



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2022 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

РЕДАКЦИОННА СТАТИЯ

Европейски препоръки за прилагане на пълно геномно секвениране при диагностика на редки заболявания

Георги Искров^{1,2}, Румен Стефанов^{1,2}

¹ Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

² Институт по редки болести, Пловдив

През 2022 г. бяха публикувани **нови европейски препоръки за прилагане на пълно геномно секвениране (Whole Genome Sequencing, WGS) при диагностика на редки заболявания**. Този документ е плод на съвместна работа между EuroGentest и европейския проект Solve-RD, финансиран по програма Horizon 2020 [1]. EuroGentest е дългогодишна европейска инициатива, която има за цел насърчаване и развитие на генетичната диагностика в Европа. Първоначално стартирала като европейски проект, днес EuroGentest е интегрирана като работна група към Европейското дружество по генетика на човека (European Society of Human Genetics, ESHG) и е неразделна част от дейностите на тази организация [2].

През 2016 г. EuroGentest публикува препоръки за диагностично **секвениране от следващо поколение (Next Generation Sequencing, NGS)**, с цел да подпомогне лабораториите при внедряване и акредитация на NGS в диагностична среда. Основен фокус на тези насоки бяха пълното екзомно секвениране (Whole Exome Sequencing, WES) и таргетното секвениране, откриващо еднонуклеотидни варианти (Single Nucleotide Variants, SNV) и вмъквания / делеции [3]. Оттогава насам обаче, WGS все повече навлиза в диагностиката на редките заболявания, тъй като позволява едновременно откриване на SNV, структурни варианти (Structural Variants, SV) и други видове варианти. Това развитие логично налага преосмисляне и актуализиране на действащите препоръки и ръководства за диагностика [1].

Новопубликуваните насоки преразглеждат и осъвременяват предишните препоръки от 2016 г. В работния процес на обсъждане и ревизия, продължил над две години, са включени **специалисти от различни европейски страни, както и представители на европейските референтни мрежи (ERM)** за редки заболявания [1]. ERM са основополагащ елемент от общоевропейската клинична и научноизследователска инфраструктура за редки болести. Тези мрежи съответно имат ключова роля при внедряването и разпространението на международно ниво на диагностични и терапевтични иновации в областта на редките заболявания.

Окончателният набор от препоръки е финализиран през май 2021 г. и приет от представители на ERM, Европей-

ския борд по медицинска генетика (European Board of Medical Genetics, EBMG) и ESHG. Насоките обхващат широк спектър дейности – от контрол на качеството на различните лабораторни процедури до отчитане и съобщаване на диагностичните резултати. Целта на новите препоръки е преди всичко да се изброят основните пунктове, които трябва да се вземат предвид от страна на генетици, биоинформатици и други специалисти, които участват в прилагането на WGS в рамките на диагностичния процес [1].

Публикуването на тези насоки е интересно и от друг аспект. През 2017 г. у нас бе осъществено проучване на **нагласите и очакванията за едно потенциално прилагане на WGS** [4]. Изследването бе проведено сред специалисти по педиатрия и медицинска генетика и фокусът му беше насочен конкретно към **използването на неселективно WGS за всички новородени като част от действащата програма за масов неонатален скрининг в България**. Това проучване разкри редица любопитни резултати.

Докато половината от анкетиранияте педиатри заявиха подкрепа за прилагането на WGS в рамките на масовия неонатален скрининг, мнозинството от генетиците заеха по-скоро неутрална позиция по този въпрос [4]. **Измежду основните опасения бяха подчертани етичните аспекти при използването на WGS**, които биват считани за еднакво важни с медицинските такива. Сред изведените препоръки от това изследване бяха **необходимостта от регулиране на по-високо ниво на защита на изследваните лица срещу потенциална злоупотреба с лични данни, както и подобряването на достъпа до генетично консултиране и психологическа подкрепа за пациентите и техните близки**. Трябва да се отбележи, че все пак както педиатрите, така и генетиците бяха на мнение, че действащият масов неонатален скрининг в България може да бъде разширен [4]. Докато понастоящем неселективното WGS за всички новородени не се възприема като целесъобразен вариант, **селективното WGS може съществено да помогне за скъсяване на диагностичния път при редица редки и ултра редки заболявания**.

Сравнявайки тези изводи за България от 2017 г. с новопубликуваните европейски препоръки от тази година, виждаме **подчертаното значение на етичните съображения при WGS**. Това е особено важно, имайки предвид, че прилагането на WGS увеличава вероятността за откриване на варианти, предразполагащи към заболяване, различно от първоначалния диагностичен въпрос (т.нар. случайни находки) [1,3]. Препоръките от 2022 г. изрично упоменават, че лабораториите трябва да имат **ясно дефиниран протокол за адресиране на случайни находки преди прилагането на самата диагностичната процедура посредством WGS**. Медицинските специалисти трябва да предоставят генетично консултиране и да

получат информирано съгласие преди WGS [1]. Лабораториите трябва да предвидят възможни последващи изследвания в резултат на идентифициране на случайни находки. От тези структури обаче не се очаква систематично да анализират повторно данните и да докладват нови находки (освен ако това не бъде изрично поискано по съответния ред) [1]. Обръща се внимание, че **резултатите от WGS могат да не бъдат решаващи или окончателни, а само да генерират хипотези**. Не на последно място, данните от WGS могат да се използват за изследователски цели само и единствено при предоставяне на адекватно информирано съгласие [1].

Стремителното развитие и навлизане на нови диагностични технологии е **изключително важна възможност за подобряване и оптимизиране на диагностиката на редките и ултра редките заболявания**. Немалко от тези пациенти преживяват истинска диагностична „одисея“ до получаването на окончателна диагноза, като този процес може да трае с години и да бъде съпътстван с множество здравни, емоционални и финансови неудобства и травми за болните и техните

близки. От тази гледна точка, WGS определено отваря нови врати за навременно и акуратно поставяне на диагноза. **От друга страна обаче, WGS не следва да бъде абсолютизирано като диагностичен способ**. Както и по-ранното проучване от България, така и новопубликуваните европейски препоръки поставят редици немедицински въпроси, които първо следва да получат своя адекватен отговор преди да се премине към широко прилагане на WGS.

Библиография

1. Souche E, Beltran S, Brosens E, et al. Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics for rare diseases. Eur J Hum Genet. 2022 May 16. Epub ahead of print.
2. Cassiman JJ. EuroGentest NoE, the ESHG, and genetic services. Eur J Hum Genet. 2017 Dec;25(s2):S47-S49.
3. Matthijs G, Souche E, Alders M, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. Eur J Hum Genet. 2016 Jan;24(1):2-5. Erratum in: Eur J Hum Genet. 2016 Oct;24(10):1515.
4. Iskrov G, Ivanov S, Wrenn S, et al. Whole-Genome Sequencing in Newborn Screening-Attitudes and Opinions of Bulgarian Pediatricians and Geneticists. Front Public Health. 2017 Nov 20;5:308.