

## Kam kráčí genetické testování v onkologii?

Metody molekulární genetiky stále více zasahují do onkologie a stávají se její nedílnou součástí.

Genetické markery v nádorové tkáni se používají pro klasifikaci nádorů a predikci odpovědi na cílenou léčbu a umožňují přesněji stanovit prognózu onemocnění. Rozrůstají se požadavky na tato vyšetření a patologie přijímá pod svá křídla genetické metody testování a rozvíjí se do oblasti „molekulární patologie“. Je to dobře, neboť patolog by měl být schopen komplexně hodnotit všechny histologické i molekulárně genetické parametry a předávat onkologovi ucelenou představu o typu a chování nádoru.

Každý člověk má jinou genetickou výbavu a jednotlivé varianty v genomické DNA mohou ovlivňovat vstřebávání a metabolismus léčiv, a tím u někoho zvyšovat pravděpodobnost, že léčba bude málo úspěšná, nebo naopak odhalí s určitou pravděpodobností, že léčebná dávka může být příliš toxická. Pokud je evidentní, že tyto genetické varianty mají klinické využití a umožní lepší rozhodování lékařů o indikaci léčebných přípravků nebo regulaci tolerované dávky, je farmakogenomika velkým přínosem pro mnohem účinnější farmakoterapii.

Hereditární nádorová onemocnění provázejí spoustu rodin a velká část pacientů s nádory prsu, vaječníků, kolořekta i dělohy, pacientů se vzácnějšími nádory a jejich familiární kumulací, procházejí genetickým testováním. Důležité je, že se nám podařilo vytvořit síť pracovišť lékařské genetiky, které

se těmito rodinám věnují, a síť molekulárně genetických laboratoří, které efektivně testují různé nádorové syndromy. V každé rodině se jedná o hledání „jehly v kupce sena“, každá rodina může mít svou specifickou mutaci uloženou kdekoli v celém průběhu rizikových genů, a nestačí se tedy zaměřit na vybrané mutace. Molekulární genetik společně s klinickým genetikem určují, zda zjištěné varianty nebo mutace mají skutečný biologický význam, zda nejsou pouze vzácnou sekvenční variantou, které na riziko onemocnění nemají vliv. Všechny molekulárně genetické laboratoře by dnes měly mít akreditaci ČIA (Český institut pro akreditace) dle ISO normy 15189 a měly by splňovat poměrně vysoké standardy pro všechna důležitá testování. K tomu patří i mezinárodní kontroly kvality, které umožní, aby laboratoř měla zpětnou vazbu, zda testuje dobře, zda je schopna svými metodami najít všechny mutace, které se mohou v genech objevit, a správně je interpretovat.

Technologický vývoj jde rychle kupředu, a zatímco ještě nedávno bylo standardní pouze sekvenování „Sangerovou“ metodou, v současnosti začínáme používat „novou generaci sekvenování“, rychlejší, poměrně spolehlivou s možností buď osekvenovat „široce“ (s nízkým počtem opakování) a rychle velké množství genů, což je důležité u mnohých hereditárních syndromů, nebo osekvenovat „do hloubky“ (s vysokým počtem opakování). Toto hluboké sekvenování umožňuje především v he-

matatoonkologii najít mutace a přestavby i v naprosto minoritních nádorových klonách, a toho následně využít pro diagnostiku, včetně minimální reziduální choroby, predikci léčebné odpovědi a ve výzkumu nových léčiv. Co bude dále na klinické úrovni s těmito výsledky, musí určit onkolog, klinický genetik i další specialisté.

Pro hereditární nádory a hledání příčinné mutace v rodině bude a již mnohdy je „sekvenování nové generace“ přínosem. Pokud dobře určíme spektrum kandidátních genů u daných syndromů, podaří se nám poměrně rychle najít všechny varianty i patogenní mutace v celém jejich rozsahu. Oříškem bude klasifikace všech variant, které se v mnoha genech naleznou. Některé budou jasně patogenní, ale kromě toho najdeme i spoustu těch neškodných nebo možná neškodných. Budeme se učit se v bohatém spektru výsledků vyznat tak, abychom mohli předkládat onkologům hodnověrné nálezy, bez rizika falešně pozitivních nebo negativních hodnocení. Připravujeme se a zkusíme nové metody, hledáme všechny kandidátní geny, které mohou být vhodné k testování. Zatím se v diagnostice neubíráme „celogenomovým“ ani „celoexomovým“ sekvenováním, to se především užívá pro výzkum. V budoucnu to ale možné bude a bude to, doufejme, sloužit pro dobro pacientů.

*doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.  
Oddělení epidemiologie a geneticky nádorů  
Masarykův onkologický ústav, Brno*