansových ostrůvcích a imunitním systému. Je přítomen i v preimplantačních embryích. Jeho agonisty jsou i růstový hormon (growth hormone, GH) a placentární laktogen (human placental lactogen, hPL).

Sekreci prolaktinu inhibuje dopamin a stimuluje ji tyreoliberin (thyrotropin-releasing hormone, TRH), serotonin a melatonin. Prolaktin ovlivňuje sekreci kisspeptinu. Sekrece prolaktinu je vysoká v průběhu spánku. Zvýšení sekrece může být vyvoláno stresem, hladověním, stimulací prsních bradavek, pohlavním stykem, těhotenstvím a některými farmaky. Prolaktin se podílí na vývoji mléčné žlázy a produkci mléka, působí na frekvenci pulzů gonadoliberinu a gonadotropinů. Hyperprolaktinemie může zastavit ovulaci, ovlivnit menstruaci a vyvolat galaktoreu.

1.1.13 Antimülleriánský hormon

Antimülleriánský hormon (AMH) je dimerický glykoprotein. Jeho preprotein je kódován genem *AMH,* z nějž jsou odštěpeny dvě podjednotky, které se spojí a zformují funkční molekulu. Antimülleriánský hormon je produkován v ovariu v granulózových buňkách preantrálních a malých antrálních folikulů do velikosti 8 mm. Primordiální folikuly ani folikuly větší než 10 mm AMH neprodukují. Antimülleriánský hormon je také syntetizován v Sertoliho buňkách varlete už v prenatálním období.

Receptorem je AMHR II. typu kódovaný genem *AMHR2*. Tento membránový receptor musí spolupracovat s druhým membránovým receptorem typu I (kinázou). Receptor II. typu byl prokázán v mezenchymu Müllerova vývodu, v negravidní i gravidní děloze, v Sertoliho buňkách varlete a granulózových buňkách ovariálních folikulů.

Antimülleriánský hormon reguluje nábor primordiálních folikulů a jejich vývoj do vyšších stadií. Podílí se také na regulaci tvorby estradiolu v granulózových buňkách. Vyšší koncentrace AMH tlumí aktivitu aromatázy, a tedy i produkci estradiolu. Sérové koncentrace AMH dobře korelují s celkovou ovariální rezervou. V průběhu embryonálního vývoje ovlivňuje diferenciaci pohlavního ústrojí, potlačí vývoj Müllerova vývodu a orgánů z něj vznikajících, tedy vejcovodů a dělohy.

Snížení koncentrace AMH může nastat při dlouhodobé blokádě ovarií gonadoliberinovými analogy nebo blokádě ovulace hormonální antikoncepcí, kdy je potlačen vývoj malých antrálních folikulů.

1.1.14 Inhibin

Inhibin je glykoprotein, molekula inhibinu je složena z alfa-podjednotky (kódovaná genem *INHA)* a beta-podjednotky navzájem vázaných disulfidickým můstkem. Beta-podjednotka může být typu betaA (kódovaná genem *INHBA)* nebo betaB (kódovaná genem *INHBB)*. Existují dvě izoformy – inhibin A (alfa/betaA) a inhibin B (alfa/betaB).

Inhibin je produkován u žen v hypofýze, v buňkách granulózy v ovariích, v placentě a corpus luteum. Nejvyšší koncentrace ve folikulární tekutině dosahuje před ovulací. U mužů je secernován v Sertoliho buňkách ve varleti. Uplatňuje se zpětnou vazbou na hypofýzu, kde tlumí produkci FSH, snižuje také syntézu androgenů. Společně s aktivinem a folistatinem působí především na úrovni lokální. Mimo pohlavní ústrojí je exprimován v mozku, nadledvinách a kostní dřeni.

1.1.15 Aktiviny

Aktivin A je složený ze dvou podjednotek betaA (kódovaná genem *INHBA)*, aktivin B ze dvou podjednotek betaB (kódovaná genem *INHBB)* a aktivin AB z podjednotek betaA a betaB. Aktiviny patří do skupiny cytokinů transformujících růstových faktorů beta. (transforming growth factor beta, TGF-β). Nejdříve byla prokázána jejich schopnost uvolnit FSH z adenohypofýzy. Postupně bylo zjištěno, že mají řadu dalších důležitých biologických funkcí.

Bioaktivita aktivinů je regulována dvěma inhibitory – inhibinem a folistatinem. V ovariu aktivin A podporuje maturaci oocytu a ovlivňuje steroidogenezi v granulózových buňkách. Je důležitý také pro decidualizaci endometria, vývoj těhotenství a obnovu endometria po menstruaci. Je exprimován v gonádách, mozku, nadledvinách, kostní dřeni a placentě.

1.1.16 Folistatin

Folistatin je glykoprotein, kódovaný genem *FST.* Moduluje bioaktivitu aktivinu, váže jej s vysokou afinitou. Je to intragonadální autokrinní/parakrinní regulátor diferenciace folikulárních buněk a steroidogeneze. Je exprimován v gonádách, mozku, nadledvinách, kostní dřeni a placentě, především ale v adenohypofýze.

1.1.17 Růstové faktory podobné inzulinu

Inzulinu podobný růstový faktor 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1, somatomedin C) je kódovaný genem *IGF1.*

Váže se na některý ze šesti vázajících proteinů (insulin-like growth factor binding protein, IGF-BP). Je produkován především v játrech. Jeho produkci stimuluje růstový hormon (growth hormone, GH). Jeho receptory jsou IGF-1R a inzulinový receptor.

Inzulinu podobný růstový faktor 2 (insulin-like growth factor 2, IGF-2, somatomedin A) je kódován imprintovaným genem *IGF2* s paternální expresí. Je hlavním růstovým faktorem ve fetálním období. Jeho receptory jsou agonistický IGF-1R, inzulinový receptor a dále blokující IGF-2R.

Syntéza IGF-1 a IGF-2 probíhá kromě hlavní produkce v játrech také v buňkách granulózy, receptory jsou přítomny na buňkách granulózových a thekálních. Inzulinu podobný růstový faktor 1 zesilují účinek gonadotropinů na biosyntézu steroidů.

1.1.18 Proteiny podobné epidermálnímu růstovému faktoru

K proteinům podobným epidermálnímu růstovému faktoru (epidermal growth factor, EGF) patří amphiregulin, epiregulin a betacelulin. Jsou syntetizovány jako prekurzory, které jsou vzápětí štěpeny za uvolnění aktivního růstového faktoru. Tyto růstové faktory interagují s receptory EGF rodiny. Uplatňují se v juxtakrinní, autokrinní a parakrinní signalizaci.

Amphiregulin je glykoprotein kódovaný genem *AREG*. Je produkován v řadě buněk, mimo jiné v granulózových buňkách a v blízkosti implantující se blastocysty. Váže se na receptor pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor, EGFR) a ovlivňuje zrání oocytu.

Epiregulin je kódován genem *EREG*. Je produkován v řadě buněk, mimo jiné v granulózových buňkách a v blízkosti implantující se blastocysty. Váže se na receptor EGFR a ovlivňuje zrání oocytu.

Betacelulin je kódován genem *BTC*. Betacelulin signalizuje prostřednictvím receptorů EGFR a ERBB4 (erb-b2 receptor tyrosine kinase 4). Je produkován v řadě buněk, mimo jiné v granulózových buňkách a v blízkosti implantující se blastocysty. Ovlivňuje zrání oocytu.

1.1.19 Estrogeny

Estrogeny jsou steroidní hormony s jedním aromatickým jádrem v polycyklické molekule. Nejdůležitějším estrogenem je 17β-estradiol, který vzniká aromatizací testosteronu. 17β-estradiol je syntetizován v granulózových buňkách folikulů, ve žlutém tělísku a v placentě. Estrogeny vznikají rovněž v kůře nadledvin.

Estron je slabý minoritní estrogen, který je prekurzorem i metabolitem estradiolu.

Estriol je slabý minoritní estrogen, u netěhotné ženy prakticky nedetekovatelný. Jeho koncentrace v krvi se zvyšuje v těhotenství, kdy je produkován placentou.

Receptory estrogenů jsou jaderné ERα a ERβ a membránový GPER (G protein-coupled estrogen receptor), estradiol je agonistou všech těchto receptorů, estriol je

agonistou/antagonistou ERα a ERβ a antagonistou GPER a estron je agonistou ERα a ERβ a neváže se na GPER.

Estrogeny mají komplexní účinek na celý organismus, během vývoje indukují vznik sekundárních pohlavních znaků, hrají významnou úlohu v ovariálním cyklu, v graviditě a udržují dobrý stav kostry a dalších orgánů u žen. Hrají důležitou úlohu i při spermatogenezi a funkci spermií. Řada buněk v těle má receptory pro estrogeny.

1.1.20 Gestageny

Gestageny jsou steroidní hormony, jejichž hlavním představitelem je progesteron. Progesteron je produkován zejména ve žlutém tělísku, v placentě a také v kůře nadledvin.

Jeho receptorem je jaderný PR, který má dvě izoformy. PR-B, která zprostředkuje agonistický účinek progesteronu, a PR-A, která zprostředkuje antagonistické účinky blokující PR-B. Dalším receptorem je membránový receptor mPR s řadou podtypů (alfa až epsilon).

Progesteron je zásadně důležitý pro otěhotnění a udržení těhotenství. Aplikace jeho antagonistů vede k ukončení těhotenství. Progesteron ovlivňuje také metabolismus řady tkání a funkci nervové soustavy.

1.1.21 Androgeny

Androgeny jsou mužské pohlavní hormony. Je na nich závislý vývoj mužského typu genitálu během prenatálního vývoje, růst pohlavních orgánů a vývoj sekundárních pohlavních znaků během puberty a biosyntéza estrogenů u žen. Patří k nim zejména testosteron a dihydrotestosteron, dále dehydroepiandrosteron a androstendion.

Testosteron je nejdůležitější mužský pohlavní hormon. Zajišťuje většinu fyziologických účinků androgenů. Kromě vývoje a růstu mužských pohlavních orgánů a spermatogeneze ovlivňuje stav kůže, má anabolický efekt, včetně vývoje a udržování stavu příčně pruhované kosterní svaloviny a kostí, a podporuje erytropoézu. U žen má vliv na libido a je prekurzorem pro syntézu estradiolu.

Většina testosteronu secernovaného do krve pochází u mužů z Leydigových buněk ve varlatech (60–95 %). Tato sekrece je řízena luteinizačním hormonem, zbytek je vylučován kůrou nadledvin, tuto sekreci řídí adrenokortikotropin. U žen pochází testosteron z nadledvin, pro potřebu syntézy estradiolu je tvořen thekálními buňkami.

Jeho receptorem je androgenní jaderný receptor (AR), jehož agonisty je především testosteron a dihydrotestosteron, antagonisticky mohou působit vysoké koncentrace gestagenů.

Dihydrotestosteron (DHT) má vyšší androgenní účinky než testosteron a je metabolizován z testosteronu v některých cílových tkáních (prostata, skrotum, penis, kosti).

Dehydroepiandrosteron (DHEA) je prekurzorem testosteronu, přímo účinkuje v pubertě na vývoj ochlupení u obou pohlaví. Androstendion je vylučován ve varla-

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázku z knihy Reprodukční medicína**.**
Pokud se Vám ukázka líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.