

Genetický screening, důležitý nástroj preventivní medicíny

Iveta Valášková

Genetický screening v prostředí primární péče je budoucností preventivní medicíny.
Genetické testování je důležitým lékařským nástrojem pro hodnocení různých dědičných onemocnění,
stavů a rakoviny.

Schopnost diagnostikovat pacienty dříve, než se objeví příznaky,
může pomoci snížit závažnost symptomů a zlepšit kvalitu života.

Genetický screening však může způsobit psychickou zátěž ze znalosti výsledků testů,
v některých případech to může vést ke zvýšení rizika vzniku onemocnění v důsledku stresu.

Je možné provést genetické testování
kdykoli v životě, dokonce i před narozením.

Genetické testování funguje na základě analýzy změn v DNA, které mají Jsou asociovány s určitými nemocemi, stavy a rakovinou.

Existuje více než 7 000 poruch, spojených s mendelovskou genetikou

Analýza těchto změn pomocí genetického testování je nejužitečnější pro jednotlivce s rodinou zátěží choroby s mendelovskou dědičností

včasná identifikace nevyhnutelných genetických chorob, které ovlivňují jednotlivce od narození, je zásadní pro život pacienta

bylo prokázáno, že dědičná genetická onemocnění recesivního charakteru tvoří téměř 20 % z celkového počtu úmrtnosti kojenců a 10 % kojenecké hospitalizace

Downův syndrom

věk matky má negativní vliv na výskyt genetických onemocnění, jako je Downův syndrom

díky rostoucí popularitě screeningu mohou starší matky lépe porozumět tomu, jak pravděpodobné je předávání dědičného stavu, jako je Downův syndrom

screening těchto genetických chorob velmi snížil jejich výskyt a úmrtnost novorozenců a kojenců

Cystická fibróza, Tay Sachs, familiální dysautonomia a BRCA geny

To, zda jednotlivec bude testován, ovlivňuje více faktorů, z nichž dva jsou rodinná historie a etnický původ

- genetické testování je prováděno, když blízcí příbuzní pacienta jsou přenašeči patologie nebo jsou nemocní
- určitá etnika s větší pravděpodobností nesou jisté patologie

Například díky znalostem získaným z genetického screeningu, jedinci **aškenázského židovského původu** mají vyšší procento konkrétních genetických poruch včetně cystické fibrózy, Tay Sachs, familiární dysautonomie a patologických variant genů BRCA

Jako součást primární péče může lékař doporučit screening vzhledem k pacientově původu - to lékaři umožňuje preventivně identifikovat patologie dříve než se projeví

Genetický screening prokázal nárůst popularity mezi demografickými skupinami, jako jsou jednotlivci aškenázského židovského původu a tento nárůst se promítl do snížení počtu případů Tay Sachs v této populaci

Rakovina

rakovina kolorektu

je jednou z více pochopených dědičných rakovin

Je asociováno několik diverzifikovaných genů na různé rakoviny tlustého střeva, jako je familiární adenomatózní polypóza (FAP), dědičná nepolypóza (HNPCC)

rakovina prsu a vaječníků

přibližně 5 až 10 % všech pacientů s diagnózou má patologickou variantu geny BRCA1 nebo BRCA2 jsou 10krát častější u aškenázských Židů

Neurologická onemocnění

Alzheimerova choroba

bylo prokázán genetický původ

genetické testování však nemusí být tak užitečné jako jiné testy

neexistuje způsob zastavení nebo prevence progresu onemocnění, informace o zátěži

může mít negativní vliv z dlouhodobého hlediska kvůli psychologickým dopadům a

dlouhodobě zvýšenému stresu

Huntingtonova choroba

příznaky se obvykle projeví až po bodu reprodukční zralosti

Kardiovaskulární onemocnění

multigenní nebo monogenní příčiny

Hematologická onemocnění

Beta talasémie

genetické testování je užitečné

Beta talasémie zaznamenala 80 až 100% pokles nově narozených dětí

ve středomořských zemích, kde v prenatální a postnatální primární péči bylo implementováno genetické testování

Novorozenecký screening

Definice NS

- Aktivní celoplošné vyhledávání choroby v populaci všech novorozenců v jejím preklinickém stadiu
- Vyhledávání pomocí laboratorní metody – princip analýzy tzv. suché kapky krve na filtračním papírku odebrané standardním způsobem

Kriteria pro NS

- vyšetřovaná choroba je jasně definována
- představuje významný zdravotně sociální problém (incidence 1: 50 – 100 000)
- existuje obecně uznaný screeningový test s jasně definovanými parametry (cut off, recall...)
- včasná diagnóza umožňuje takovou léčbu, která zásadně pozitivně ovlivní průběh nemoci
- společnost je schopna zabezpečit NS a následnou péči o zachycené pacienty po stránce organizační a ekonomické



Historie NS

• **Robert Guthrie** (1916 – 1995) –

americký mikrobiolog, zakladatel NS, který v souvislosti s hledáním vhodného testu pro screeningové vyšetřování novorozenců na fenylketonurii poprvé použil papírek nasáknutý krví (r.1960).

• kolem r.1963 – rychlé rozšiřování screeningu PKU v USA, později i jinde .

Historie NS v ČR

- **Fenylketonurie/hyperfenylalanin.** – od r.1975
- **Kongenitální hypotyreóza** – od r. 1985
- **Kongenitální adrenální hyperplázie** – od r.2006
- **Cystická fibróza** – od podzimu 2009
- **DPM dalších aminokyselin** - od podzimu 2009
- **DPM mastných kyselin** - od podzimu 2009
- **Některé organické acidurie** – od podzimu 2009

Argininémie - 2016

- **Citrulinémie l. typu**
- **Homocystinurie z deficitu CBS**
- **Homocystinurie z deficitu MTHFR**
- **Deficit biotinidázy(BTD) měření aktivity enzymu**

V České republice se od 1. 6. 2016 vyšetřuje 18 onemocnění:

vrozená snížená funkce štítné žlázy (kongenitální hypotyreóza - CH)

vrozená nedostatečnost tvorby hormonů v nadledvinách (kongenitální adrenální hyperplazie - CAH)

vrozená porucha tvorby hlenu (cystická fibróza - CF)

dědičné poruchy látkové výměny aminokyselin*

vrozená porucha látkové výměny aminokyseliny fenylalaninu (fenylketonurie - PKU a hyperfenylalaninemie - HPA)

argininémie (ARG)

citrulinémie I. typu (CIT)

vrozená porucha látkové výměny větvených aminokyselin (leucinóza, nemoc javorového sirupu - MSUD)

homocystinurie z deficitu cystathionin beta-syntázy (CBS), pyridoxin non-responzivní forma

homocystinurie z deficitu methylenetetrahydrofolátreduktázy (MTHFR)

glutarová acidurie typ I (GA I)

izovalerová acidurie (IVA)

dědičné poruchy látkové výměny mastných kyselin*

deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (deficit MCAD)

deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (deficit LCHAD)

deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (deficit VLCAD)

deficit karnitinpalmitoyltransferázy I (deficit CPT I)

deficit karnitinpalmitoyltransferázy II (deficit CPT II)

deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (deficit CACT)

dědičná porucha přeměny vitamínů*

deficit biotinidázy (BTD)

*Metodika tandemové hmotnostní spektrometrie použitá pro vyšetřování dědičných metabolických poruch může zachytit dalších přibližně 20 onemocnění.

Organizace NS v ČR

- Věstník MZ ČR, částka 6, vydán 12.8.2009
- Metodický návod k zajištění novorozeneckého celoplošného laboratorního screeningu a následné péče

Rozdělení NS dle metodiky vyšetřování

•Fluoroimunoanalytická metoda DELFIA

- kongenitální hypotyreóza
- kongenitální adrenální hyperplázie
- cystická fibróza

•Tandemová hmotnostní spektrometrie MS/MS

- fenylketonurie a další poruchy metabolismu AMK
- DPM mastných kyselin
- některé organické acidurie

Laboratoře NS v ČR

•Pro imunoanalytické metody:

- 1)FN KV Praha, laboratoř NS
- 2)FN Brno, OKB PDM, laboratoř NS

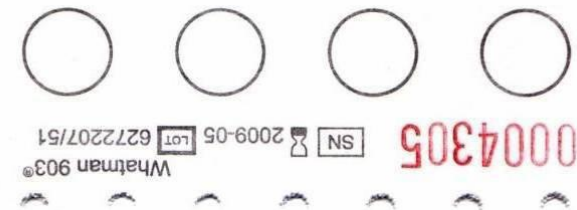
•Pro metody MS/MS:

- 1)VFN Praha, ÚDPM
- 2)FN Olomouc, laboratoř DPM

Odběr krve pro novorozenecký screening



Odběrová kartička pro novorozenecký screening



SN 0004305

**Kartičku vyplnit před odběrem
Nedotýkat se oblasti pro kapky krve
Při poškození kartičku nepoužít**

Požadavek (zaškrtnout): SKH: CAH: Jiný (vypsát): Odběr: První:

Jméno novorozence Opakovaný:

Jméno Příjmení

Rodné číslo, pojišťovna Porodní hmotnost
(dítě nebo matka) g

Datum a čas narození Datum a čas odběru
DD.MM.RRRR – HH:MM DD.MM.RRRR – HH:MM

Kódové číslo odběru Praktický dětský lékař
Kód oddělení (AAA) + pořadí odběru (XXX) - AAAXXX Jméno, telefon

Jméno matky
Jméno Příjmení

Telefon matka (rodina) Adresa matky (pobytu)
Mobil i pevná linka

Odesílatel vzorku
Čitelné razítko, jmenovka, podpis

Odběr krve

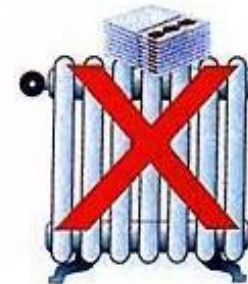
- Odběr kapilární krve provést mezi 48-72 hod. po narození
- Vybrat vhodnou kartičku - t.č.používán typ Whatman 903
- Kartičku před odběrem řádně popsat potřebnými identifikačními údaji
- Desinfikovat alkoholem, nechat zaschnout
- Pro odběr použít kopíčko-lancetu (ne jehlu)
- První kapku krve setřít (pro odběr nepoužít)
- Odebrat dostatečné množství krve, vyznačené kruhové zóny nechat nasáknout z jedné strany, volně prosáknout na druhou stranu

Manipulace s kartičkou

- Krev po odběru nechat dobře zaschnout volně při pokojové teplotě, nevystavovat vysokým teplotám (slunce, topení, nesušit fénem)
- Zabránit kontaminaci odběrových zón (krev z jiné kartičky, prach, polití...)
- Odeslat do příslušné laboratoře – dle typu požadovaného vyšetření



15°C
- 22 °C



SKS - výhody

- Snadná **dostupnost** BM – jednoduchý odběr kapikární krve
- Snadná **transportovatelnost** (možnost zasílání poštou i na značné vzdálenosti bez ohrožení preanalytiky)
- Snadná **manipulace** s materiálem v laboratoři
- Dlouhodobá **skladovatelnost** (stabilita jednotlivých analytů však musí být vždy ověřena)

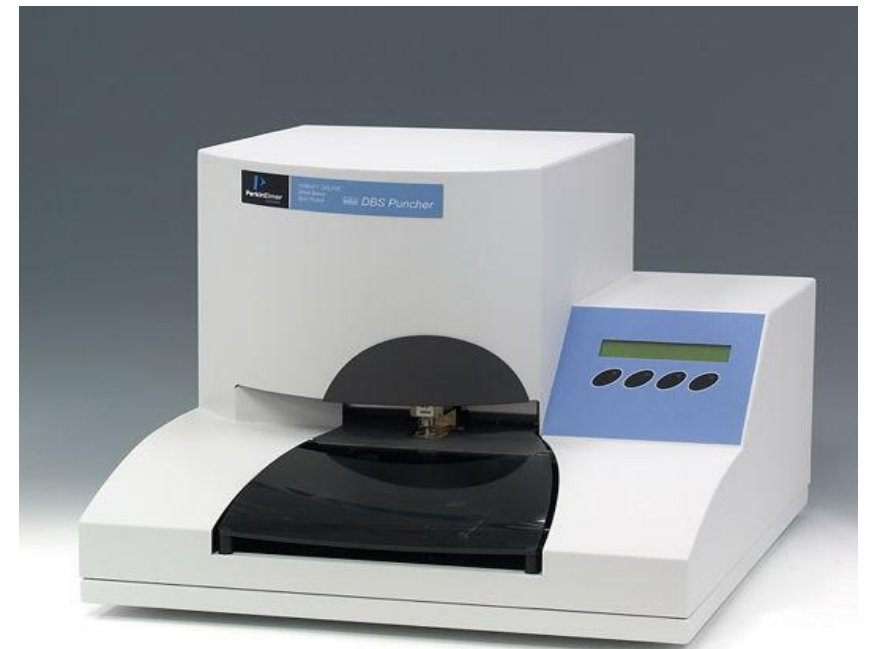
Důležité: dodržení požadavků v preanalytické fázi (odběr, transport) a podmínek pro skladování!

Získávání krevních terčičků

Krevní terčičky získáváme pomocí jednoduchých nástrojů až po složitá zařízení

- Kleště
- Jednoduché razičky
- Automatické razičky

Velikost terčičků: obvykle o průměru 1-6 mm



Odběrová kartička s terčím

LOT 6851809/91
Whatman 903®
2012-10

NS

0444561

SN 0444561

**Kartičku vyplňte před odběrem
Nedotýkejte se testovací zóny
Poškozenou kartičku nepoužívejte**

Požadavek (zaškrtnout): SKH: CAH: Jiný (vypsát): Odběr první:

Jméno novorozence CF Opakovaný:

Stanovované analyty v rámci NS

- **Substráty, metabolismy** (aminokyseliny, acylkarnitiny, TSH, T4, 17 OHP...)
- **Enzymy** (galaktóza-1-fosfát, glukóza-6-fosfátdehydrogenáza, biotinidáza, imunoreaktivní trypsin...)
- **Protilátky** (IgM, IgG proti Toxoplazmóze)
- **DNA, RNA**
- ???

Všechny doposud vyšetřované nemoci mají genetický základ,
ale screening probíhá na úrovni biochemické/enzymologické

2021/2022
SMA/SCID

molekulárně genetická metoda (princip qPCR)

pilotní fáze

SMA/SCID Situace ve světě

V USA, Kanadě vyšetřují SMA/SCID celoplošně

V Evropě vyšetřují SCID v rámci novorozeneckého screeningu:

- Norsko
- Island
- Německo
- Izrael

V Belgii od 1. března 2021 vyšetřují SMA.

V řadě evropských zemích probíhá pilotní testování na SMA
např. Německo, Polsko –masivní pilotní program, jehož součástí
je i SMA –ne celoplošný.