

## GENETYKA

# Genetyka to klucz do skutecznego leczenia

Postęp w medycynie sprawił, że badania genetyczne są potrzebne w bardzo wielu specjalnościach. W onkologii wykorzystuje się je w patologii molekularnej, terapii celowanej, a także w chirurgii onkologicznej, bo wynik badania genetycznego może mieć wpływ na decyzję dotyczącą rozległości zabiegu. Konieczne są jednak zmiany systemowe, aby zapewnić pacjentom właściwy dostęp do nowoczesnej diagnostyki genetycznej.

W erze medycyny genomowej badania genetyczne stały się w wielu krajach bardzo ważną częścią opieki medycznej. W tej chwili również w Polsce obserwujemy w tym obszarze duże przyspieszenie. Jest ono związane z tym, że równolegle realizowane są dwa ogromne, systemowe programy – Narodowa Strategia Onkologiczna i Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich. Oczywiście badania genetyczne odgrywają dużą rolę również w innych specjalizacjach, na przykład w położnictwie przy diagnostyce prenatalnej czy w ginekologii, gdzie pomagają ustalić przyczyny niepłodności lub poronień samoistnych.

## Zmiana poglądów na rolę genetyki

My, genetycy kliniczni, możemy dzisiaj powiedzieć, że doczekaliśmy się chwili, gdy nasza dziedzina zaczyna zajmować należne jej miejsce. Od lat walczliśmy o to, by genetyka i znaczenie badań genetycznych były dostrzegane i doceniane. Niestety, przez długi czas nie odnosiłmy na tym polu sukcesów. Jedną z przyczyn był powszechnie panujący pogląd, że badania genetyczne są bardzo drogie. Przez lata uważano również, że nie wartościowego nie wnoszą do procesu diagnostycznego, bo jeśli mamy do czynienia z chorobą genetyczną, to i tak zazwyczaj nie ma skutecznego leczenia. Takie podejście do miejsca i roli badań genetycznych hamowało rozwój opartej na nich diagnostyki.

Przełom nastąpił, gdy zaakceptowano wagę ustalenia rozpoznania przyczynowego w chorobach rzadkich, a w onkologii pojawiły się terapie celowane, które są dostosowane do określonej zmiany genetycznej. Odkrycie, że nowotwór, który wygląda tak samo w badaniu klinicznym i histopatologicznym, w badaniu molekularnym wykazuje tak duże różnice, że w istocie mamy do czynienia nie z jednym, ale z kilkoma typami nowotworu, zrewolucjonizowało podejście do leczenia onkologicznego, ale też do roli diagnostyki genetycznej. Duże zasługi dla rozwoju w Polsce diagnostyki genetycznej w onkologii ma prof. Maria Sządek, która jako konsultant krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej przyczyniła się do poprawy wyposażenia w sprzęt do sekwencjonowania nowej generacji (*next-generation sequencing* – NGS)

laboratoriów onkogenetycznych w wielu ośrodkach onkologii.

## Leczenie „szyjemy na miarę”

Badanie molekularne pozwala nam dobrać nowoczesne, skuteczne leczenie do danego typu nowotworu, czyli – jak popularnie mówimy – „uszyć je na miarę”. Nagle odkryto, że diagnostyka genetyczna jest jednak opłacalna, ponieważ pozwala na wskazanie grup docelowych, w których dana terapia (a te terapie są przecież bardzo drogie) będzie skuteczna. Jednocześnie dzięki niej możemy wyodrębnić chorych, u których określona terapia nie będzie skuteczna i dla których trzeba szukać innych możliwości leczenia, opracowywać nowe leki.

W przypadkach kiedy dostępna jest terapia celowana, niesie ona ze sobą przede wszystkim ogromne korzyści dla pacjenta, który otrzymuje leczenie optymalnie dobrane do swojego typu nowotworu. Dzięki temu może uniknąć niewłaściwie dobranej, nieskutecznej terapii, która ma działania niepożądane i niepotrzebnie obciąża dodatkowo organizm, i tak już osłabiony przez chorobę.

## Opieka nad grupami ryzyka

W Polsce dzięki badaniom i osiągnięciom prof. Jana Lubińskiego stosunkowo wcześniej zajęto się sprawą nowotworów dziedzicznych. Mówimy tu o nowotworach, które rozwijają się na podłożu genetycznej, wrodzonej, silnej predyspozycji do ich wystąpienia. W niektórych nowotworach to ryzyko jest tak duże, że można powiedzieć, że zachorowanie jest tylko kwestią czasu.

W tej grupie pacjentów możliwe jest jeszcze inne podejście do badań genetycznych. Badanie genetyczne nowotworu może ujawnić mutacje germinalne, występujące nie tylko w tkance nowotworowej, lecz także we wszystkich komórkach ciała. Trzeba to koniecznie ustalić. Identyfikacja rodzin z wysokim dziedzicznym ryzykiem wystąpienia nowotworów zaczyna się zatem od osoby chorej, ale badaniami genetycznymi powinny zostać objęte także osoby, które mają obciążony wywiad rodzinny, chociaż same są zdrowe. Mogą wśród nich być nosiciele mutacji, którzy jeszcze nie za-

”

Badania genetyczne będą kontraktowane przez te laboratoria, które mają certyfikaty Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka. I to jest dobra wiadomość dla pacjentów

chorowali na nowotwór i do tej pory nie wiedzieli o tym, że mają bardzo wysokie ryzyko jego rozwoju. Osoby z wysokim ryzykiem są objęte odpowiednimi badaniami profilaktycznymi, by jak najwcześniej wykryć niepokojące zmiany i wdrożyć leczenie wtedy, kiedy jest ono najbardziej skuteczne. W niektórych przypadkach stosuje się także profilaktyczne zabiegi operacyjne, na przykład profilaktyczną mastektomię.

W niektórych nowotworach zostały odkryte tzw. mutacje założycielskie i to od nich zaczyna się badanie w polskiej populacji. To jest podejście znacznie bardziej korzystne z punktu widzenia ekonomii. Pozwala w sposób niewymagający dużych nakładów finansowych zidentyfikować część osób z grup ryzyka, a przejść do badań droższych u pozostałych.

## Genetyka na tropie chorób rzadkich

W Narodowej Strategii Onkologicznej i w Narodowym Planie dla Chorób Rzadkich jest pewna wspólna grupa pacjentów, której obydwie te wielkie programy strategiczne dotyczą. To chorzy z rzadkimi nowotworami oraz pacjenci z chorobami rzadkimi, w których jest predyspozycja do nowotworzenia. Dobrym przykładem jest NF1.

W chorobach rzadkich sytuacja genetyki wyglądała inaczej, była dużo trudniejsza, ponieważ ich różnorodność jest ogromna. Znanych jest 8–10 tys. chorób rzadkich, wiele z nich występuje skrajnie rzadko (choroby ultraradkie), a ich podłoże molekularne jest bardzo heterogenne. Wprowadzenie skutecznej terapii tych chorób było i jest bardzo trudne, jednak patrząc obecnie na leczenie rdzeniowego zaniku mięśni, jesteśmy zachwyceni efektami nowoczesnych terapii. Jest to również przykład i dowód na to, że warto robić badania genetyczne, bo od poznania podłoża genetycznego danej choroby rozpoczyna się droga do skutecznego leczenia. Bez tej wiedzy nie możemy w ogóle myśleć o opracowaniu leku.

Bardzo długo uważano, że skoro w chorobach rzadkich nie ma na ogół możliwości terapii, to nie ma też większego sensu stawianie precyzyjnej diagnozy opartej na genetyce. Wielu decydującym wydało się, że ustalenie konkretnego rozpoznania nie ma znaczenia, bo ważniejsze jest diagnozowa-

nie chorób, w których są skuteczne terapie. To nie było dobre podejście. W chorobach rzadkich samo rozpoznanie ma wielką wartość. Rodzice chorego dziecka całe życie szukają przyczyn jego choroby, boją się ponownego rodzicielstwa, bo nie wiedzą, czy kolejne dziecko również nie urodzi się chore. Zarówno dziecko, jak i towarzyszący mu rodzice przeżywają odyseję diagnostyczną, która właściwie nie ma końca.

W środowisku genetyków założyliśmy białą księgę, w której porównaliśmy koszt diagnostyki klinicznej i diagnostyki genetycznej tej samej choroby rzadkiej. Z jednej strony policzyliśmy, jakie ponosimy koszty, jeśli stosujemy diagnostykę kliniczną, opartą na badaniach biochemicznych, obrazowych itd. Z drugiej strony podsumowaliśmy wydatki w sytuacji, gdy dość wcześnie wykonujemy diagnostykę genetyczną. Okazało się, że dobrze dobrana i odpowiednio wcześniej zrobiona diagnostyka genetyczna to zaledwie 1/5 kosztów diagnostyki klinicznej, która często nie daje jednoznacznej odpowiedzi i na końcu której i tak trzeba wykonać badanie genetyczne. Nasze wyliczenia zgadzają się z tym, co mówią publikacje światowe. W dodatku w chorobach rzadkich zdarza się, że na rynku jest już lek, do tej pory stosowany w innych wskazaniach, który może okazać się skuteczny dla danego pacjenta. Ten argument, a przede wszystkim docierające coraz silniej doniesienia światowe o sukcesach diagnostyki genetycznej i terapii celowanej w chorobach rzadkich spowodowały, że spojrzano zyczliwiej na badania genetyczne i doceniono znaczenie badań wykonywanych w celu samego ustalenia rozpoznania, a nie tylko wprowadzenia leczenia. Wielka w tym była rola organizacji pacjentów. Obecnie realizowany Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich jest wielką nadzieją chorych i ich rodzin.

## Przed nami wielkie wyzwanie

Nasze środowisko z zadowoleniem przyjęło docenienie roli genetyki. Jednocześnie mnie jako konsultanta krajowego ogarnął niepokój, że oto zbliża się skokowy wzrost zapotrzebowania na badania genetyczne, także oparte na sekwencjonowaniu następnej generacji, które są bardziej czasochłonne i pracochłonne. Ich interpretacja w kontekście rodowodowo-klinicznym jest znacznie trudniejsza niż wszystkich wcześniej stosowanych badań genetycznych. To naprawdę wielkie wyzwanie, jeżeli weźmiemy pod uwagę, że w całym kraju jest tylko ok. 200 specjalistów laboratoryjnej genetyki medycznej oraz 140 czynnych zawodowo specjalistów genetyki klinicznej.

Wraz z Polskim Towarzystwem Genetyki Człowieka (przewodnicząca prof. Olga Haus) podjęliśmy wielotorowe działania, by zreformować naszą dziedzinę, aby sprostała nowej sytuacji. Wyodrębniliśmy kilka newralgicznych obszarów – przede wszystkim kadry, certyfikowane laboratoria i ustawodawstwo. Zadaliśmy sobie pytania, kto może kierować na badania genetyczne, kto



Fot. Patryk Rydyk

będzie decydował, jakie badania należy wykonać, kto będzie umiał zinterpretować poprawnie wynik oraz udzielić porady genetycznej. Okazało się, że niezbędne jest stworzenie nowych zawodów, szkolenie lekarzy, by umieli korzystać z wykonywanych przez nas badań, a także opracowanie rekomendacji.

Staramy się, by powstała nowa specjalizacja pielęgnarska – pielęgniarstwa genetycznego, która byłaby nadzwyczajnym wsparciem dla lekarza i bezpośrednio opiekowała się pacjentem. Bardzo liczymy na zrozumienie i życzliwość ze strony Krajowej Izby Pielęgniarek i Położnych oraz Ministerstwa Zdrowia.

W onkologii staramy się o utworzenie zawodu doradcy genetycznego. To najszybciej rozwijający się zawód medyczny na świecie, a w Polsce w ogóle go nie mamy. Doradca genetyczny, pracując pod kierunkiem specjalisty genetyki klinicznej, identyfikowałby rodziny z wysokim ryzykiem genetycznym i koordynował diagnostykę profilaktyczną, pomagając w codziennej pracy zarówno genetykowi klinicznemu, jak i onkologowi. Również laboratoria genetyczne potrzebują odpowiedniej kadry. Przede wszystkim muszą być certyfikowane. Nie wystarczy na szyldzie napisać, że jest to laboratorium genetyczne czy że wykonuje badania wysokoprzepustowe, genomowe, oraz kupić sprzęt. To tak nie działa. Tylko komuś, kto zupełnie się na tym nie zna, wydaje się, że badania genetyczne są proste, a wynik jednoznaczny i łatwy w interpretacji. To są trudne badania, wymagają dobrej znajomości genomowych baz danych i opracowania bioinformatycznego, a także szerokiej wiedzy opartej na światowym piśmiennictwie. Osoba, która takie badania wykonuje, musi też umieć współpracować z innymi specjalistami

”

Zbliża się skokowy wzrost zapotrzebowania na badania genetyczne, także oparte na NGS. To wielkie wyzwanie, jeżeli weźmiemy pod uwagę, że w całym kraju jest tylko ok. 200 specjalistów laboratoryjnej genetyki medycznej oraz 140 czynnych zawodowo specjalistów genetyki klinicznej

– genetykiem klinicznym, onkologiem, specjalistą chorób rzadkich czy neurologiem, bo właściwa interpretacja wyniku wymaga pracy zespołowej. W celu prowadzenia nowoczesnej diagnostyki genetycznej udało się utworzyć nową specjalizację – medyczną genetykę molekularną. Jej program został opublikowany we wrześniu 2023 r., a pierwszy egzamin specjalizacyjny (tzw. krótka ścieżka specjalizacyjna) dla tych, którzy już bardzo długo pracują w tej dziedzinie, ale nie mają formalnych uprawnień do autoryzacji wyników, będzie wiośną przyszłego roku. To będą kadry, które będą mogły kształcić kolejnych specjalistów medycznej genetyki molekularnej.

Po raz pierwszy dostęp do tej specjalizacji będą mieć biolodzy, biotechnolodzy, genetycy oraz osoby, które skończyły nowy kierunek – biomedycynę. Wszystkie te kierunki łączą to, że w programie studiów mają dużo genetyki, w tym genetyki molekularnej, a także diagnostyki genetycznej – zajęć z tego zakresu jest na tych kierunkach kilkakrotnie więcej niż na analityce medycznej. Ta specjalizacja daje nam wielką nadzieję na zabezpieczenie kadr podczas skokowego wzrostu zapotrzebowania na badania genetyczne. Program dotychczasowej specjalizacji przygotowującej specjalistów do diagnostyki genetycznej – laboratoryjna genetyka medyczna – jest obecnie aktualizowany, przewidujemy więcej szkoleń dotyczących wysokoprzepustowych badań genomowych.

## Certyfikacja laboratoriów

Laboratoria genetyczne muszą pracować na odpowiednio wysokim poziomie, by ich wyniki były wiarygodne. To oznacza, że muszą być certyfikowane. Niestety, nie możemy tego zrobić w taki

# GENETYKA



Fot. iStockphoto

sposób, jak planowaliśmy, ponieważ nie ma ustawy o testach genetycznych. Szukamy więc rozwiązań zastępczych, ale to nie znaczy, że gorszych.

Od lat Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka prowadzi dobrowolną certyfikację laboratoriów genetycznych. Jest to proces bardzo wymagający, w trakcie którego eksperci biorą pod uwagę wyposażenie, rodzaje i liczbę wykonywanych badań, oceniają kompetencje kadry, przeglądają wrywkowo zanonimizowane wyniki badań oraz zwracają uwagę na to, czy dane laboratorium poddaje się zewnętrznej ocenie jakości. Jeśli placówka przejdzie pozytywnie taką ocenę i spełnia te wysokie wymagania, otrzymuje certyfikat Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka w zakresie określonych metod. Te certyfikaty są co 3 lata odnawiane, czyli cały proces jest regularnie powtarzany.

Obecnie jest to jedyna możliwość certyfikacji laboratoriów, dlatego Ministerstwo Zdrowia i NFZ podjęły decyzję, że będą uznawać te certyfikaty. Oznacza to, że badania genetyczne będą kontraktowane przez te laboratoria, które mają certyfikaty Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka. I to jest dobra wiadomość dla pacjentów. Dlaczego? Bo w ostatnich latach laboratoria genetyczne wyrastały jak grzyby po deszczu, a pacjenci nie mają ani wiedzy, ani możliwości, by samodzielnie ocenić, które są wiarygodne, a które nie.

Badania genetyczne stały się niezwykle modne, doszło do pewnego rodzaju fetyszyzacji diagnostyki genetycznej, której przypisuje się niekiedy nadmierne znaczenie. Niektórzy są wręcz gotowi podporządkować całe swoje życie wynikowi badania genetycznego, nie zdając sobie sprawy z pewnych ograniczeń tych badań. Nie biorą na

”  
Badanie molekularne pozwala nam dobrać nowoczesne, skuteczne leczenie do danego typu nowotworu

przykład pod uwagę, że poprzez mechanizmy epigenetyczne można wpływać na działanie genów. Dział medycyny zajmujący się tymi zagadnieniami – epigenetyka – również rozwija się dynamicznie, z czym łączymy duże nadzieje. W tym obszarze widzimy szansę na wypracowanie działań profilaktycznych w wielu chorobach.

### Potrzebujemy ustawy

Ustawa regulująca kwestie związane z badaniami genetycznymi zawsze była potrzebna, ale w tej chwili jest po prostu niezbędna. Od kilkunastu lat trwają nad nią prace, powstało kilka wersji. Pod kierownictwem prof. Michała Witta pracował zespół składający się w połowie z genetyków, a w połowie z prawników – stworzono pierwszą propozycję ustawy, która była bardzo dobrze oceniana. Niestety wtedy, w 2012 r., nie została wprowadzona w życie.

Potrzeba uchwalenia takiej ustawy jest paląca, skoro planujemy szeroko wprowadzić wysoko-przepustowe badania genomowe. Takie badania dostarczają ogromnych ilości danych, które trzeba odpowiednio przechowywać i chronić. Ujawniają one wiele informacji o pacjencie, dlatego musimy zagwarantować nie tylko wysoką jakość, lecz także bezpieczeństwo i poufność, a to wymaga odpowiedniego sposobu przechowywania.

Ustawa zapewni bezpieczeństwo pacjentowi, który musi wydać świadomą zgodę dotyczącą tego, na jakie rodzaje badań się godzi i do czego można wykorzystać pobrany od niego materiał genetyczny. Powinna również regulować, u kogo nie wolno aktualnie robić badań i jak nie wolno wykorzystywać wyników badań genetycznych wykonanych

dla celów zdrowotnych. Ustawa wskazuje na konieczność interpretacji wyników badań genetycznych w kontekście rodowodowo-klinicznym i potrzebę poradnictwa genetycznego.

### W onkologii wciąż zbyt mało korzystamy z badań genetycznych

W onkologii wciąż niewystarczająco wykorzystywane są badania dostępne od lat. Chodzi o proste badania molekularne, ale również panele celowane NGS.

Diagnostyka genetyczna w onkologii się rozwija i jest już następne badanie – kompleksowe profilowanie genomowe, które jest potrzebne w jednoczesnej ocenie wielu zmian w wielu genach w samej tkance nowotworu. To badanie jest niezbędne w terapii niektórych nowotworów, ponieważ bardzo precyzyjnie wskazuje, jaki lek będzie skuteczny. Obecnie jest ono oceniane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i można oczekiwać, że w ciągu kilku miesięcy będzie dostępne dla pacjentów. Powinno ono być wykonywane w tych ośrodkach, które mają najlepsze laboratoria, prowadzą badania genetyczne w onkologii metodą NGS i mają zespoły specjalistów potrafiących takie badania interpretować i wykorzystać klinicznie.

prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska  
i Agnieszka Paculanka

Prof. Anna Latos-Bieleńska – konsultant krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej, przewodnicząca Rady ds. Chorób Rzadkich; Katedra i Zakład Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.