

## EuroGentest: evropský projekt zaměřený na harmonizaci a zvýšení úrovně genetických služeb

Macek M. ml., Čamajová J., Křenková P., Norambuena P., Goetz P., Macek M., Havlovicová M., Štambergová A.

Ústav biologie a lékařské genetiky – Centrum cystické fibrózy, UK 2. LF a FN Motol, Praha  
ředitel prof. MUDr. M. Macek ml., DrSc.

**Klíčová služba: genetické vyšetření, DNA diagnostika, kontrola kvality, normy, doporučení, Evropská unie**

**EuroGentest: an EU-funded Project for Harmonisation and Improvement of the Quality of Genetic Services**

**Key words: genetic tests, DNA diagnostics, quality control, norms, guidelines, EU**

Celosvětově je genetická diagnostika založena na špičkových vědeckých poznatcích. V posledním desetiletí navíc došlo k rychlému zavádění vědeckých výsledků do každodenní molekulárně-genetické diagnostické praxe a genetika tak začíná mít významný dopad na většinu klinických oborů. Molekulárně-genetická diagnostika (nebo také DNA diagnostika) se stává neméně významným oborem, jako již její „zavedenější kolegyně“ – klinická biochemie. S tím souvisí i skutečnost, že genetické laboratoře (DNA diagnostika, cytogenetika a biochemická genetika) začínají rozvíjet stejnou problematiku organizace práce a kontrol jakosti (certifikace a akreditace podle norem ISO), která již delší dobu existuje v doméně klinické biochemie. Zkrátka DNA diagnostika opouští převážně výzkumné laboratoře a stává se rutinní diagnostickou disciplínou [1, 2].

Je třeba mít na paměti, že nekvalitní DNA diagnostika a nepřesné či zavádějící následné genetické poradenství může způsobit velké problémy nejenom pacientům, ale na rozdíl od jiných oborů i jejich rodinám. Meziroční nárůst DNA diagnostiky v zemích Evropské unie navíc pokračuje doslova závratným tempem, které se pohybuje mezi 100 až 300 % [3]. Existují kvalifikované odhady, že v rámci rozšířeného Evropského společenství trpí nějakou geneticky podmíněnou chorobou okolo 30 milionů lidí! Jak nové, tak stávající členské státy shledávají, že genetická onemocnění představují stále větší břemeno pro jejich zdravotnické systémy, přičemž poslední

odhady Evropské komise hovoří přibližně o přímých nákladech v řádu 700 milionů EUR ročně.

Projekt EuroGentest, financovaný z výzkumných prostředků 6. rámcového programu Evropské komise ([www.eurogentest.org](http://www.eurogentest.org)), řeší v průběhu let 2005–2010 komplexní problémy spojené s genetickou diagnostikou vytvořením evropské sítě „excellence (Network of Excellence)“ v oblasti genetického vyšetření – tj. molekulární genetické a cytogenetické diagnostiky, biochemické genetiky, včetně zvýšení kvality genetického poradenství.

Celková filozofie projektu EuroGentest spočívá v integraci jinak roztržitých národních aktivit v této oblasti a jejich převedení na společného jmenovatele. V podstatě se jedná o jakousi „sítí sítí“. Tento organizační model funguje tak, že podporuje neustávající cyklus kritické profesní sebereflexe na národní a evropské úrovni. Takto jsou pod jednou „střechou“ integrovány i dřívější projekty 5. rámcového programu a paralelní projekty 6. rámcového programu Evropské unie. EuroGentest zahájil aktivní spolupráci například s projekty Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)), EMQN ([www.emqn.org](http://www.emqn.org)), CF Network ([www.cfnetwork.be](http://www.cfnetwork.be)), ERNDIM ([www.erndimqa.nl/](http://www.erndimqa.nl/)) a SAFE ([www.safenoe.org](http://www.safenoe.org)). Projekt má rovněž plnou podporu Evropské společnosti lékařské genetiky ([www.eshg.org](http://www.eshg.org)) a Evropské cytogenetické asociace ([www.biologia.uniba.it/eca/](http://www.biologia.uniba.it/eca/)).

Díky účasti předních expertů z celé Evropy vytváří projekt EuroGentest potřebnou infra-

strukturu a prostředky, pokyny a procedury, které zajistí strukturalizaci, harmonizaci a zlepšování celkové jakosti všech genetických služeb v EU. Tento široce pojatý projekt rovněž zahrnuje všechny relevantní otázky spojené s genetickým vyšetřením, včetně otázek právních, otázek z oblasti zdravotnické politiky a dopadu na ekonomiku zdravotnictví, práv duševního vlastnictví a etických a společenských otázek. Projekt řeší i složitou problematiku lékařské mlčenlivosti či informovaný souhlas pacientů nebo jejich zákonných zástupců v souvislosti s dopady genetického vyšetření nejenom na pacienta, ale i jeho širší rodinu.

Na základě tohoto celkového cíle pak byly stanoveny následující hlavní úkoly projektu:

- Vytvořit vysoce kvalitní síť referenčních pracovišť, poskytujících komplexní genetická vyšetření.
- Podporovat výzkum, řádné využívání, kontrolu a zajištění jakosti a adekvátní řízení genetických služeb.
- Harmonizovat akreditace laboratoří zabývajících se genetickým testováním a certifikace systémů externí kontroly jakosti (EQA) pro oblast cytogenetiky, biochemické a molekulární genetiky na evropské, regionální i národní úrovni.
- Vytvořit postupy a pokyny pro validaci metod a technologií používaných při genetickém vyšetření.
- Identifikovat současné i budoucí potřeby pro referenční měření, procedury a kontrolní materiály pro laboratorní analýzy používané při DNA a biochemické diagnostice.
- Poskytnout genetickým pracovníkům zdravotnického sektoru, koncovým uživatelům i úřadům působícím ve zdravotnictví portfolio infor-

mačních zdrojů zajištěné jakosti a nástrojů medicínské informatiky.

- Zlepšit kvalitu služeb genetického poradenství a sjednocení postupů v různých evropských zemích.
- Připravit seznam organizací poskytujících a produkujejících vzdělávací materiály pro odbornou veřejnost a pacienty.
- Definovat jednotná kritéria pro pregraduální a postgraduální vzdělávání v genetice a vyhodnocovat národní nebo soukromé doškolovací aktivity.

Projekt EuroGentest by se postupně měl stát modelem pro podobné iniciativy v rozvojových zemích a pro jejich rozvoj zajistit příhodnou institucionální podporu. V této souvislosti byl již započat v roce 2007 další paralelní projekt 6. rámcového programu Evropské unie – Capability ([www.capabilitynet.eu](http://www.capabilitynet.eu)), který poznatky z EuroGentestu operativně přenáší do partnerských rozvojových zemí.

Celková koordinace projektu je zajišťována hlavním řešitelem a operativní manažerskou skupinou („Steering Group“), odpovídajících za každodenní chod a rozvoj projektu. Poradní sbor projektu se skládá ze zástupců národních společností pro lékařskou genetiku, představitelů biotechnologických firem, reprezentantů státních úřadů, ministerstev zdravotnictví a školství jednotlivých členských zemí Evropské unie, včetně zástupců amerických genetických společností a regulačních orgánů (jako je například CDC). Toto vše zajišťuje maximální kvalitu řešení projektů a operativní usměrnění projektu podle posledních výsledků vědeckého výzkumu.

V rámci sítě EuroGentest existuje šest základních pracovních jednotek (tab. 1). Každá jednotka je rozdělena do jednotlivých pracovních skupin

**Tab. 1. Šest základní jednotek projektu EuroGentest.**

<b>Jednotka 1</b>	Řízení jakosti a akreditace genetického testování	Elisabeth Dequeker (Belgie), Michael Morris (Švýcarsko)
<b>Jednotka 2</b>	Informační zdroje a bioinformatika	Segolene Ayme (Francie), Bruno Dallapiccola (Itálie)
<b>Jednotka 3</b>	Klinická genetika	Ulf Kristoffersson (Švédsko), Joerg Schmidtke (Německo), Helena Kääriäinen (Finsko), Jorge Sequeiros (Portugalsko)
<b>Jednotka 4</b>	Etické, právní a společenské otázky	Herman Nys, Kris Dierickx (Belgie)
<b>Jednotka 5</b>	Výzkum a nové technologie, problematika patentů	Bert Bakker (Nizozemsko), Milan Macek Jr. (Česká republika), Gert Matthijs (Belgie)
<b>Jednotka 6</b>	Vzdělávání a komunikace s pacienty	Alastair Kent (GIG, Velká Británie), Domenico Coviello (Itálie)

a jejich příslušných pracovních „balíčků“ (Work-packages – tj. jasně vytyčených cílů a metod jejich řešení, včetně definovaných výstupů). Mezi vedoucími jednotek a koordinátory pracovních „balíčků“ jsou zástupci většiny evropských zemí a jejich aktuální přehled je uveden na výše uvedené webové stránce projektu.

Na našem pracovišti jsme zapojeni do technické evaluace moderních metod detekce neznámých mutací (Jednotka 5. projektu) na podkladě analýzy křivek tání s vysokým rozlišením (HRMCA – High Resolution Melt Curve Analysis). Studie má za cíl posoudit citlivost, specifitu a robustnost HRM na základě analýzy klinických DNA vzorků genu pro rakovinu prsu – *BRCA1*. Předběžné výsledky napovídají, že pro mutační skenování bude metoda HRM dobře využitelná v klinicko-diagnostických laboratořích. V této souvislosti se naše pracoviště rovněž podílí na vytváření obecných doporučení pro validaci molekulárně-genetických metod v rámci Jednotky 1. projektu. Byly stanoveny a definovány základní validační parametry. Dále jsou rozpracovány konkrétní validační postupy pro nejčastěji využívané molekulárně-genetické metody.

Konečně v rámci jednoho z důležitých úkolů projektu vytváříme pokyny pro validaci metod a technologií pro vyšetřování mutací genu pro cystickou fibrózu (*CFTR*), která představuje jedno z nejčastěji vyšetřovaných monogenních onemocnění vůbec. Jedná se tak o první krok v pilotním projektu pro přípravu metodických pokynů pro validaci/verifikaci metod, a to jak komerčně dodávaných kitů, tak i metod vyvinutých samotnými laboratořemi. Jedním z nejzávažnějších výstupů této studie byla skutečnost, že až 50 % laboratoří, které se zúčastnily této studie, svévolně modifikují protokol výrobce, přestože jde o tzv. CE označené (tj. plně validované) kity. V takovém případě každá modifikace komerčního protokolu musí být danou laboratoří řádně validována. Tato studie umožní zvyšovat kvalitu diagnostické péče i v tomto ohledu, protože stále více laboratoří místo „doma vyvinutých metod“ začíná používat komerční diagnostické soupravy. Naše pracoviště se rovněž podílí na stanovení minimálních standardů pro pregraduální a postgraduální výuku lékařské genetiky ve spolupráci s pracovníky katedry lékařské genetiky IPVZ Praha ([www.ipvz.cz](http://www.ipvz.cz)).

Od zahájení projektu EuroGentest v lednu 2005 došlo k podstatnému pokroku a v současné době jsou již plně rozvinuty všechny plánované aktivity. Konaly se rovněž různé semináře, schůzky expertů i mezinárodní sympozia. Malé a střední podniky se aktivně zapojily do tvorby webových stránek a do technologických aspektů

projektu. Ve spolupráci s projektem Orphanet vzniká ústřední databáze evropských genetických laboratoří a bylo již dosaženo podstatného pokroku v oblasti identifikace dostupných národních vzdělávacích materiálů pro pacienty a jejich rodiny. Konečně dochází i k propojení národních zástupců společností pro lékařskou genetiku do aktivit projektu – tj. včetně Společností lékařské genetiky ([www.slg.cz](http://www.slg.cz)). Aktuální informace lze získat na podrobné webové stránce projektu, kde již v současné době existuje celá řada zajímavých informací k bezplatnému stažení. Zde je také možné se registrovat na jednotlivé školicí akce a odborné workshopy.

Zásadním problémem projektu je však přetrvávající rozdílná praxe v oblasti lékařské genetiky v různých částech Evropské unie. Tento problém je však zmírňován nadšením a obětavostí, které účastníci projektu prokazují. Bohužel příliš často stojí genetické vyšetření, například ve srovnání s vyšetřením na rakovinu, pohlavně přenosné či kardiovaskulární choroby, na národní úrovni na posledních žebříčcích politických priorit... Z tohoto důvodu, stejně jako ze zřejmých důvodů potřebnosti standardů pro genetické vyšetření, je možné dosáhnout výsledků právě prostřednictvím projektu tohoto rozsahu a zaměření.

**Podpořeno projektem EuroGentest (FP6-512148) a VZ FNM 00064203.**

---

## Literatura

---

1. **Godard B, Kaariainen H, Kristoffersson U, Tranebjaerg L, Coviello D, Ayme S.** Provision of genetic services in Europe: current practices and issues. *Eur. J. Hum. Genet.* 2003;11(Suppl. 2):13–48.
2. **McNally E, et al.** Report on the ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications, 2004. [http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/report\\_en.htm](http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/report_en.htm).
3. **Ibarreta D, Elles R, Cassiman JJ, Rodriguez-Cerezo E, Dequeker E.** Towards quality assurance and harmonization of genetic testing services in the European Union. *Nat. Biotechnol.* 2004;22:1230–1235.
4. **Hayhurst R, Cassiman JJ.** EuroGentest standing up to services – first year demonstrates good progress harmonizing community approaches. *J. Appl. Genet.* 2006;47:5–7.
5. **Cassiman JJ.** Research network EuroGentest: a European Network of Excellence aimed at harmonizing genetic testing services. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005;13:1103–1105.

*Prof. MUDr. Milan Macek ml., DrSc.  
Ústav biologie a lékařské genetiky UK 2. LF  
FN Motol  
V Úvalu 84  
150 06 Praha 5  
e-mail: milan.macek.jr@lfmotol.cuni.cz*