

SOUBORNÉ SDĚLENÍ

Genomový novorozenecký screening – etické otázky a praktické výzvy

Genomic newborn screening – ethical questions and practical challenges

Věra Franková^{1,2}, Pavel Ješina²

¹Ústav humanitních studií
v lékařství, 1. lékařská fakulta,
Univerzita Karlova, Praha

²Klinika pediatrie a dědičných
metabolických poruch,
1. lékařská fakulta, Univerzita
Karlova a Všeobecná fakultní
nemocnice v Praze

Práce byla podpořena
programem Cooperatio,
vědní oblasti Zdravotnické
vědy, projektem BBMRI_CZ
LM2023033, projektem
LM2023067 a výzkumným
záměrem – RVO VFN 64165.

SOUHRN

Franková V, Ješina P. Genomový novorozenecký screening – etické otázky a praktické výzvy

Cílem novorozeneckého screeningu (NS) je identifikovat novorozence se závažnými, ale léčitelnými onemocněními, a to před nástupem klinických příznaků. Pokles nákladů a zlepšení technologií genomového sekvenování vedou k úvahám o rozšíření programu NS o řadu dalších vzácných genetických onemocnění, která lze nyní identifikovat pomocí sekvenování rozsáhlých oblastí genomu. Začlenění genomového sekvenování do programu NS bude klást vysoké nároky na celý systém. Bude třeba dobudovat infrastrukturu pro zajištění informovaného souhlasu, zvládnout velký nárůst počtu genomových testů, jejich rychlé provedení a vyhodnocení, zajistit komplexní multidisciplinární péči o asymptomatické jedince, navrhnout vhodné systémy pro ukládání a přístup ke genomickým datům a zajistit vhodné vyhodnocení programu. Genomový NS by navíc nabízel možnosti rozšíření analýzy na onemocnění, jejichž zařazení primárně nenaplnuje přínos screeningového programu. Jsou jimi například neléčitelná onemocnění, choroby s nástupem v dospělosti nebo detekce asymptomatického přenašečství pro různé genetické choroby. Etické otázky, které genomový NS vyvolává, se týkají zejména problematiky informovaného souhlasu a ochrany soukromí. Nutno je též vyvážit přínos pro jedince a újmu plynoucí z možných nálezů genomového sekvenování. Všechny tyto problémy je třeba před zavedením genomového sekvenování do programu NS adekvátně diskutovat a řešit.

Klíčová slova: novorozenecký screening, vzácná onemocnění, genomové sekvenování, genomická data, etické otázky, genetická onemocnění

SUMMARY

Franková V, Ješina P. Genomic newborn screening – ethical questions and practical challenges

The aim of newborn screening (NBS) is to identify newborns with serious but treatable diseases before the onset of clinical symptoms. Declining costs and improvements in genome sequencing technologies have led to consideration of expanding the NBS programme to include a number of other rare genetic diseases that can now be identified by sequencing large regions of the genome. Incorporating genome sequencing into the programme will place high demands on the whole NBS system. It will be necessary to build the infrastructure to ensure informed consent, manage the large increase of genomic tests and their rapid execution, provide comprehensive multidisciplinary care for asymptomatic individuals, design appropriate systems for storage and access to genomic data, and ensure appropriate evaluation of the programme. In addition, genomic NBS would offer opportunities to extend the analysis to diseases whose inclusion does not primarily fulfil the aims of a screening programme. These include, for example, nontreatable diseases, diseases with onset in adulthood or detection of asymptomatic carriers for various genetic diseases. The ethical issues raised by genomic NBS are mainly related to the issues of informed consent and privacy. It is also necessary to balance the benefit and the potential harm to the individual that can arise from the findings of genomic sequencing. All of these issues need to be adequately discussed and addressed prior to the introduction of genomic sequencing into the NBS program.

Key words: newborn screening, rare diseases, genome sequencing, genomic data, ethical questions, genetic diseases

Korespondující autorka:

Mgr. Věra Franková, Ph.D. et Ph.D.
Ke Karlovu 2
128 08 Praha 2
vera.frankova@lf1.cuni.cz

Novorozenecký screening (NS) je jedním z nejúčinnějších a nejuspěšnějších celosvětových programů veřejného zdraví. Cílem NS je identifikovat novorozence se závažnými, ale léčitelnými onemocněními, a to před nástupem klinických příznaků, aby se tak zabránilo nevratnému poškození jejich zdraví nebo i smrti. Klíčem k úspěchu NS jsou nízké náklady, všeobecná dostupnost a vysoká důvěra veřejnosti, která se promítá do účasti dosahující téměř 100 %. V důsledku významného poklesu nákladů a zlepšení technologií genomového sekvenování začíná v současné době narůstat zájem o to, aby se programy NS rozšířily o řadu dalších vzácných genetických onemocnění, která lze nyní identifikovat pomocí sekvenování rozsáhlých oblastí genomu, jako je exom, případně celý genom. Využití genomového sekvenování v rámci NS vyvolává etické otázky, které jsou spjaty zejména s možností provádět screening i pro onemocnění, která jsou neléčitelná nebo nastupují až v dospělosti. Pomocí genomového NS lze zjistit i přenašečství genetických onemocnění, které je důležité z hlediska reprodukčních rozhodnutí a má důsledky nejenom pro testovaného novorozence, ale i pro další členy rodiny. V rámci našeho sdělení bychom chtěli ukázat na možnosti genomového NS, zároveň však i upozornit na etické a praktické problémy s ním spojené.

MOŽNOSTI GENOMOVÉHO NOVOROZENECKÉHO SCREENINGU

Do programů NS je zahrnuto velmi málo vzácných onemocnění, která jsou v současné době považována za léčitelná a s rostoucím počtem nových léčebných postupů rozdíl mezi léčitelnými a screenovanými onemocněními neustále roste.⁽¹⁾ Začlenění genomového sekvenování, při němž se analyzují pouze patogenní varianty u předem definovaných genů vedoucích s vysokou pravděpodobností k onemocnění, představuje příležitost k testování dalších chorob, pro které standardní biochemické metody používané v současném NS nejsou vhodné. Patří mezi ně potenciálně stovky kardiovaskulárních, endokrinních, hematologických, imunologických, neurologických a skeletálních poruch a také dětské nádorové syndromy.⁽²⁾ Kromě toho by genomový NS umožňoval dodatečně flexibilní přidání nově léčitelných onemocnění s minimálními náklady. Zároveň je genomový screening testem, který funguje stejně dobře u nedonošených i donošených dětí, čímž překonává některá současná omezení NS.

Navíc lze genomická data získaná v novorozeneckém věku využívat po celý život jedince k doplnění informací o jeho zdravotním stavu. Mohou sloužit jako podklad pro dodatečné analýzy založené na klinických indikacích v průběhu života (např. při zkoumání příčin opožděného vývoje) nebo mohou zahrnovat jiné typy screeningu pro rizika různých onemocnění nastupujících v dospělosti (např. různé typy nádorových onemocnění). Zároveň lze informace generované genomovým NS využít v genetickém poradenství k reprodukčním rozhodnutím jak u genetických příbuzných novorozence, tak v budoucnu i pro něj. Jako jedno z možných budoucích využití je prohledávání genomických dat v reálném čase na farmakogenomické varianty při předepisování

léčiv. Kromě toho by mohla být genomická data s příslušným souhlasem použita ve výzkumu ke zlepšení diagnostiky, screeningu a terapie vzácných onemocnění, a to zejména včasnou účastí dotyčného v klinickém zkoušení na základě molekulárního potvrzení diagnózy. Přesto je to právě celoživotní neměnnost a využitelnost/zneužitelnost genomických dat generovaných genomovým NS, která přináší celou řadu etických a praktických otázek.

ETICKÉ ASPEKTY A PRAKTICKÉ OTÁZKY GENOMOVÉHO NOVOROZENECKÉHO SCREENINGU

Etické problémy spojené se screeningovými programy obecně charakterizuje často uváděný výrok M. Graye: „Všechny screeningové programy způsobují újmu, některé přinášejí i užitek a některé z nich přinášejí více užitku než újmy při přiměřených nákladech.“⁽³⁾ Újma může být způsobena jednotlivci buď v důsledku samotného screeningového testu, nebo v důsledku následných vyšetření a léčby, může zahrnovat psychosociální dopady, finanční zátěž či fyzické nepohodlí. Screeningové programy mohou také narušit celý systém zdravotní péče tím, že zvyšují nároky (personální, technické atd.) na systém a celkové náklady, čímž následně ovlivní i přerozdělování zdrojů.⁽⁴⁾

Zahrnutí genomového sekvenování do NS by kladlo další výzvy a problémy v každé fázi stávajícího programu (tab. 1). Vyžadovalo by dobudování rozsáhlé infrastruktury pro zajištění informovaného souhlasu a zapojení rodičů, zvládnutí velkého nárůstu počtu genomových testů a jejich rychlého provedení s nízkými náklady, zajištění přístupu ke komplexní multidisciplinární péči o asymptomatické jedince, navržení vhodných systémů pro ukládání a přístup ke genomickým datům a zajištění vhodného sledování výkonnosti a vyhodnocení programu.

Se zavedením genomového sekvenování do NS vzniknou velmi pravděpodobně problémy týkající se získání souhlasu s jeho provedením, následným uchováváním dat a jejich případným využitím k výzkumu. Uchovávání dat a jejich možné další využití (případně zneužití) může mezi veřejností vzbudit obavy o zachování soukromí a nedůvěru, a tím snížit celkovou účast v NS programu.⁽⁵⁾ Jako jedno z řešení je navrhováno oddělení genomového NS od standardního NS, což by ještě více logisticky zatížilo celý systém. Zároveň je otázkou, jaké přístupy zvolit, aby bylo ohledně genomového NS docíleno vhodného informování a vzdělávání budoucích rodičů i další laické veřejnosti. Je také třeba velmi pečlivě zvážit načasování poskytování informací a získání souhlasu.⁽⁶⁾ K informování o NS je často využíváno období bezprostředně po porodu, přestože je považováno za nejméně vhodné.⁽⁷⁾ Proto by měly být informace o NS předány a souhlas rodičů s provedením zajištěn již v prenatálním období. Je samozřejmě otázkou, jak toto z praktického hlediska efektivně zajištit.

Využitím genomového sekvenování v NS by vznikly nové výzvy týkající se možnosti rozšíření analýzy na různá onemocnění, jejichž zařazení primárně nenaplňuje přínos

Tab. 1: Jednotlivé fáze programu novorozeneckého screeningu (NS) při začlenění genomového sekvenování a s ním spojené výzvy a problémy, upraveno podle⁽¹⁾

Fáze v programu NS	Proces	Otázky spojené s genomovým NS
1. Informování a souhlas rodičů	Rodiče informováni o standardním a genomovém NS: podstata a postup, přínosy a rizika, očekávané nálezy, využití dat ve výzkumu	Načasování informování? Prenatálně, nebo postnatálně? Způsob informování? Načasování získání souhlasu? Opt-in nebo opt-out pro další využití dat?
2. Odběr a analýza vzorků	Odběr vzorků a jejich transport, izolace DNA, sekvenování, analýzy dat, reportování nálezu	Výběr onemocnění? Podle věku nástupu? Podle závažnosti? Léčitelnosti? Výběr genetických variant k reportování? Lhůty pro analýzu a reportování nálezu?
3. Sdělování nálezů	Kontaktování rodičů novorozenců s pozitivním výsledkem screeningu, poskytnutí genetického poradenství, zajištění konfirmačního vyšetření včetně vyšetření rodičů a případně sourozenců	Jak se systém vyrovná s vyšším počtem falešně pozitivních nálezů? Jaká metoda bude zvolena pro konfirmační testování? Genetická, nebo jiná (např. biochemická)?
4. Léčba	Poskytnutí multidisciplinární péče, přínos a rizika časné léčby, předpokládané výsledky, psychosociální podpora	Rovné možnosti přístupu k léčbě v rámci systému zdravotní péče? Poskytnutí možnosti zapojení do klinického zkoušení?
5. Vyhodnocení programu	Monitorování dlouhodobých výsledků u pacientů a jejich rodin, zjišťování efektivity NS programu	Jak budou výsledky měřeny? Mortalita? Snížení morbidit? Efektivita nákladů? Přijatelnost a účast v programu?
6. Uchovávání a opakované použití dat	Uchovávání a opakované využití dat ke klinickým, dalším screeningovým a výzkumným účelům, začlenění dat do digitálních zdravotních záznamů	Zajištění průběžného souhlasu s novým účelem využití? Jak bude s daty nakládáno po dosažení dospělosti jedince? Kdo bude mít k datům přístup a za jakých podmínek?

screeningového programu. Jsou jimi například neléčitelná onemocnění, choroby s nástupem v dospělosti nebo detekce asymptomatického přenašečství pro různé genetické choroby. Je otázkou, kdy by měla být genomová data za účelem zjištění takových onemocnění analyzována. Nálezy tohoto typu by mohly být nabízeny v průběhu času, tedy v té životní fázi, kdy se stanou relevantními. Objevují se ale i názory prosazující to, aby většina nálezů týkajících se zdraví byla sdělena rodičům již v kojeneckém věku, včetně onemocnění nastupujících v dospělosti a přenašečství.^(9,10) To je v přímém rozporu s mnoha odbornými pokyny i mezinárodními deklaracemi, které doporučují provádět genetické testování u nezletilých pouze tehdy, pokud z něj plyne klinická využitelnost již v dětství, jinak odložit genetické testy až do dospělosti jedince, kdy se sám může o jejich provedení rozhodnout.⁽¹¹⁾ Zároveň se jako opodstatněné jeví obavy z psychosociálních dopadů a vlivu takových nálezů na rodinné vztahy.

Sekvenování a rychlé bioinformatické zpracování velkého počtu vzorků za nízkou cenu bude pro stávající systém NS velkou výzvou. Za nejvíce problematickou je ovšem považována interpretace genomických dat. Diagnostika genetického onemocnění vyžaduje, aby lékař interpretoval výsledek genomické analýzy v kontextu kompletního klinického obrazu jednotlivce – osobní i rodinné anamnézy, nálezů fyzikálního vyšetření a výsledků dalších laboratorních a zobrazovacích metod. Důležité je zvažovat i další znalosti o nemoci – typ dědičnosti, penetrance a různá variabilita klinických projevů. Pokud by se univerzální NS spoléhal na sekvenování celého exomu nebo genomu, pak by bylo pro potvrzení diagnózy v každém případě nutné kompletní klinické posouzení genetického onemocnění. Z toho vyplývá, že identifikace patogenních variant prostřednictvím genomového NS nemůže být rovnocenná klinické diagnóze.⁽¹²⁾

Interpretace nálezů z genomové analýzy je v diagnostice vzácných onemocnění do značné míry i závislá na dostupnosti genomických dat rodičů, která slouží jako vodítko pro filtrování a interpretaci variant (míru patogenity, identifikaci *de novo* variant a stanovení jejich fáze). Pokud by genom rodičů byl sekvenován jako součást genomového NS, generoval by tento požadavek nutnost získat souhlas obou rodičů, a následně tedy odebrat, sekvenovat a analyzovat až 3× více vzorků. To by zřejmě způsobilo velké logistické problémy a zásadně zvýšilo náklady na celý program NS. Přístupy k filtrování a interpretaci variant v rámci screeningu se proto pravděpodobně soustředí ne na genomovou analýzu rodičů, ale budou vycházet z populačních údajů a předchozích poznatků o patogenitě variant v lékařské literatuře nebo databázích.⁽¹⁾

Zvláštní pozornost si zasluhuje otázka neúplné penetrance a variabilní expresivity. Penetrance mnoha vzácných onemocnění v dětském věku je obvykle vysoká, ale tato otázka je stále aktuální u některých dětských srdečních a nádorových predispozičních syndromů. Některé metabolické poruchy, jako je Pompeho choroba a X-vázaná adrenoleukodystrofie, mohou mít celou řadu klinických projevů od těžkých forem v raném dětství až po formy s nástupem v dospělosti a korelace mezi genotypem a fenotypem není vždy jasná. Podobně zařazení chorob vázaných na X chromozom vyvolává otázky, zda omezit hlášení nálezů pouze na chlapce, protože dívky často ne onemocní nebo mohou mít pozdější a mírnější projevy.

Znepokojivý je také potenciál sociálního stigmatu a iatrogenizace dětí s diagnózou genetické choroby, které jsou presymptomatické nebo u nichž se kvůli neúplné penetranci nemoc nikdy nemusí projevit. Tento scénář by byl zvláště znepokojivý, pokud by zvýšený dohled nebo profylaktická léčba zasáhly kvalitu života dítěte nebo jej vystavily intervencím s nepříznivými dopady. Omezení analýzy pouze

na patogenní varianty u závažných, ale léčitelných dětských poruch přinese relativně málo pozitivních nálezů. Naopak podstatné odchylky od tradičních cílů NS, jako je zařazení onemocnění s nástupem v dospělosti, neléčitelných poruch, přenašečství a farmakogenomických nálezů, variant s nízkou penetrancí nebo nejistým významem, pravděpodobně povedou k nálezům téměř u všech novorozenců.⁽¹⁾

ZÁVĚR

Úvahy o brzkém začlenění genomového sekvenování do NS lze považovat za předčasné. Před jeho budoucím zavedením

je potřeba pečlivě zvážit rozsah potřebných změn ve stávajících procesech NS a s tím související nárůst celkových nákladů. Z etických aspektů bude nutno se zaměřit zejména na problematiku informovaného souhlasu, ochranu soukromí a vyvážení přínosu pro novorozence a možné újmy plynoucí z různých typů nálezů genomového sekvenování. Jedním z jasných důsledků případného zařazení genomového sekvenování do NS je potřeba zásadního zvýšení počtu zdravotníků s genetickým vzděláním, a to jak klinických genetiků, tak i bioinformatiků a laborantů. Zároveň je nutno zajistit adekvátní vzdělávání odborné lékařské veřejnosti v problematice genetiky a genomiky. |

LITERATURA

1. **Stark Z, Scott RH.** Genomic newborn screening for rare diseases. *Nature Rev Gen* 2023; 24: 755–766.
2. **Bick D, Ahmed A, Dasha D, et al.** Newborn screening by genomic sequencing: opportunities and challenges. *Int J Neonatal Screen* 2022; 8(3): 40–48.
3. **Gray JA, Patrick J, Blanks RG.** Maximising benefit and minimising harm of screening. *Br Med J* 2008; 336: 480–483.
4. **Holm IA, Agrawal PB, Ceyhan-Birsoy O, et al.** The BabySeq project: implementing genomic sequencing in newborns. *BMC Pediatrics* 2018; 18: 225.
5. **Ramizadeh V, Friedman JM, de Wert G, et al.** Exome/genome-wide testing in newborn screening: a proportionate path forward. *Front Genet* 2022; 13: 865400.
6. **Vears DF, Savulescu J, Christodoulou J, et al.** Are we ready for whole population genomic sequencing of asymptomatic newborns? *Pharmacogenomics Personalized Med* 2023; 16: 681–691.
7. **Franková V, Dohnalová A, Pešková K, et al.** Factors influencing parental awareness about newborn screening. *Int J Neonatal Screen* 2019; 5: 35.
8. **Parisi MA, Caggana M, Cohen JL, et al.** When is the best time to screen and evaluate for treatable genetic disorders?: A lifespan perspective. *Am J Med Genet Part C* 2023; 193: 44–55.
9. **Holm IA, McGuire A, Pereira S, et al.** Returning a genomic result for an adult-onset condition to the parents of a newborn: insights from the BabySeq project. *Pediatrics* 2019; 143 (Suppl 1): S37–43.
10. **VanNoy GE, Genetti CA, McGuire AL, et al.** Challenging the current recommendation for carrier testing in children. *Pediatrics* 2019; 143 (Suppl 1): S27–32.
11. **Borry P.** Evers-Kiebooms G, Cornel MC, et al. Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG Recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(6): 711–719.
12. **Murray MF, Giovanni MA, Doyle DL, et al.** DNA-based screening and population health: a points to consider statement for programs and sponsoring organizations from the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021; 23(6): 989–995.