

## AKTUALNE TEME U GENETIČKOM INFORMIRANJU

INGEBORG BARIŠIĆ\*

*Napredak tehnika sekvenciranja iduće generacije omogućio je primjenu ovih metoda u kliničkoj praksi u dijagnostici monogen-  
skih bolesti, procjeni rizika za multifaktorske poremećaje te razvoju personalizirane medicine. Ove metode nude se i u programima  
populacijskih probira, bilo za ciljane skupine u sklopu reproduktivnog genetičkog probira ili za opću populaciju u sklopu novoro-  
đenačkog probira. Pored dobiti koju pružaju brza i točna dijagnoza ili prognoza, individualizirani pristup liječenju, mogućnost  
ispitivanja drugih rizičnih članova obitelji i donošenje reproduktivnih odluka temeljenih na kvalitetnim informacijama, mogući  
su i nepovoljni ishodi analize genoma, prvenstveno dobivanje rezultata dvojbene kliničke koristi, kao i onih koji nisu traženi, te  
psihološko opterećenje za pojedinca i obitelj posebno kada su u pitanju malodobne osobe. U slučaju analize genoma koja se nudi  
direktno bolesniku javlja se opasnost neprikladnog korištenja, izvođenja i tumačenja testa te nedovoljne zaštite osobnih podataka.  
Kod velikih multicentričkih istraživanja javlja se opasnost povezivanja pohranjenih genomskih, medicinskih i društvenih podataka  
korištenjem sofisticiranih analitičkih i statističkih tehnika što može ugroziti anonimnost. Sve je to izazov za medicinske genetičare  
koji tijekom genetičkog savjetovanja trebaju upoznati ispitanika/obitelj sa svim mogućnostima i ograničenjima analize genoma  
u kliničkoj praksi i znanstvenim ispitivanjima. Neophodna su dalja istraživanja koja će unaprijediti naše znanje o dobiti, ali i  
negativnim aspektima uvođenja ovih tehnologija u dijagnostiku i liječenje bolesnika, te definirati ulogu i izazove koji se postavljaju  
pred medicinske genetičare u ovom dinamičnom području medicine.*

Deskriptori: SEKVENCIRANJE GENOMA, SEKVENCIRANJE EGZOMA, GENETIČKO TESTIRANJE, GENETIČKO SAVJETOVANJE, INFORMIRANI  
PRISTANAK, SLUČAJNI NALAZI, OPORTUNISTIČKI PROBIR, MALOLJETNICI, REPRODUKTIVNI RIZIK, NOVOROĐENAČKI  
PROBIR, ETIKA

### Skraćenice:

ACMG = (American College of Medical Genetics and Genomics) Američko povjerenstvo za medicinsku genetiku i genomiku; ASHG = (American Society of Human Genetics) Američko društvo za humanu genetiku; DNA = (Deoxyribonucleic acid) Deoksiribonukleinska kiselina; DTC = (Direct to consumer) neposredno ponuđeno potrošaču; ESHG = (European Society of Human Genetics) Europsko društvo za humanu genetiku; GWAS = (Genome wide association studies) cjelogenomsko sekvenciranje; NGS = (Next generation sequencing) sekvenciranje iduće generacije; WES = (Whole exome sequencing) cjeloegzomsko sekvenciranje; WGS = (Whole genome sequencing) cjelo-  
genomsko sekvenciranje

\*Zavod za medicinsku genetiku i reproduktivno zdravlje, Klinika za pedijatriju  
Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sc. Ingeborg Barišić, dr. med.  
Zavod za medicinsku genetiku i reproduktivno  
zdravlje, Klinika za pedijatriju  
Klinika za dječje bolesti Zagreb  
10000 Zagreb, Klaićeva 16  
E-mail: ingeborg.barisic@kdb.hr

### UVOD

Napretkom tehnika sekvenciranja iduće generacije (NGS, eng. *next generation sequencing*) posljednjih se godina značajno poboljšala točnost rezultata, dok su se troškovi deseterostruko smanjili. Cijelogenomsko (WGS, eng. *whole genome sequencing*) ili cijeloegzomsko (WES, eng. *whole exome sequencing*) sekvenciranje ubrzo će postati dio rutinske kliničke obrade u mnogim područjima medicine.

WES se sve više koristi ne samo u istraživačke svrhe, u otkrivanju relevantnih varijanti ljudskog genoma, nego i u klinici za otkrivanje patoloških varijanti u bolesnika kod kojih je postavljena sumnja u genetičku bolest.

Posebno je koristan u dijagnostici medicinskih entiteta kao što su neurološke bolesti, razvojno zaostajanje/intelektualne poteškoće, autizam, smetnje

ponašanja, sindromi višestrukih kongenitalnih anomalija, koji pod svojim dijagnozama skrivaju određeni broj monogenih bolesti od kojih su mnoge još nepoznate. Dostupni su i ciljani paneli koji omogućavaju postavljanje dijagnoze u bolestima koje imaju slične kliničke slike, a uzrokovane su mutacijama u različitim genima (npr. gluhoća, epilepsija, kardiomiopatije, mišićne bolesti i dr.). Bilo da su korišteni opći ili ciljani paneli, genetički informatori, a i ispitivane osobe, morat će se suočiti sa složenim informacijama, a često i s neočekivanim nalazima koji zahtijevaju ekspertno tumačenje u sklopu genetičkog savjetovanja.

U ovom radu razmatramo aktualna pitanja koje su ove nove tehnike otvorile u genetičkom savjetovanju obitelji s genetičkim rizikom i u dijagnostici genetičkih bolesti na razini populacije.

## GENETIČKO SAVJETOVANJE

## Otkrivanje novih gena tijekom sekvenciranja egzoma

Metode sekvenciranja iduće generacije značajno su izmijenile način otkrivanja novih gena. WES omogućava uvid u 1% ljudskog genoma koji kodira proteinske bitne za naše funkcioniranje, pa jedno testiranje omogućava dijagnosticiranje više od 5000 rijetkih monogeničkih bolesti od kojih je velik dio još nepoznatog uzroka. S kliničkog stajališta, fokusiranje na egzom značajno olakšava pristup dijagnostici, jer je jeftinije, smanjuje broj mogućih varijanti od 3-4 milijuna na oko 25000, a vjerojatnost otkrivanja patogene varijante koja je uzrokovala bolest je puno veća. Međutim, treba imati na umu da postoje i bolesti kojima su uzrok nalazi u nekodirajućim regijama genoma i koje nećemo moći dijagnosticirati WES-om.

Identifikacija patogenih varijanti gena koji su uključeni u nastanak rijetkih nasljednih poremećaja omogućava ne samo postavljanje točne dijagnoze, bolje razumijevanje patogeneze i razvoja mogućih oblika liječenja, nego i preventivne postupke poput genetičkog savjetovanja, testiranja nositelja i prenatalne dijagnoze. Uz neposrednu dobrobit dobivanja brze genetičke dijagnoze, moguća dobrobit uključuje i eventualna saznanja o rizicima/osjetljivosti na multifaktorske poremećaje, te mogućnost modificiranja liječenja temeljenog na nalazu genoma (1). Dobrobit se odnosi ne samo na pojedinca i njegovo potomstvo nego i na druge članove šire obitelji, pa se smatra da je učinkovito prenošenje informacije o riziku drugim članovima obitelji ključni element punog uspjeha genetičkog testiranja (2).

Pored svih dobrobiti ove dijagnostike, treba uzeti u obzir i ograničenja. WES otkriva uzrok poremećaja zbog kojeg se osoba obrađuje u samo 20-30% slučajeva, a nerijetko se otkriju patološke varijante koje nismo tražili ili one koje se još ne mogu točno protumačiti. To može stvoriti zabunu i dovesti do potrebe daljih analiza. S obzirom da mnogo dobivenih podataka može biti ograničene kliničke koristi, kod ovakve vrste testiranja vrlo

je važno u proces odlučivanja odmah uključiti roditelje/ispitanike.

## Savjetovanje prije testiranja

Hrvatsko društvo za humanu genetiku je i prije uvođenja ovih novih tehnologija naglašavalo potrebu da genetičke pretrage indicira medicinski genetičar u sklopu genetičkog savjetovanja, a sada se neophodnost ove preporuke još više nameće (3). Prije odluke o tome da li će se podvrgnuti ispitivanju genoma, bolesnici/roditelje/staratelje treba uputiti u elemente važne za shvaćanje dosega pretrage. To uključuje sve što može biti uzrok neizvjesnosti: dvosmislenost nalaza, pojam vjerojatnosti, te složenosti tumačenja nalaza u odnosu na patogenost, penetrantnost, ekspresivnost, buduće zdravstvene rizike, kao i značenje nalaza za cijelu obitelj. S tim u vezi važno je odmah raspraviti da li nalaz može utjecati na liječenje, podatak koji je vrlo važan roditeljima/pacijentima koji nerijetko imaju nerealna očekivanja od napretka medicine. Posebno treba raspraviti i značenje negativnog rezultata, imajući u obzir ograničenost današnjih spoznaja i činjenice da se tumačenje nalaza može u budućnosti značajno promijeniti. Ukratko, trenutačno se klinički genetičar i roditelj čak i u relativno jasnim slučajevima moraju suočiti s konceptom relativne pouzdanosti i jasnoće nalaza. Ako je nađena varijanta pouzdano patogena, to nipošto ne znači da je poznata patogeneza, da može dati prognozu bolesti ili da rezultat testa može usmjeriti liječenje. Štoviše, često su rezultati dvosmisleni, a klinička korist upitna, na što je potrebno na odgovarajući način pripremiti roditelje kako se kasnije ne bi izazvala dodatna nesigurnost, razočaranje i nepovjerenje.

## Informirani pristanak

Nakon provedenog razgovora, bolesnici/roditelji/staratelji ispunjavaju formular za informirani pristanak kojim izjavljuju da su razumjeli relativne rizike i dobrobiti analize genoma. Formulari se ispunjavaju nakon razgovora s medicinskim genetičarom, a bilo bi optimalno kad bi, nakon što prouče dokument, bolesnici/roditelji/staratelji imali prilike ponovo konzultirati stručnjaka ukoliko

imaju dodatnih pitanja. Ovakav tradicijski model informiranog pristanka na genetičko testiranje uskoro će se morati promijeniti kako bi se mogao prilagoditi složenosti informacija koje nosi analiza genoma. Uloga i odgovornost medicinskog genetičara kao i odluke ispitanika protezat će se kroz duže razdoblje života pojedinca, a neće biti nužno vezane za trenutak kada on pristane na testiranje. Na temelju testiranja moći će se pratiti zdravstveni rizici, modificirati liječenje i razvijati personalizirana medicina tijekom cijelog života ispitanika, a svako korištenje podataka dobivenih analizom genoma zahtijevat će dodatne konzultacije i informirani pristanak (4).

## Otkrivanje slučajnih nalaza tijekom sekvenciranja genoma i oportunistički probir genoma

Prema preporukama *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), genetički laboratoriji u kojima se provodi dijagnostika trebali bi, pored ispitivanja zbog kojeg im je bolesnik upućen, aktivno tragati i izvijestiti o prethodno utvrđenoj listi poremećaja vezanih uz rizik od pojave tumora i srčanih bolesti (tzv. oportunistički genomski probir) (5). Trenutačno je na listi 56 bolesti, a procjenjuje se da bi vjerojatnost da se slučajno pronađe patogena varijanta u genima uključenim u probir bila 1-3%. Preporuka je da se traganje provodi bez obzira da li je ispitanik to tražio i bez obzira je li riječ o djetetu ili odraslom.

Stajalište ACMG-a odudara od dosadašnje prakse, jer je dosad bilo uobičajeno da se testiranjem odgovara na određeno pitanje vezano uz simptome bolesnika. Ako bi se pritom slučajno otkrile dodatne relevantne informacije medicinski genetičar bi to priopćavao u sklopu genetičkog savjetovanja. Za ove "slučajne" nalaze predloženo je korištenje više termina, no čini se da je termin "sekundarni nalaz" ušao u opću primjenu (6). Prema preporukama Europskog društva za humanu genetiku (ESHG, eng. *European Society of Human Genetics*), općenito je prihvaćeno kvalificirano otkrivanje samo onih sekundarnih nalaza kojima je potvrđena klinička korist i na temelju kojih je moguće liječenje. Ne

preporuča se informirati o varijantama s nesigurnim kliničkim posljedicama, no ujedno se preporuča da ih se detaljno dokumentira zbog daljih istraživanja njihovog mogućeg učinka (7). Tumačenje sekundarnih nalaza zahtijeva dodatno vrijeme, a može biti i problematično jer se često o nekim varijantama ne zna dovoljno, a rezultat ovisi i o tehničkim aspektima, npr. pokrivenosti genoma. Sekundarni nalazi često nisu unutar ekspertize medicinskog genetičara koji je ordinirao test, pa su u tom slučaju potrebne dodatne konzultacije koje nisu uvijek lako dostupne (6).

Pojedina društva u Europi naglašavaju činjenicu da je osobna autonomija središnja točka genetičkog savjetovanja te da, nakon odgovarajuće informacije, osoba treba samostalno odlučiti želi li čuti podatke s liste poremećaja koji bi se dobili oportunističkim probirom genoma. Stoga predlažu da se ispitanju samo oni poremećaji za koje je ispitanik prethodno dao pristanak čime bi se izbjeglo da liječnik ima saznanja o rezultatima koje ispitanik ne bi želio saznati (4, 6, 8-10). Pored etičkih, otvaraju se i zakonska pitanja, pa je neophodno da se u skoroj budućnosti donesu smjernice koje će razjasniti koje su obaveze kliničara u takvim situacijama (11). Prve reakcije ESHG-a upućivale su na oprez, a cjelovitije smjernice su objavljene tek nedavno (7). One preporučaju da grupe kliničkih i laboratorijski eksperata definiraju osnovnu listu gena koji bi se trebali testirati u svakom dijagnostičkom postupku, kao i dodatne gene koji mogu biti dodani na listu, ali nisu obavezni (12). Negativan je odnos prema nametanju oportunističkog probira bez uzimanja u obzir autonomije ispitanika i njegove procjene rizika i dobrobiti od ovakvih informacija.

Hrvatsko društvo za humanu genetiku još nije razmatralo mogućnost formiranja liste bolesti za oportunistički probir, no svakako je neophodno da takav popis sadrži samo patogene varijante povezane s teškim bolestima za koje postoji odgovarajuće liječenje ili mogućnost prevencije. Klinička vrijednost i korist ispitivanih varijanti trebala bi biti jasno definirana, a testiranje provedeno u laboratorijima koji imaju ogovarajuću dopusnicu i redovitu vanjsku provje-

ru kvalitete. Pored toga, neophodno će biti dokazati da je korist probira veća od moguće štete koju donosi psihološko opterećenje i medikalizacija života pojedinca. Medicinska dobrobit u takvim slučajevima obično uključuje mogućnost preventivnih ili terapijskih intervencija, praćenje temeljeno na specifičnim smjernicama, bolji uvid u prognozu i rizik ponavljanja. Kao negativni ishodi često se navode stigmatizacija, nedovoljno razlikovanje značenja nositeljstva u odnosu na bolest, neadekvatna percepcija rizika, medikalizacija života, psihičko opterećenje naslijeđenim poremećajem i dr. Oportunistički probir zahtijeva detaljnu genetičku informaciju o nizu poremećaja s liste (koja će se vjerojatno još povećavati), kako bi pojedinac mogao donijeti informiranu odluku. Stoga bi uvođenje oportunističkog probira zahtijevalo mnogo veće kapacitete i reorganizaciju genetičkih savjetovališta koja u Hrvatskoj ionako nedostaju.

#### Testiranje maloljetnika

U skladu s preporukama ESHG-a, Hrvatsko društvo za humanu genetiku zauzelo je stajalište da djecu ne bi trebalo rutinski testirati za nositeljstvo i bolesti koje će se pojaviti u budućnosti (3, 13, 14). Oportunistički probir je u očitoj suprotnosti s ovom dosad općeprihvaćenom preporukom. Ukoliko je riječ o mlađem djetetu, svakako se preporuča odgoditi testiranje dok dijete ne bude zrelo za samostalno odlučivanje. U rijetkim slučajevima kada bi se bolest mogla pojaviti već u djetinjstvu, odnosno kada bi intervencije u djetinjstvu mogle poboljšati prognozu (npr. familijarna adenomatozna polipoza), postoji suglasje da se odlučuje u korist ranog testiranja. U svakom slučaju, prije genetičkog testiranja roditelje treba upozoriti da genetička informacija pripada djetetu i da je treba s njim podijeliti, bilo neposredno nakon testiranja ili u doglednoj budućnosti. Ako adolescent nije zainteresiran za testiranje, a pogotovu ako klinička dobrobit saznanja rezultata genetičkog testa neće biti od važnosti još mnogo godina, njegovo stajalište treba poštovati (10, 15, 16). Američko društvo za humanu genetiku (ASHG) preporuča da roditeljima treba dati mogućnost da odbiju saznanja

o sekundarnim nalazima, s izuzetkom onih slučajeva kada takav nalaz ima ozbiljne implikacije za dobrobit djeteta, a postoje načini da se to spriječi ili ublaži (9). ASHG ističe važnost razlikovanja korištenja sekvenciranja genoma u široke dijagnostičke svrhe od korištenja u analizi ograničenog broja gena u ciljanim ispitivanjima za određeni poremećaj, te daju prednost ovom drugom pristupu kada je u pitanju dijete (15).

#### NEPOSREDNO PONUĐENO GENETIČKO TESTIRANJE

Premda u Hrvatskoj još nije uzelo većeg maha, važno je razmotriti i genetičko testiranje neposredno ponuđeno potrošaču, (DTC, eng. *direct to consumer*) bez posredovanja osobe koja daje genetički savjet, jer zbog svojih negativnih posljedica i konotacija može negativno djelovati na povjerenje javnosti u rezultate genetičke dijagnostike i istraživanja (17). Privatne tvrtke nude danas veliki broj testova (za nositeljstvo, očinstvo, panele za monogenske i/ili multifaktorske bolesti i dr.). Kako bi izbjegli regulativu, u nekim se zemljama često nude ne kao medicinski/dijagnostički nego kao "rekreacijski" testovi. Premda neposredan pristup analizi genoma podupire autonomiju pojedinca i njegovo samostalno odlučivanje o tome da li bi se za nešto testirao, ASHG i ESHG su zauzeli stajalište da zbog složenosti genetičkog testiranja i savjetovanja, samostalno ordiniranje genetičkih testova preko interneta ili telefona ili korištenje paketa za "kućno testiranje" može biti štetno (15, 18, 19). Moguća štetnost uključuje neprikladno korištenje i izvođenje testa, krivo tumačenje rezultata, nedostatak daljeg praćenja, moguće štetne intervencije, poremećaj obiteljske dinamike i dr. DTC testiranje u genetici također otvara pitanje privatnosti, principa samoodređenja i otkrivanja podataka (npr. roditelji - djeca). Pored toga, vrlo je teško procijeniti osjetljivost, specifičnost i točnost tumačenja DTC analize genoma. Stoga bi trebalo da laboratoriji koji pružaju takve usluge točno navedu znanstvene osnove na kojima se temelji testiranje, korištene metode, vrijednost i korist određenog testa. Treba zaštititi privatnost podataka, a korisnik prije testiranja mora biti obaviješten tko će sve imati pristup rezultati-

ma, što je poduzeto da se podatci zaštite, što će se dogoditi s DNA uzorkom nakon završetka analize. Jasno treba biti iskazano tko je vlasnik uzorka i dobivenih podataka uz izjavu da uzorak neće biti prodan ili podijeljen drugima (20).

Dok je to područje u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) relativno dobro uređeno, u Europi je pristup dosta različit. Francuska, Njemačka, Švicarska i Portugal imaju posebne zakone kojima je definirano da genetičko testiranje može provoditi samo liječnik nakon genetičkog savjetovanja i informiranog pristanka, dok Velika Britanija i Belgija dozvoljavaju DTC genetičko testiranje (21). I u nama susjednoj Sloveniji prisutno je DTC genetičko testiranje bez medicinskog nadzora i evaluacije kvalitete pretraga (22). Hrvatsko društvo za humanu genetiku zauzima stajalište da testiranje treba provoditi u akreditiranim laboratorijima, da test mora imati medicinske implikacije, a ordinirati ga, protumačiti i uručiti ispitaniku treba subspecijalist medicinske genetike, u sklopu genetičkog savjetovanja koje uključuje sve a priori prikupljene podatke iz obiteljske i osobne anamneze (3). To stručno mišljenje Hrvatskog društva za humanu genetiku trebalo bi poduprijeti i nacionalnom legislativom.

#### ETIČKE IMPLIKACIJE KORIŠTENJA METODA CJELOGENOMSKOG SEKVENCIRANJA U ISTRAŽIVAČKE SVRHE

Cjelogenomska istraživanja rabe se ne samo u svrhu dijagnostike monogenetskih bolesti nego i u svrhu pronalaska povezanosti određenih genomskih varijanti s kvantitativnim obilježjima ili s pojavom multifaktorskih bolesti poput bolesti koronarnih arterija, infarkta miokarda, moždanog udara, debljine, glaukoma, dijabetesa tip 1 i 2, bipolarnih poremećaja, celijakije ili autizma. Kako bi se uočio mali učinak genetičkih varijanti u analizu je neophodno uključiti veliki broj ispitanika, a u pravilu se analizira više od milijun varijanti po osobi. Stoga cjelogenomske asocijacijske studije (GWAS, eng. *genome wide association studies*) generiraju veliki broj podataka o tisućama osoba. Riječ je o digitalnim podacima koji se obično dijele u prekograničnim, multicentričnim istraživanjima s

drugim centrima, a ponekad su dostupni i preko platformi na mrežnim stranicama (23). Premda su podatci anonimni, kako je riječ o kombinaciji kliničkih podataka i vrlo detaljnih podataka o genomu, moguće je sve povezati i dobiti podatke o identitetu ne samo pojedinca, nego i njegovim srođnicima i široj populaciji kojoj pripada.

Tijekom genetičkog savjetovanja i u sklopu dijagnostičke obrade, DNA bolesnika se pohranjuje s ciljem dijagnostike, ali i daljih istraživanja u području genetike. Neophodno je prethodno dobiti informirani pristanak, a treba imati i jasne smjernice što učiniti u odnosu na očuvanje privatnosti kao i o načinu korištenja ovih uzoraka u istraživanjima koja provodi centar ili njegove suradne ustanove. Naime, dijeljenje podataka i uzoraka postalo je jedan od važnih elemenata znanstvene suradnje, a prikupljanje podataka o bolesnicima u biobankama i u sklopu posebnih projekata uobičajena praksa.

Informirani pristanak kao i mogućnost povlačenja iz ispitivanja zlatni je standard kod provođenja svih genetičkih istraživanja, pa i GWAS-a. Međutim, složenost genomskih istraživanja kao i poteškoće da se točno odredi kako će se podatci i uzorci koristiti u budućnosti, doveli su do toga da su se javile sumnje da li u takvim ispitivanjima uopće može biti odgovarajućeg informiranog pristanka. Naime, u tim slučajevima trebalo bi održati kontakt s ispitanikom i informirati ga odvojeno za svako istraživanje u kojem se planira koristiti njegov uzorak. Stoga se predlaže da bi možda bio primjereniji širi pristanak na uzimanje uzorka koji podrazumijeva da bi on mogao biti korišten u mnogim drugim istraživanjima u budućnosti. Također se predlaže da se informiranom pristanku dade manja etička težina, a da se više fokusira na alternativne vrijednosti, poput istinitosti, detaljnog objašnjenja i očuvanja povjerljivosti. Želi se zadržati vrijednosti koje podupiru informirani pristanak poput autonomije i samoodređenja, ali korištenjem drugih mehanizama koji bi nadomjestili informirani pristanak. Tako neki predlažu da se ispitanici uključe u vođenje biobanki kako bi mogli više odlučivati o korištenju podataka kroz informacijske tehnologije. Pored toga, smatra

se vrlo važnim da se, ako je moguće, prenese povratna informacija, npr. o publikacijama proizašlim iz ispitivanja (24).

Pored ovih općih povratnih informacija korist kojih je općeprihvaćena, moguće je još informiranje sudionika o njegovim osobnim podacima, o čemu još uvijek postoje kontroverze osim u slučaju teških, a izlječivih bolesti. Naime, u slučajevima kada su identificirani nalazi neizvjesnog značenja ili ishoda, ako je riječ o lakšim poremećajima ili teškim neizlječivim bolestima, treba odvagati korist informacije, u odnosu na moguće štete takva saznanja. GWAS najčešće identificira genetičke varijante koje su povezane s malim rizikom za određenu bolest, a nerijetko je slučaj da druga slična istraživanja ne potvrde tu povezanost. Čak i kad je povezanost potvrđena iz više izvora, teško je utvrditi kliničku važnost takvog podatka uzimajući u obzir mali porast rizika i utjecaj mnogih drugih okolinskih, genetičkih i epigenetičkih čimbenika. Kad bi se dokazalo da je takva informacija klinički važna, otvara se pitanje kako će se informacija prosljediti ispitaniku, tko je za to odgovoran, da li u informiranje treba uključiti i druge članove obitelji, te tko će provesti genetičko informiranje, budući da je za tumačenje ovakvih podataka potrebna visoka razina ekspertize (25). Treba imati na umu da su GWAS zasad u domeni istraživanja, da uporabljene tehnike u pravilu nisu onog standarda koji je neophodan za kliničku dijagnostiku, da to nije ista situacija kao kad se otkrije sekundarni nalaz u sklopu kliničke genetičke dijagnostike, te da je klinička korist za ispitanike koji u njima sudjeluju najčešće mala.

I u ovim ispitivanjima potrebno je održati princip privatnosti i povjerljivosti kao i za sve oblike genetičkih informacija. Postoji rizik da se otkriju podatci (npr. očinstvo, određena bolest ili visoka sklonost da se ona razvije i dr.) drugim osobama (članovima obitelji, poslodavcima, osigurateljima itd.). Stoga takva ispitivanja uključuju de-identifikaciju podataka, mjere za osiguranje čuvanja osobnih podataka, ograničavanje pristupa bazama podataka samo istraživanjima koja imaju odobren protokol i etičku propusnicu. Imajući u vidu da su podatci trajno pohranjeni na duže vremensko

razdoblje, realno je pretpostaviti da će u skoroj budućnosti biti moguće spojiti trenutačno anonimne podatke s određenom osobom povezivanjem većeg broja izvora informacija - genomskih, medicinskih i društvenih korištenjem sofisticiranih analitičkih i statističkih tehnika. To može imati implikacije ne samo na pojedinca nego i na njegovu obitelj, pa i pojedine populacije, pa se odgovornost širi i ne odnosi se više samo na istraživače koji su u kontaktu s ispitanicima, nego na velike, najčešće globalne istraživačke mreže koje pohranjuju podatke i uzorke velikog broja pojedinaca u neograničenom vremenskom razdoblju. To je poseban izazov za klasične etičke principe u genetici koji uključuju informirani pristanak, zaštitu privatnost, pravo na povratnu informaciju i sudjelovanje u odlučivanju o daljnjim istraživanjima.

#### POPULACIJSKI PROBIRI NA GENETIČKE BOLESTI

##### Reproduktivni genetički probir

Danas je moguće ponuditi bračnim parovima ili pojedincima bez poznatog rizika za razvoj genetičke bolesti metode probira kojima bi mogli utvrditi da li nose povećan rizik za određeni genetički poremećaj/poremećaje u trudnoći koja je u tijeku ili koja se planira. ACMG već duže preporuča testiranje nositeljstva za određene etničke skupine (anemija srpastih stanica, Tay Sachsova i Gaucherova bolest) i opću populaciju (cistična fibroza, spinalna mišićna atrofija). Danas su u svijetu dostupni kroz javno zdravstvo ili privatno višestruki paneli za ispitivanje nositeljstva, WGS, WES i neinvazivna prenatalna dijagnostika. Kako profesionalna društva nisu identificirala koje bi bolesti trebalo uključiti u prošireni probir nositelja, trenutačno se nude vrlo različiti paneli koji ponekad sadrže i bolesti koje su blage ili se javljaju u kasnoj životnoj dobi (26). Smjernice za uvođenje metoda probira preporučuju da se, pored tehničkih vidova poput kliničke vrijednosti i koristi testa, analiziraju etički i psihosocijalni vidovi provođenja takvih programa. Primjerice, treba biti oprezan kod odluke da li saopćiti informacije o mutacijama koje imaju blagu ekspresiju ili dovode do blagih poremećaja (27). Ovi

programi mogu otkriti mutacije povezane s visokim rizikom za pojavu nekog od sindroma nasljednih tumora u djeteta, informacija može biti predskazujuća, a ne dijagnostička i vezana za pojavu poremećaja u odrasloj dobi (npr. karcinom dojke). Budući roditelji ne moraju biti spremni prihvatiti takve podatke o sebi i svom potomstvu, pa je potrebno dodatno istražiti utjecaj ovakvih spoznaja na reproduktivne odluke i dinamiku obitelji.

Kako programi probira u populaciji nemaju uvijek jasnu medicinsku indicaciju ili dobrobit koja nadvladava moguću psihološku štetu koja se može nanijeti pojedincu i obitelji, organizatori ne bi smjeli neposredno poticati pristupanje testiranju i donošenje reproduktivnih odluka na temelju nalaza. Odluka je na pojedincu, pa stoga mora biti temeljena na dobroj informaciji, bez utjecaja interesnih skupina koje provode probir, a uspjeh programa ne smije se temeljiti samo na prihvaćenosti u populaciji, nego i na tome da li omogućava informirane odluke temeljene na rezultatima probira (26, 27). Evaluacija programa genetičkih probira u reproduktivne svrhe zahtijeva točnu procjenu validiranih mjera informiranog pristanka, što je složeni, multidimenzijski koncept, a uključuje procjenu toga je li razumijevanje predodređenih činjenica u skladu s vrijednostima pojedinca. Zasad ne postoji zlatni standard za evaluaciju znanja i informiranog pristanka u populacijskim genetičkim probirima vezanim za reprodukciju (28). Znanje i autonomija su ključni vidovi informiranog pristanka. Bitno je utvrditi koje elemente u probiru je neophodno jasno objasniti pojedincima, a tu je na prvom mjestu činjenica da je probir dobrovoljan, te da o tome oni samostalno odlučuju. U budućnosti će informacija vjerojatno trebati obuhvatiti većinom opće fenotipove (npr. razvojno zaostajanje/intelektualne poteškoće, kongenitalne anomalije i dr.), a ne pojedine bolesti, jer tehnike koje su nam na raspolaganju omogućavaju otkrivanje velikog broja različitih poremećaja u jednoj pretrazi (24). Postojeći programi trebali bi javno i transparentno objaviti načine na koji dobivaju informirani pristanak kako bi se on mogao evaluirati i usavršavati. Stajalište ESHG-a o proširenom probiru nositelja očekuje se uskoro (29).

##### Novorođenački probir

Američka akademija za pedijatriju i ACMG podupiru obaveznu ponudu novorođenačkog probira za svu djecu. Programi uključuju različite poremećaje - endokrine bolesti, bolesti metabolizma, cističnu fibrozu, gluhoću i kongenitalne srčane greške. Pritom su ponovo afirmirani klasični kriteriji Wilsona i Jungnera za izbor bolesti koje treba uvesti u populacijski probir uz naglasak potrebe transparentnog procesa odlučivanja o tome kojim bolestima treba dati prioritet (30, 31). Nakon odgovarajuće edukacije i savjetovanja o dobrobiti novorođenačkog probira, malog rizika da se otkrije bolest, te koraka koji će se poduzeti u slučaju pozitivnog nalaza probira, roditelji bi morali imati opciju da odbiju postupak. Još je uvijek u tijeku rasprava na koji način najbolje uključiti roditelje u dobivanje pristanka na novorođenački probir. Kako trenutačno različite države na različit način provode edukaciju i savjetovanje roditelja, očekuje se da će cjelokupna analiza dovesti do identificiranja najboljeg pristupa. U SAD postoji opće slaganje oko toga kako postupiti kada se otkrije nositeljstvo, što u europskoj praksi još nije slučaj (15). Očekuje se da će u budućnosti WES unijeti značajne promjene u načinu kako će se provoditi novorođenački probir. Imajući to u vidu, *Public and Professional Policy Committee* ESHG-a objavio je preporuke o uporabi NGS-a u novorođenačkom probiru. Preporuča se da se zasad provode samo ciljane analize i identifikacija samo onih patogenih varijanti koje su vezane za teške bolesti koje se mogu spriječiti ili uspješno liječiti i za koje liječenje treba početi u novorođenačkoj dobi ili ranom djetinjstvu. Uzorak genoma može biti pohranjen i korišten kasnije u životu za ciljane ispitivanja vezana za potrebe personaliziranu medicine (32). ASHG također zauzima stajalište da NGS metode nisu zasad indicirane u novorođenačkom probiru zdrave djece (15).

U zaključku, nova saznanja o utjecaju varijanti genoma na ljudsko zdravlje kao i sve veća dostupnost NGS tehnika omogućavaju da dijagnosticiramo ili predvidimo pojavu mnogih bolesti, te da na temelju podataka dobivenih analizom genoma modificiramo njihovo liječenje.

Personalizirana medicina otvara mogućnost korjenitih promjena u pružanju zdravstvene zaštite u skoroj budućnosti, no prisiljava nas da preispitamo postojeće etičke i kliničke modele razmišljanja te da odvagamo moguće dobrobiti u odnosu na moguće rizike. Neophodno je razvijati postupnike uz dalja istraživanja koja će unaprijediti naše znanje o dobrobiti, ali i negativnim aspektima uvođenja ovih tehnologija u dijagnostiku i liječenje bolesnika, te definirati ulogu i izazove koji se postavljaju pred medicinske genetičare u ovom dinamičnom području medicine.

#### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

#### ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

#### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

#### LITERATURA

- Bowdin SC, Hayeems RZ, Monfared N, Cohn RD, Meyn M. The SickKids Genome Clinic: developing and evaluating a pediatric model for individualized genomic medicine. *Clin Genet.* 2016; 89: 10-9.
- Mendes Á, Paneque M, Sousa L, Clarke A, Sequeiros J. How communication of genetic information within the family is addressed in genetic counselling: a systematic review of research evidence. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24: 315-25.
- Barišić I. Genetičko savjetovanje - stajalište Hrvatskog društva za humanu genetik u Hrvatskog liječničkog zbora. *Paediatr Croat.* 2010; 54: 213-6.
- Ayuso C, Millán JM, Mancheño M, Dal-Ré R. Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:1054-9.
- Green RC, Berg JS, Grody WW et al: ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013; 15: 565-74.
- Roche MI, Berg JS. Incidental findings with genomic testing: implications for genetic counseling practice. *Curr Genet Med Rep.* 2015; 3: 166-76.
- van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV et al. Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21 (1): 1-5.
- Christenhusz GM1, Devriendt K, Dierickx K. Disclosing incidental findings in genetics contexts: a review of the empirical ethical research. *Eur J Med Genet.* 2013; 56: 529-40.
- Clayton EW, McCullough LB, Biesecker LG, Joffe S, Ross LF, Wolf SM et al. Addressing the ethical challenges in genetic testing and sequencing of children. *Am J Bioeth.* 2014; 14: 3-9.
- Christenhusz GM, Devriendt K, Van Esch H, Dierickx K. Focus group discussions on secondary variants and next-generation sequencing technologies. *Eur J Med Genet.* 2015; 58: 249-57.
- Clayton EW, Haga S, Kuszler P, Bane E, Shuttske K, Burke W. Managing incidental genomic findings: legal obligations of clinicians. *Genet Med.* 2013; 15: 624-9.
- Matthijs G, Souche E, Alders M et al: Guidelines for diagnostic next generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 2-5.
- Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Dierickx K. Public and Professional Policy Committee (PPPC) of the European Society of Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG Recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17: 711-9.
- European Society of Human Genetics. Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17: 720-1.
- Botkin JR, Belmont JW, Berg JS et al. Points to Consider: Ethical, Legal, and Psychosocial Implications of Genetic Testing in Children and Adolescents. *Am J Hum Genet.* 2015; 97: 6-21.
- Biesecker BB. Predictive genetic testing of minors: evidence and experience with families. *Genet Med.* 2016 Jan 28. (Epub ahead of print) doi:10.1038/gim.2015.191.
- Corpas M, Valdivia-Granda W, Torres N et al. Crowdsourced direct-to-consumer genomic analysis of a family quartet. *BMC Genomics.* 2015; 16: 910.
- European Society of Human Genetics. Statement of the ESHG on direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18: 1271-3.
- Direct-to-consumer genetic testing: a revised position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2016; 18: 207-8.
- Rafiq M, Iannuale C, Ricciardi W, Boccia S. Direct-to-consumer genetic testing: a systematic review of european guidelines, recommendations, and position statements. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2015; 19: 535-47.
- Borry P, van Hellemond RE, Sprumont D et al. Legislation on direct-to-consumer genetic testing in seven European countries. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20: 715-21.
- Vrecar I, Peterlin B, Teran N, Lovrecic L. Direct-to-consumer genetic testing in Slovenia: availability, ethical dilemmas and legislation. *Biochem Med (Zagreb).* 2015; 25: 84-9.
- Thiel DB, Platt J, Platt T et al. Testing an online, dynamic consent portal for large population biobank research. *Public Health Genomics.* 2015; 18: 26-39.
- Bunnik EM, de Jong A, Nijssingh N, de Wert GM. The new genetics and informed consent: differentiating choice to preserve autonomy. *Bioethics.* 2013; 27: 348-55.
- Wolf SM, Branum R, Koenig BA et al. Returning a research participant's genomic results to relatives: analysis and recommendations. *J Law Med Ethics.* 2015; 43: 440-63.
- Lazarin GA, Haque IS. Expanded carrier screening: A review of early implementation and literature. *Semin Perinatol.* 2016; 40: 29-34.
- Edwards JG, Feldman G, Goldberg J et al. Expanded carrier screening in reproductive medicine-points to consider. *Obstet Gynecol.* 2015; 125: 653-62.
- Ames AG, Metcalfe SA, Dalton Archibald A, Duncan RE, Emery J. Measuring informed choice in population-based reproductive genetic screening: a systematic review. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23: 8-21.
- Henneman L, Borry P, Chokoshvili D et al. Responsible implementation of expanded carrier screening: Summary and recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* (in press) 2016.
- Trotter TL, Fleischman AR, Howell RR, Lloyd-Puryear M. Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children response to the President's Council on Bioethics report: the changing moral focus of newborn screening. *Genet Med.* 2011; 13: 301-4.
- Kemper AR, Green NS, Calonge N et al. Decision-making process for conditions nominated to the recommended uniform screening panel: statement of the US Department of Health and Human Services Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. *Genet Med.* 2014; 16: 183-7.

32. Howard HC, Knoppers BM, Cornel MC, Wright Clayton E, Sénécal K, Borry P. European Society of Human Genetics; P3G International Paediatric Platform; Human Genome Organisation; and the PHG Foundation. Whole-genome sequencing in newborn screening? A statement on the continued importance of targeted approaches in newborn screening programmes. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23: 1593-600.

### Summary

#### ACTUAL TOPICS IN GENETIC COUNSELING

##### I. Barišić

*The progress in next-generation sequencing technologies has enabled the application of these methods in clinical practice in the diagnosis of monogenic diseases, risk assessment for multifactorial disorders and the development of personalized medicine. These methods may be offered in the programs of population screening, whether for target groups within the reproductive genetic screening or for the general population as part of neonatal screening. In addition to benefits in providing a quick and accurate diagnosis or prognosis, individualized treatment, the possibility of testing other high-risk family members, and making reproductive decisions based on high quality information, there are possible adverse outcomes of genomic testing. They primarily include results of dubious clinical benefit, incidental findings and psychological burden for the individual and family, especially when it comes to minors. In the case of genomic tests that are offered directly to consumer, there is a risk of inappropriate use, performance and interpretation of test results and insufficient protection of personal data. In large multicentric research studies there is a danger of linking stored genomic, medical and social data using sophisticated analytical and statistical techniques that can endanger anonymity. All this is a challenge for medical geneticists that during genetic counselling should inform patients/family about all the possibilities and limitations of the genomic analysis in clinical practice and research. Further studies are needed to advance our knowledge of benefits and negative aspects of the introduction of new technologies in the diagnosis and treatment of patients, and of the role and challenges lying before medical geneticists in this dynamic field of medicine.*

Descriptors: GENOME SEQUENCING, EXOME SEQUENCING, GENETIC TESTING, GENETIC COUNSELING, INFORMED CONSENT, INCIDENTAL FINDINGS, OPPORTUNISTIC SCREENING, MINORS, REPRODUCTIVE RISK, NEWBORN SCREENING, ETHICS

*Primljeno/Received: 26. 2. 2016.*

*Prihvaćeno/Accepted: 15. 3. 2016.*