



VIA MEDICA

www.gastroenterologia.viamedica.pl

Anna M. PietrzakKlinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Testy genetyczne w praktyce gastroenterologicznej

Genetic testing in gastroenterology practice

STRESZCZENIE

Ze względu na duże koszty dostępność testów genetycznych w codziennej praktyce lekarskiej jest ograniczona. W ostatnich latach obserwuje się natomiast dynamiczny rozwój testów genetycznych skierowanych bezpośrednio do pacjentów. Dlatego konieczne staje odróżnienie chorób, w których diagnostyka genetyczna jest niezbędna do ustalenia pewnego rozpoznania, od tych, w których potrzeba badań genetycznych jest ograniczona, bądź nie ma jej wcale. W niniejszym

ABSTRACT

Due to the high costs, the availability of genetic testing in everyday medical practice is limited. In recent years, the rapid development of genetic tests addressed directly to consumer can be observed. Therefore, it becomes necessary to distinguish diseases in which the genetic testing is essential to establish the diagnosis, and those in which the need for genetic testing is limited, or no such a necessity exists at all. This

artykule szczegółowo omówiono diagnostykę chorób gastroenterologicznych wymagających badań genetycznych: choroby trzewnej, hemochromatozy, choroby Wilsona i dziedzicznego zapalenia trzustki. Scharakteryzowano także pozostałe choroby z zakresu gastroenterologii, gastroonkologii i zakaźnych chorób gastroenterologicznych, w których badania genetyczne mogą być przydatne.

Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 3, 99–106

Słowa kluczowe: badania genetyczne, celiakia, choroba Wilsona, hemochromatoza

article discusses the diagnosis of gastrointestinal diseases which require genetic testing: coeliac disease, hemochromatosis, Wilson's disease and hereditary pancreatitis. Other diseases in the field of gastroenterology, gastrooncology and infectious gastrointestinal diseases are also presented in which genetic tests are only helpful.

Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 3, 99–106

Key words: genetic testing, coeliac disease, Wilson's disease, hemochromatosis

WSTĘP

Zanim zostanie dokonana próba odpowiedzi na pytanie, kiedy w praktyce gastroenterologicznej potrzebne są testy genetyczne, należy zwrócić uwagę na to, że mimo coraz dokładniejszych metod, testy genetyczne mają nadal istotne ograniczenia. Jak dotąd nie ma stuprocentowej pewności, że niewykrycie danej mutacji oznacza brak choroby. I przeciwnie, wykrycie mutacji nie musi oznaczać, że jej nosiciel na pewno zachoruje [1].

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi badania genetyczne należy wykonać wówczas,

gdy może to mieć wpływ na dalsze losy badanego bądź jego rodziny. Kiedy potwierdzenie lub wykluczenie mutacji zmieni rokowanie i w konsekwencji nadzór, wpłynie na modyfikację leczenia lub stylu życia. Badania genetyczne bywają też wykorzystywane w ocenie nadwrażliwości na leki, jak na przykład oznaczenie polimorfizmu genów odpowiedzialnych za produkcję enzymów (TPMT, tiopurynom-transferaza metylowa) niezbędnych do metabolizowania azatiopryny [2].

Obecnie badania genetyczne mogą być wykonane w dwojaki sposób. Przede wszyst-

Adres do korespondencji:

lek. Anna Pietrzak
Klinika Gastroenterologii
Onkologicznej
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5,
02–781 Warszawa
tel.: 22 546 23 28,
faks: 22 546 30 35
e-mail: anpietrzak@gmail.com

Tabela 1. Zaaprobowane przez agencje ochrony zdrowia testy genetyczne wykorzystywane w codziennej praktyce lekarskiej, w mikrobiologii do diagnostyki chorób zakaźnych przewodu pokarmowego [9]

Bakterie	Wirusy
<i>Clostridium difficile</i>	CMV
<i>Enterococcus sp.</i>	HBV, HCV
<i>Escherichia coli</i>	HPV
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Mycobacterium sp.</i>	Grzyby
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Candida sp.
<i>Staphylococcus sp.</i>	
<i>Streptococci</i>	
<i>Yersinia pestis</i>	

Pogrubił badania, które są niezbędne do potwierdzenia rozpoznania
 CMV — wirus cytomegalii; HBV — wirus zapalenia wątroby typu B; HCV — wirus zapalenia wątroby typu C; HPV — ludzki wirus brodawczaka

kim na zlecenie lekarza, i wówczas część z nich może być refundowana. Choć w koszyku świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) znajduje się ponad 1000 badań genetycznych (prenatalnych, onkologicznych, metabolicznych, autoimmunologicznych itp.), nie mają one jednak przypisanego kodu procedury. Refundacja przysługuje tylko w przypadku indywidualnej umowy z NFZ poszczególnych poradni genetycznych o odpowiednich profilach [3]. Druga możliwość badań genetycznych to komercyjne testy skierowane bezpośrednio do konsumentów (DTC, *direct to consumer tests*). Należy zaznaczyć, że ze względu na brak jakiegokolwiek wglądu w jakość procedur i ich niepewną wiarygodność, w opinii europejskich i amerykańskich instytucji ochrony zdrowia, wyniki tych oznaczeń nie powinny być interpretowane w sposób wiążący przez lekarzy [4].

MOŻLIWOŚCI DIAGNOSTYKI GENETYCZNEJ

Do badań genetycznych wykorzystuje się materiał biologiczny, przy czym najpopularniejsze są badania śliny (dzięki dużej stabilności DNA) i tkanki, na przykład guza nowotworowego. W mikrobiologii materiałem do badań genetycznych jest patogen [5–7]. Większość badań opiera się na wariantach reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) i techniki mikromacierzy, zdolnych do wykrycia nawet drobnych delecji bądź duplikacji przy użyciu metod oznaczania polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP, *single nucleotide polymorphism*) oraz polimorfizmów liczby kopii (CNV, *copy number variation*). Jeśli konieczne jest zbadanie mutacji jedno-

genowych, korzysta się z sekwencjonowania — drugiej bądź, obecnie coraz częściej, trzeciej generacji (NGS, *next generation sequencing* oraz NANO-PORE — sekwencjonowania zależnego od przepływu prądu) [5, 7]. Badanie asocjacyjne całego genomu (GWAS, *genome wide association study*) to technika polegająca na mapowaniu całego genomu w poszukiwaniu różnych polimorfizmów w genach, a następnie na określaniu ryzyka zachorowania na podstawie rachunku prawdopodobieństwa [2]. Do wykrywania patogenów najczęściej używa się testów amplifikacji kwasów nukleinowych (NAAT, *nucleic acid amplification tests*) [8, 9]. Badanie materiału genetycznego patogenu służy do rozpoznawania zakażeń i kwalifikacji do leczenia. Badania te stosuje się często także w zakażeniach przewodu pokarmowego, a w ostatnich latach dostępne są komercyjnie, tak zwane „gastropanele”, które umożliwiają jednoczesowe badanie wielu ustalonych wcześniej patogenów. Zaaprobowane przez europejskie i amerykańskie agencje do spraw ochrony zdrowia testy genetyczne, wykorzystywane na co dzień w mikrobiologii gastroenterologicznej, przedstawiono w tabeli 1.

Kwintesencją badań genetycznych są te w kierunku występowania predyspozycji i wykrywania wczesnych, niewykrywalnych innymi metodami postaci chorób. Najużyteczniejsze i stosowane na największą skalę są obecnie badania genetyczne w onkologii. W tabeli 2 przedstawiono najczęstsze nowotwory przewodu pokarmowego, wraz z genami, których mutacji się poszukuje [5]. Większość z tych oznaczeń jest refundowana przez NFZ i zgodnie z wytycznymi światowych towarzystw onkolo-

Tabela 2. Najważniejsze zespoły dziedziczne oraz nowotwory sporadyczne, w których oznaczenia genetyczne mają znaczenie w diagnostyce [5]

Choroba	Geny
Polipowatość gruczolakowata rodzinna (+ atenuowana, zespół Gardnera)	<i>APC</i>
Polipowatość związana z genami <i>MUTYH</i> ,	<i>MUTYH</i>
Zespół Peutz-Jeghersa	<i>STK11</i>
Zespół Cowden	<i>PTEN</i>
Polipowatość młodzieńcza	<i>BMPR1A, SMAD4</i>
Zespół Lyncha	<i>MLH1, MSH2,6, PMS2, EPCAM, BRAF</i>
Sporadyczny rak jelita grubego	<i>KRAS, BRAF, PIK3CA, 15-PGDH, NDRG4</i>
Dziedziczny rozlany rak żołądka	<i>CDH1</i>
Rodzinny rak trzustki	<i>BRCA1,2, ATM, CDKN2A, PALB2, STK11,</i>
Dziedziczny GIST	<i>CKIT</i>
Rak wątrobowokomórkowy	<i>GPC3, LYVE1, geny kodujące survivinę</i>

GIST — nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego

Zgodnie z wytycznymi badania genetyczne powinny być wykonywane w określonych grupach pacjentów, ale nie w celu rozpoznania nowotworu, bo ten rozpoznaje się mikroskopowo, ale po to, by określić ryzyko, przewidzieć skuteczność leczenia czy ustalić predyspozycję genetyczną do jego rozwoju

Tabela 3. Najczęstsze choroby gastroenterologiczne, w diagnostyce których rolę odgrywają badania genetyczne [6]

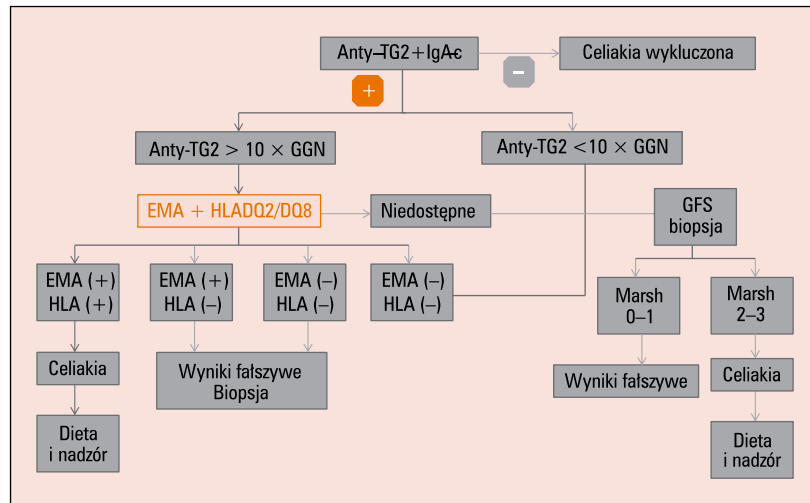
Grupa	Choroba	Geny
Nieswoiste choroby zapalne jelit	Choroba Crohna	<i>NOD2, IL-10, STS3, NKX2.3, TPMT</i> i inne
	WZJG	<i>IL-10, STS3, NKX2.3, ECM1, TPMT</i> i inne
Inne choroby jelit	Choroba trzewna*	<i>HLA-DQ2, HLA-DQ8</i>
Metaboliczne choroby wątroby	Choroba Wilsona	<i>ATP7B (H1069Q)</i>
	Hemochromatoza	<i>HFE (C282Y), TFR2, SLC40A1</i>
Inne	Niedobór α_1 -antyproteazy	Warianty genów dla A1AT: Z,S,Null,M _M
	Ostre porfirie	<i>PBGD, ALAD, CPOX, PPOX</i>
	Hiperbilirubinemia	<i>UGT1A1, ABCC2, SLCO1B1,3</i>
	Choroba Hirschsprunga	<i>ECE1, EDN3, EDNRB, GDNF, KIAA1279</i>
	Dziedziczne zapalenie trzustki	<i>PRSS1, CTRF, SPINK1</i>

WZJG — wrzodzące zapalenie jelita grubego; na jasnoszarym tle choroby, w których diagnostyka genetyczna jest niezbędna do ustalenia rozpoznania (*jedynie u dzieci); pogrubiono badania z zakresu farmakogenomiki wykorzystywane w codziennej praktyce klinicznej

gicznych najpowszechniejsze mutacje powinny być oznaczane w codziennej praktyce. Ze względu na koszty dostępność badań genetycznych jest jednak w Polsce ograniczona. W przyszłości być może będzie można wykorzystywać informacje genetyczne w profilaktyce chorób onkologicznych, na przykład oznaczając mutację w genach *PIK3CA* i *PGDH* w wycinkach z prawidłowej błony śluzowej okrężnicy, w celu przewidywania skuteczności aspiryny w profilaktyce nowotworowej czy *NDRG4* i *BMP3* w stolcu w badaniach przesiewowych w kierunku raka jelita grubego [10, 11].

Również w gastroenterologii badania genetyczne mają swoją ugruntowaną rolę,

od wspomagającej diagnostykę po niezbędną do ustalenia rozpoznania. Tabela 3 zawiera najczęstsze choroby gastroenterologiczne, w diagnostyce których badania genetyczne mają zastosowanie. Choroby, w których badania genetyczne mają znaczenie pomocnicze, ale ich wykorzystanie istotnie ułatwia diagnostykę, to choroby zapalne jelit, metaboliczne i cholestatyczne choroby wątroby oraz całe spektrum chorób dziedzicznych. Do chorób wymagających oznaczeń genetycznych do ustalenia pewnego rozpoznania należą choroba trzewna, choroba Wilsona oraz hemochromatoza i dziedziczne zapalenie trzustki [6].



Rycina 1. Algorytm diagnostyczny w przypadku podejrzenia choroby trzewnej u dzieci i młodzieży [12]
 Anty-TG2 — przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej; IgA-c — całkowite stężenie immunoglobulin w klasie A; GGN — górna granica normy; EMA — przeciwciała antyendomysialne; HLA — badanie genetyczne; HLA DQ2/DQ8 — geny odpowiedzialne za występowanie choroby trzewnej; GFS — gastroscopia; Marsh — czterostopniowa klasyfikacja histologiczna opisująca nieprawidłowości typowe dla choroby trzewnej. Opis w tekście

CHOROBY WYMAGAJĄCE DIAGNOSTYKI GENETYCZNEJ W GASTROENTEROLOGII

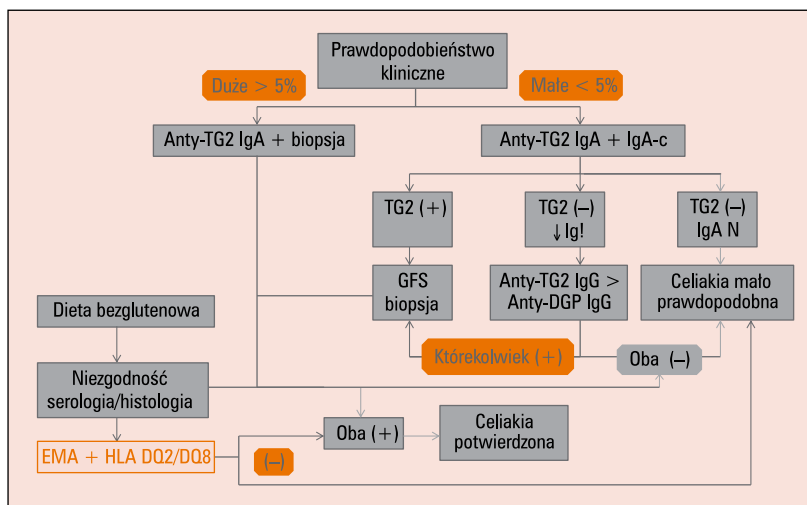
Choroba trzewna

U dzieci i młodzieży z objawami sugerującymi chorobę trzewną (biegunka, chudnięcie, niedobory wzrostu i wagi), diagnostykę rozpoczyna się od badania serologicznego przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej (anty-TG2). Jeśli wynik jest wyraźnie dodatni (ponad 10-krotnie przekracza górną granicę normy), to już na drugim etapie diagnostyki należy wykonać badania genetyczne w kierunku obecności genów *HLA-DQ2* i *HLA-DQ8*. Geny te, zlokalizowane na chromosomie 6p21, są silnie powiązane z chorobą trzewną. Ich stwierdzenie jest niezbędne, choć niewystarczające do rozpoznania choroby (nosiicielstwo w populacji ogólnej może wynosić nawet 20–30%). W przypadku potwierdzenia obecności HLA-DQ2/DQ8 kontynuuje się diagnostykę serologiczną na podstawie przeciwciał antyendomysialnych. Jeśli i te będą obecne, u dzieci powinno się rozpoznać i leczyć chorobę trzewną z pominięciem badań endoskopowych i mikroskopowych [12]. Jeśli w toku diagnostyki nie zostaną spełnione omówione wcześniej kryteria, bądź badania genetyczne nie są dostępne, należy wykonać gastroscopię z pobraniem wycinków do oceny mikroskopowej (szczegółowy schemat postępowania przedstawiono na rycinie 1). Postęp

w diagnostyce genetycznej wprowadzonej na szeroką skalę umożliwił rewolucję w rozpoznawaniu choroby trzewnej u dzieci, co przez dziesięciolecia stanowiło problem, ze względu na inwazyjny charakter gastroscopii wymagającej znieczulenia ogólnego.

Odmienne jest podejście diagnostyczne u dorosłych, u których na podstawie objawów klinicznych podejrzewa się choroby trzewnej. Najważniejszą rolę odgrywają badania serologiczne i mikroskopowe wycinków pobranych w trakcie gastroscopii. Badania genetyczne są wykonywane, z jednym wyjątkiem, na zakończenie diagnostyki i służą raczej do wykluczenia choroby w przypadku niespójnych wyników wcześniejszych testów. Wspomniany wyjątek stanowią chorzy, którzy przed rozpoczęciem diagnostyki wprowadzili dietę bezglutenową i nie chcą z niej zrezygnować. Wówczas badanie genetyczne jest wykonywane na wstępnym etapie. Obowiązujący obecnie algorytm diagnostyczny w przypadku podejrzenia choroby trzewnej u osób dorosłych przedstawiono na rycinie 2 [13].

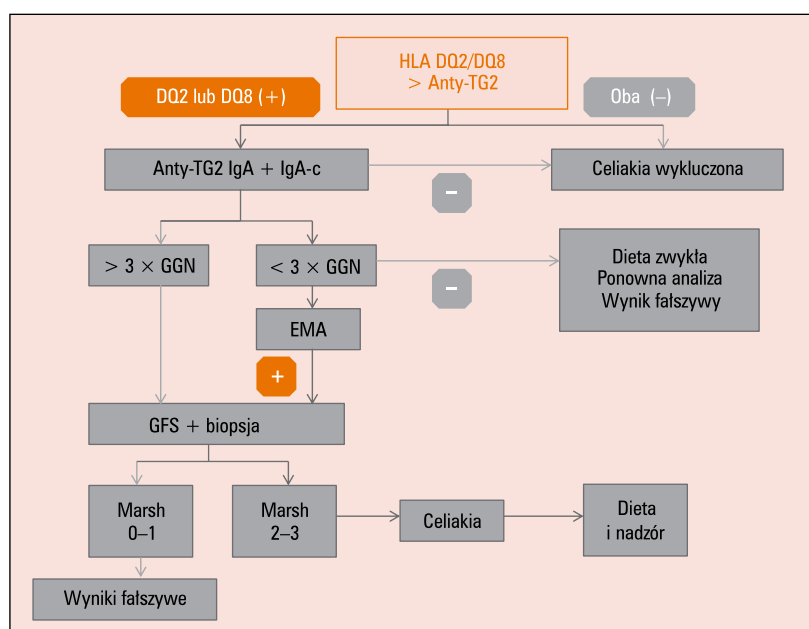
Osobną grupę stanowią osoby bez objawów, ale będące w grupach ryzyka choroby trzewnej (tab. 4). U nich powinno być wykonane jako pierwsze badanie „przesiewowe”. Dopiero gdy stwierdzi się obecność typowych genów, należy zaplanować dalszą diagnostykę serologiczną oraz endoskopową i w przypadku potwierdzenia rozpoznania — wdrożyć leczenie, mimo braku dolegliwości (ryc. 3) [12].



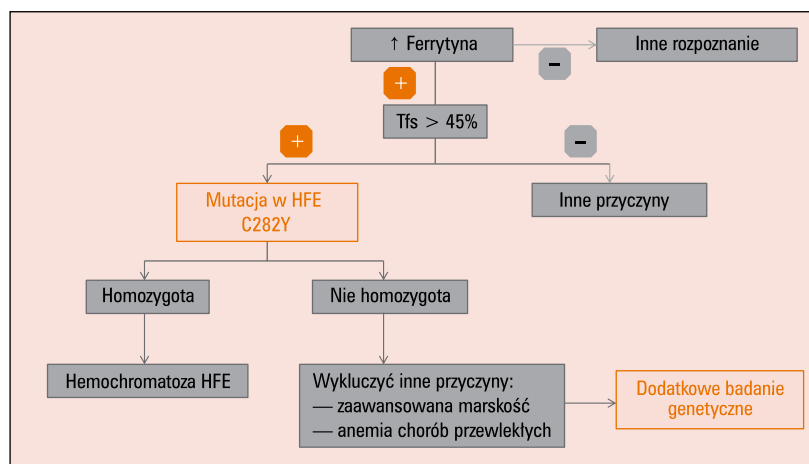
Rycina 2. Algorytm diagnostyczny u dorosłych z podejrzeniem choroby trzewnej [13]
Skróty omówione na rycinie 1. U pacjentów z niedokrwistością z niedoboru żelaza, zespołem Downa, cukrzycą typu I, osteoporozą, zespołem jelita drażliwego ryzyko wystąpienia choroby trzewnej wynosi > 5%. Opis w tekście

Tabela 4. Choroby będące czynnikiem ryzyka choroby trzewnej wymagające diagnostyki przesiewowej [12, 13]

Choroba	Ryzyko choroby trzewnej (%)
Cukrzyca typu I	5–8
Autoimmunologiczne choroby wątroby i tarczycy	5
Zespół Downa	5–12
Zespół Turnera	4–8
Zespół Williamsa	8
Niedobór IgA	2–8
Nefropatia IgA	4



Rycina 3. Algorytm diagnostyczny u bezobjawowych osób z grup ryzyka zachorowania na chorobę trzewną [12]
Skróty omówione na rycinie 1. Opis w tekście



Rycina 4. Algorytm diagnostyczny w przypadku podejrzenia hemochromatozy u dorosłych [14]
Tfs — wysycenie (saturacja) transferryny; HFE — najczęstsza lokalizacja mutacji; C282Y — najczęstsza mutacja; czerwona ramka — badania genetyczne. Opis w tekście

Hemochromatoza

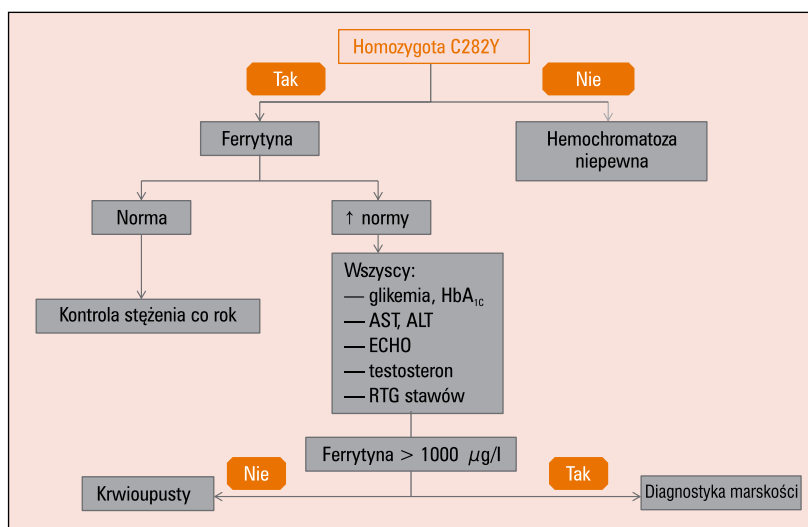
Przed laty uznano hemochromatozę za najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobę Europy, a to za sprawą odkrycia genów odpowiedzialnych za jej dziedziczenie. Dalsze obserwacje wykazały, że nosicielstwo zlokalizowanego na 6 chromosomie, nieprawidłowego genu *HFE* (C282Y — najczęstsza mutacja w hemochromatozie) dotyczy 1 na 10 mieszkańców Europy, objawy kliniczne występują jednak tylko u homozygot, a penetracja fenotypowa dotyczy zaledwie 1% kobiet i 33% mężczyzn mających uwarunkowania genetyczne do zachorowania [14]. Dzięki coraz większym możliwościom diagnostyki genetycznej, radykalnie zmieniło się jednak podejście do rozpoznawania hemochromatozy. Typowa triada objawów (cukrzyca, marskość wątroby, nadmierna pigmentacja skóry), która była wynikiem nieodwracalnego uszkodzenia narządów, obecnie jest rozpoznawana niezmiernie rzadko, a pacjenci rozpoczynają leczenie znacznie wcześniej dzięki prawidłowo prowadzonej diagnostyce. Obejmuje ona ocenę gospodarki żelazowej u pacjentów z podejrzeniem hemochromatozy: hepatopatią o nieustalonej etiologii, zaburzeniami hormonalnymi (szczególnie u mężczyzn), bólami stawów i osłabieniem. W przypadku nieprawidłowych wyników (podwyższone stężenie ferrytyny powyżej 200 µg/l u kobiet i > 300 µg/l u mężczyzn oraz wysycenie transferryny odpowiednio > 45 i 50%) wykonuje się badania genetyczne — od podstawowych po zaawansowane. Należy podkreślić, że obecnie, w al-

gorytmie diagnostycznym hemochromatozy nie uwzględnia się badania mikroskopowego biopsjatu wątroby (dokładny schemat postępowania przedstawiono na ryc. 4) [15].

Ze względu na duże ryzyko dziedziczenia, osoby z rodzin chorych na hemochromatozę wymagają badań przesiewowych w kierunku obecności najczęstszych mutacji. Jeśli mutacje te zostaną wykryte, konieczna jest cykliczna ocena gospodarki żelazowej. W przypadku podwyższonych stężeń żelaza i ferrytyny niezbędna jest dalsza diagnostyka obejmująca ocenę funkcji wątroby, glikemię, echokardiografię oraz oceny reumatologiczną i andrologiczną. Jeśli stężenia ferrytyny są skrajnie wysokie (> 1000 µg/l), należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku dokonanej marskości wątroby (np. na podstawie biopsji histologicznej) — schemat postępowania przedstawiono na rycinie 5 [14, 15].

Choroba Wilsona

Choroba Wilsona jest ogólnoustrojowa i spowodowana nadmiernym gromadzeniem miedzi w tkankach, przede wszystkim w wątrobie. Spektrum objawów jest szerokie i obejmuje zmiany wątrobowe, neurologiczne, psychiczne, oczne, kardiologiczne, a także w innych narządach i układach. Pierwsze objawy występują już w dzieciństwie lub młodości. Ze względu na ich różnorodność kryteria rozpoznania obejmują ocenę wielonarządową (okulistyczną, neurologiczną, hematologiczną), a badania dodatkowe — gospodarkę miedziową w surowicy, moczu i w tkance wątroby. Niemniej, do pewnego rozpoznania wystarczy jedynie



Rycina 5. Algorytm postępowania w grupach ryzyka hemochromatozy [14]

HbA1C — hemoglobina glikowana; AST — aminotransferaza asparaginianowa; ALT — aminotransferaza araginianowa; ECHO — echokardiografia serca; RTG — radiogram. Opis w tekście

Tabela 5. Kryteria rozpoznania choroby Wilsona [16]

Cecha	Pkt	Cecha	Pkt
Pierścienie Kaysera-Fleischera	2	Anemia hemolityczna (–) Coombs	1
Objawy neurologiczne		Ceruloplazmina w surowicy	
Łagodne	1	0,1–0,2 g/l	1
Zaawansowane	2	< 0,1 g/l	2
DZM na miedź w moczu (poza ONW)		Miedź w miększu wątroby (przy braku cholestazy)	
1–2 × GGN	1	Norma (< 50 µg/g)	(–) 1
> 2 × GGN	2	≤ 5 × GGN (50–250 µg/g)	1
> 5 × GGN po penicylaminie		barwienie rodaniną	
		> 5 × GGN (> 250 µg/g)	2
Mutacje (<i>ATP7B</i> , <i>H1069Q</i>)			
Jeden chromosom	1	Oba chromosomy	4

(–) Coombs — ujemny odczyn Coombsa; DZM — dobowy zbiórka moczu; ONW — ostra niewydolność wątroby; GGN — górna granica normy
Kryteria rozpoznania: ≥ 4 pkt — rozpoznanie pewne, 3 pkt — rozpoznanie prawdopodobne, ≤ 2 pkt — rozpoznanie wykluczone. Na jasnoszarym tle badanie genetyczne opisane w tekście. Należy zaznaczyć, że do ustalenia rozpoznania wystarczy jedynie stwierdzenie mutacji w obu chromosomach, tymczasem rozpoznanie na podstawie objawów wymaga występowania kilku z nich

badanie genetyczne, o ile stwierdzi się mutacje w genie *ATP7B* (najczęstsza mutacja punktowa: H1069Q) w obu chromosomach 13. Szczegółowe kryteria rozpoznania choroby Wilsona zawarto w tabeli 5 [16].

Dziedziczne zapalenie trzustki

Według najnowszych polskich i międzynarodowych wytycznych u młodych chorych, po przebytych ostrym zapaleniu trzustki (OZT) o nieustalanej przyczynie, u których w rodzinie występowały epizody idiopatycznego nawracającego OZT należy rozważyć diagnostykę genetyczną w kierunku dziedzicznego

zapalenia trzustki. W tym celu oznacza się mutacje genów *PRSS1*, *CFTR* oraz *SPINK1* [17]. W przypadku braku genetycznie potwierdzonej mutacji w genie *PRSS1*, do rozpoznania dziedzicznego zapalenia trzustki konieczne jest wystąpienie ostrego nawracającego zapalenia trzustki i/bądź przewlekłego zapalenia trzustki o nieznannej etiologii u przynajmniej dwóch krewnych pierwszego stopnia lub trzech krewnych drugiego stopnia w dwóch lub więcej pokoleniach. U chorych z potwierdzoną mutacją genu *PRSS1* oraz obrazem klinicznym przewlekłego zapalenia trzustki rozpoznanie dziedzicznego zapalenia trzustki jest pewne [18].

ASPEKTY PRAWNE

Stwierdzenie danej mutacji może wpłynąć w sposób znaczący na dalsze losy nie tylko badanego, ale i jego rodziny. Dlatego prowadzenie badań genetycznych wymaga ścisłych regulacji prawnych. W Unii Europejskiej przepisy są określane przez poszczególne kraje członkowskie. Działa też finansowana przez Komisję Europejską inicjatywa o nazwie EuroGenTest, której zadaniem jest projektowanie przepisów prawa oraz systematyczna kontrola dostępnych w Europie testów. W Polsce nie uchwalono dotąd ustawy bezpośrednio regulującej kwestie prawne badań genetycznych, dlatego przy ich wykonywaniu należy się posługiwać ogólnie przyjętymi zasadami. Świadoma i dobrowolna zgoda pacjenta jest taka jak w przypadku innych badań i opiera się na zapisach Konstytucji Rzeczypospolitej Polskiej (art. 41. Ust. 1), konwencji z Oviedo o prawach człowieka i biomedycynie, Kodeksu Etyki Lekarskiej (art. 29) oraz Ustawach: o Zawodzie Lekarza i Lekarza Dentysty oraz o Prawach Pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (art. 26). W przypadku osób małoletnich zgodę wyraża przedstawiciel ustawowy (a po ukończeniu 16 r.ż. także badany) i w praktyce badania te wykonywane są przede wszystkim w razie pilnej konieczności podjęcia działań medycznych. W większości przypadków badania genetyczne odkłada się do uzyskania pełnoletności. Nie ma również do tej pory prawa dotyczącego ochrony wyniku badania genetycznego [19].

Piśmiennictwo:

1. ACMG Board of Directors. Clinical utility of genetic and genomic services: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet. Med.* 2015; 17: 505–507.
2. Ngeow J., Eng C. New genetic and genomic approaches after the genome-wide association study era – back to the future. *Gastroenterology* 2015; 149: 1138–1141.
3. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dn. 11 lipca 2016r. Dz. U. z 2016 r. poz. 1146.
4. Barton D., Hastings R., Berwouts S. i wsp. EuroGentest: quality management and accreditation of genetic testing services. *Ulster. Med. J.* 2008; 77: 67–68.
5. Goodman R.P., Phil D., Chung D.C. Clinical Genetic Testing in Gastroenterology. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2016; 7: 1–7.
6. Syngal S., Brand R.E., Church J.M. i wsp. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110: 223–262; quiz 263.
7. Matthijs G., Souche E., Alders M. i wsp. EuroGentest, European Society of Human Genetics. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016; 24: 2–5.
8. Dubinsky M., Braun J. Diagnostic and prognostic microbial biomarkers in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2015; 149: 1265–1274.e3.
9. Baron E.J., Miller J.M., Weinstein M.P. i wsp. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57: e22–e2e121.
10. Robertson D.J., Imperiale T.F. Stool testing for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2015; 149: 1286–1293.
11. Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H. i wsp. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1287–1297.
12. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R. i wsp. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54: 136–160.
13. Ludvigsson J.F., Bai J.C., Biagi F. i wsp. BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group, British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: 1210–1228.
14. Pietrangelo A. Genetics, Genetic Testing, and Management of Hemochromatosis: 15 Years Since Hfe. *Gastroenterology* 2015; 149: 1240–1251.e4.
15. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J. Hepatol.* 2010; 53: 3–22.
16. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J. Hepatol.* 2012; 56: 671–685.
17. Rosołowski M., Lipiński M., Dobosz M. i wsp. Management of acute pancreatitis (AP) Polish Pancreatic Club recommendations. *Przegl. Gastroenterol.* 2016; 11: 65–72.
18. Wejnarowska K., Kołodziejczyk E., Kierkuś J. i wsp. Dziecięce zapalenie trzustki. *Postępy Nauk Medycznych.* 2014; 27: 192–196.
19. Kapelańska-Pręgowska J. Prawne i bioetyczne aspekty testów genetycznych. Wolters Kluwer, Warszawa 2011: 74–153.