

DOPORUČENÝ POSTUP

Indikace genetických laboratorních vyšetření lidského zárodečného genomu

Indications for genetic laboratory examinations of the germline genome

Doporučený postup přijatý Společností lékařské genetiky ČLS JEP (www.slg.cz) s účinností k 1.2.2014.

Jiří Šantavý¹, David Stejskal², Jaroslav Loucký³, Ivan Šubrt⁴, Jan Všeticka⁵, Vladimír Gregor⁶, Milan Macek jr.⁷

¹Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny FN a LF UP Olomouc, ²GENNET, s.r.o., Praha 7, ³IMALAB, s.r.o., Zlín, ⁴Ústav lékařské genetiky LF UK a FN Plzeň, ⁵Genetika Ostrava s.r.o., Ostrava, ⁶Oddělení lékařské genetiky, Thomayerova nemocnice, Praha, ⁷Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha

Korespondenční adresa: prof. MUDr. Milan Macek jr., DrSc., Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 - Motol, tel.: +420 22443 3500, e-mail: milan.macek.jr@lfmotol.cuni.cz

Publikováno: 20. 2. 2014 Přijato: 11. 2. 2014 Akceptováno: 14. 2. 2014
Actual Gyn 2014, 6, 23-25 ISSN 1803-9588 © 2014, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Šantavý J, Stejskal D, Loucký J, Šubrt I, Všeticka J, Gregor V, Macek M jr. Indikace genetických laboratorních vyšetření lidského zárodečného genomu. Actual Gyn. 2014;6:23-25

Stav změn: 2. vydání

Preambule

„Obor lékařské genetiky (odb. 208) a laboratorní genetická vyšetření (odb. 816) (1) jsou v současnosti zajišťovány příslušnými pracovišti ve fakultních, krajských či regionálních nemocnicích, včetně nestátních (nad)regionálních genetických center a genetických ambulancí (2). Tato pracoviště spolupracují při péči o pacienta s registrovanými lékaři dalších odborností ze spádových regionů. Jejich lékaři se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika (odb. 208) indikují po provedení genetické konzultace (tj. *za osobní přítomnosti pacienta a/nebo jeho rodiny*) odpovídající genetická laboratorní vyšetření v souladu s domácími a mezinárodními odbornými doporučeními“. Tato péče *pak není zahrnuta do indukované péče doporučujících lékařů jiných odborností*. Jsou-li však některá genetická vyšetření indikována přímo lékaři s jinou odborností ke genetickému laboratornímu vyšetření v rámci odbornosti 816, *měla by být zařazena do jejich „vyžádané péče“ z hlediska postupů úhrad v rámci veřejného zdravotního pojištění* (viz dále rozdělení z hlediska závažnosti dědičných změn a/nebo transgeneračních dopadů genetického vyšetření (3)).

Záměrem tohoto Doporučeného postupu je tedy *regulovat „genetický (pseudo)screening/genetická vyšetření“* (vyjma institucionalizovaného screeningu novorozeneckého (4) dle Věstníku MZČR 6/2009), a podpořit tak řádnou, medicínsky podloženou, genetickou laboratorní diagnostiku v rámci odb. 816 s relevantními a pozitivními dopady pro pacienta (a jeho rodinu), včetně úspor veřejného zdravotního pojištění. Hlavním cílem tohoto *Doporučení je tedy omezení odborně nepodložených indikací ke genetickému laboratornímu vyšetření zárodečného genomu*, která probíhají mimo odb. 208 a mají závažné transgenerační dopady (viz dále).

Přestože výsledky genetických laboratorních vyšetření nemají zvláštní status (problematika tzv. „**genetic exceptionalism**“ (5)), tj. nad rámec ostatních laboratorních vyšetření, na která se vztahují ustanovení Zákona 372/2011 Sb. a 373/2011 Sb., je nezbytné zabránit jejich zneužití a zajistit jejich řádnou interpretaci na základě adekvátních klinických dat, která jsou součástí indikace ke genetickému laboratornímu vyšetření. Z tohoto důvodu **nemohou v tomto případě platit obecně uznávaná pravidla laboratorního komplementu** a laboratoře odb. 816 *proto mohou, po řádné konzultaci s lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika, vyšetření odmítnout*.

nout do doby, než bude poskytnuto řádné medicínské zdůvodnění požadovaného genetického laboratorního vyšetření ze strany indikujícího lékaře. V tomto ohledu výbor SLG doporučuje se řídit principy stanovenými pro jednotlivá geneticky podmíněná (vzácná) onemocnění v rámci tzv. **Clinical Utility Gene Cards** (6).

Společná ustanovení

1) **Genetické vyšetření** zahrnuje a) klinické vyšetření (provedené lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru lékařské genetiky odb. 208) a b) laboratorní genetické vyšetření „zárodečného genomu“ (odb. 816) provedené v akreditovaných laboratořích, jejichž odborná způsobilost byla posouzena dle normy ISO 15189 v souladu se Zákonem 373/2011 Sb. – odst. 2 § 28.

2) **Lidský zárodečný genom** (anglicky „germline genome“) je definován jako genom jedince tak, jak byl zděděn od rodičů a jehož část bude, po jeho případné modifikaci novými alteracemi DNA od populační normy (tj. „mutacemi“) prostřednictvím zárodečné buněčné linie, dále předána potomstvu. Jedná se tedy o genom buněčné linie příslušníků více generací na ose zygota → somatické buňky organismu (viz např. odběr krevních leukocytů pro genetická laboratorní vyšetření) → gamety, tj. buňky s diploidní i haploidní výbavou. *Možnost vyšetření zárodečného genomu není tedy omezena pouze na vyšetření samotných zárodečných buněk.* Právě tato skutečnost a význam transgeneračního přenosu případných změn v zárodečném genomu je důvodem vysoké *analytické a interpretační náročnosti genetických vyšetření ve smyslu § 28 odst. 1 Zákona 373/2011 Sb.* Z tohoto důvodu by měla být *specializovaná genetická vyšetření primárně indikována lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika (odb. 208).*

3) Níže uvádíme pro upřesnění výkladu Zákona 373/2011 Sb. § 28-29 specifické situace z hlediska závažnosti dědičných změn, vývojového období vyšetřovaného jedince a/nebo transgeneračních dopadů genetického vyšetření:

a) Dle Zákona 373/2011 Sb. § 29 odst. 3 – „Genetické laboratorní vyšetření lidského **embrya nebo plodu**, včetně stanovení jeho pohlaví, nesmí být prováděno z jiných důvodů než pro účely podle § 28 odst. 3 písm. a) bodů 1 až 3 a bodu 6. Laboratorní genetické vyšetření u lidského embrya nebo plodu může být provedeno za předpokladu, že lékař se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika provede genetické poradenství u matky, které je po ukončení laboratorního genetického vyšetření u lidského embrya nebo plodu následováno genetickým poradenstvím k řádné interpretaci výsledků. Laboratorní genetické vyšetření u lidského embrya nebo plodu se provede pouze po podání informace a s písemným souhlasem matky (§ 28 odst. 4).“

b) V případě vyšetření závažných tzv. **vysoce penetrantních alterací DNA („mutací“) či genů** nebo tam, kde lze na základě *osobní a rodinné anamnézy očekávat závažné transgenerační dopady* (např.

u monogenních /„vzácných“/ onemocnění a geneticky podmíněných syndromů, hereditárních nádorových syndromů) se genetická konzultace provádí pouze za přítomnosti pacienta (a geneticky příbuzných osob s genetickým rizikem) a/nebo jeho zákonných zástupců, *a to před indikací genetického laboratorního vyšetření.* Z tohoto důvodu doporučujeme zdravotním pojišťovně vytvoření „signálního kódu“ vykázaného při osobní přítomnosti pacienta při genetické konzultaci v tomto kontextu. Jsou-li tato genetická vyšetření indikována přímo lékaři jiné specializace, jsou zařazena do jejich vyžádané péče, i když po nich eventuálně „sekundárně“ následuje genetické poradenství provedené lékařem se specializovanou způsobilostí v lékařské genetice s ohledem na výsledky genetického laboratorního vyšetření a ustanovení odst. 6 § 28 Zákona 373/2011 Sb.

c) V *případě tzv. nízkopenetrantních alterací DNA či genů*, které *nemají* závažné transgenerační dopady (např. v oblasti farmakogenetiky, vyšetření somatických mutací v onkologii/hematologii, vyšetření trombofilních mutací, při HLA typizaci apod.) mohou v souladu s „OECD Guidelines for Quality Assurance in Genetic testing“ genetické laboratorní vyšetření indikovat lékaři jiných odborností na základě předchozího klinického vyšetření pacienta a v souladu s domácími a mezinárodními odbornými doporučeními podle principů „medicíny založené na důkazech“. Takto indikovaná vyšetření jsou rovněž regulována Zákonem 373/2011 Sb., ale v tomto případě genetická konzultace *může následovat až po vyšetření, pokud z něj vyplývá, dle odst. 6 § 28 „...diagnostický závěr, podle něhož lze předpokládat dopad na zdraví pacienta, včetně budoucích generací, nebo na zdraví geneticky příbuzných osob, doporučí poskytovatel zdravotní péče pacientovi a dotčené geneticky příbuzné osobě poskytnutí genetického poradenství lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika...“ Nicméně, takto indikované vyšetření by mělo být zahrnuto do jejich „vyžádané péče“ z hlediska veřejného zdravotního pojištění.*

Toto doporučení odráží následující mezinárodní doporučení:

- 1) *Council of Europe* – „Recommendation CM/Rec(2010)11 of the Committee of Ministers to member states on the impact of genetics on the organisation of health care services and training of health Professional“ (7)
- 2) *Council of Europe* – „Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes (8), který doplňuje Zákon 96/2001 Sb. „Úmluvu o ochraně lidských práv v biomedicině“.
- 3) *Evropská Unie* – „25 Recommendations on Ethical, Legal and Social Implications of Genetic testing“ (9)
- 4) *OECD* – „Guidelines for Quality Assurance in Genetic Testing“ (10)

Literatura

1. <http://www.slg.cz/pracoviste/molekularni-genetika/>
2. <http://www.slg.cz/pracoviste/klinicka-genetika/>
3. Kosztolányi GY, Cassiman J-J. The medical geneticist as expert in the transgenerational and developmental aspects of diseases. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:1075–1076
4. <http://www.novorozenecky-screening.cz>
5. http://ec.europa.eu/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_en.pdf
6. http://www.nature.com/ejhg/archive/categ_gene-card_012014.html
7. <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1660977>
8. <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/203.htm>
9. http://ec.europa.eu/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_en.pdf
10. <http://www.oecd.org/science/biotech/38839788.pdf>