

# TEMA

## Genom

1953 var et annus mirabilis for naturvidenskaberne. I april det år kom således *Chrick* og *Watsons* banebrydende Nature-artikel »A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid«, hvor de beskeden foreslog, »at strukturen kan danne baggrund for en mulig kopieringsmekanisme for genetisk materiale«.

I samme nummer publicerede *Franklin & Gosling* deres papir om, hvorledes fosfatrygraden i dobbelthelixeren må ligge på udsiden af strukturen. Senere samme år publicerede *Chrick & Watsons* – igen i *Nature* – »Genetical implications of the structure of Deoxyribonucleic Acid«, hvor de fremsagde me-

get præcise spekulationer over, hvorledes baseparring i dobbelthelixeren tillader replikationen. Halvtreds år senere var det humane genom sekventeret. Læs de mange gode artikler om genomet, vi har samlet i dette temanummer af Ugeskrift for Læger. Der er inspirerende læsning om muligheder og udfordringer.

God læselyst!

*Ida Hageman*, redaktør

## Genomet og forbrugeren

Gunna Christiansen

### STATUSARTIKEL

Institut for Biomedicin,  
Aarhus Universitet

Ugeskr Læger  
2014;176:V06140342

Da sekvensen af det humane genom blev publiceret i 2001 [1], havde ingen forestillet sig den hastige udvikling inden for sekventerings- og computerteknologi, som medførte, at det i dag er muligt for forbrugere at få undersøgt deres personlige genom. Flere firmaer udbyder sådanne test [2], og metoderne strækker sig fra markørgenetiske test til genom- eller eksomsekventering. Markørgenetiske test udføres oftest som en undersøgelse af *single nucleotide polymorphisms* (SNP). I genomet findes der ved ca. hver 200. base en kendt variation, en polymorfi, som kan bestemmes ved SNP [2]. Ved genomsekventering bestemmes hele arvemassens sammensætning base for base, hvorimod man ved eksomsekventering kun bestemmer genomets kodende sekvenser, ca. 2% af genomet. De fundne variationer er karakteristiske for den enkelte person, og hvis variationerne korreleres til sundhedsoplysninger indsamlet fra en stor mængde personer, vil man kunne beregne, om den undersøgte har en gennemsnitlig, en forhøjet eller en lavere risiko for at få visse sygdomme, en genetisk risikoprofil. Visse genomiske varianter giver en høj ri-

siko for at få sygdom, mens andre ikke med sikkerhed viser en sygdomsrisiko. Ud over en forudsigtelse af sygdomsrisiko vil genomanalyser også afsløre personens afstamning og visse normaltræk. Jo større databaser oplysningerne trækkes fra, jo sikrere oplysninger regner man med at få. De genetiske analyser er imidlertid udviklet som et værktøj til at afsløre bestemte sygdommes genetiske variationer. Hvis man undersøger raske, vil de fundne variationer være risikomarkører og ikke diagnostik.

### FORBRUGERGENETIK

Feltet af udbydere af personlige genomanalyser er under hastig forandring. Da feltet startede i 2007, var de første udbydere Navigenics, der senere blev købt af Life Technologies, som afviklede de personlige genomanalyser, det islandske deCODEme, der senere blev købt af Amgen, som ligeledes afviklede de personlige genomanalyser, og det amerikanske 23andMe, som har udviklet en chip, hvormed man kan analysere mere end 900.000 SNP for en pris af 99 USD. Der indsendes en spytp prøve, og inden den un-

dersøges, skal personen udfylde et omfattende spørgeskema, som indgår i firmaets database. Efter at over 600.000 personer havde fået deres genomer undersøgt for op til 254 sygdomsrelaterede risikomarkører, deres afstamning og mulige familierelation til andre, hvis genom var undersøgt, nedlagde den amerikanske Food and Drug Administration (FDA) forbud mod 23andMe's salg af den genetiske risikoprofil beregnet ud fra SNP. Årsagen var, at det trods 23andMe's årelange samarbejde med FDA om godkendelse ikke var lykkedes at overbevise FDA om, at undersøgelsen gav korrekte resultater. Endvidere var FDA bekymret for, om testresultaterne kunne få u hensigtsmæssige konsekvenser for den enkelte borger. Derfor har 23andMe indtil videre standset tilbagemelding af oplysninger om sygdomsrelaterede fund, men kunderne kan fortsat købe genombaserede oplysninger om afstamning og familieskab og en komplet liste over SNP-variationerne.

### SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OG RISIKOPROFIL

Et spørgsmål fra FDA var, hvor korrekt testen var. Ifølge 23andMe's direktør *Anne Wojcicki* er testen 99,9% reproducerbar [3], og deres chip genererer præcise data for mere end 98% af en persons SNP-varianter [4]. Dette understøttes af en undersøgelse [5], hvor man har sammenlignet SNP-resultaterne fra tre gentest, der blev leveret direkte til forbrugeren. Der blev fundet god overensstemmelse mellem testresultaterne. Derimod var der forskel i den genetiske risikoprofil, og forfatterne konkluderede, at dette kunne skyldes forskel i valg af SNP og beregningsmetode. Når genetiske risikoprofiler ofte er unøjagtige og firmaafhængige, skyldes det, at man udelukkende ser på genetiske variationer. Dels er mange af de sygdomme, man udtaler sig om, multifaktorielle, og adskillige gener indgår, dels skyldes en eventuel sygdomsudvikling yderligere epigenetiske forhold samt de miljøpåvirkninger, som personen har fået fra fostertilværelsen og frem. Derfor vil genomanalyser, der er baseret på SNP-varianter, kun give et ufuldstændigt billede af de risici, som personen har for at få komplekse sygdomme, men for nogle personer giver dette god mening og ansporer til en sund livsførelse.

For at 23andMe's test kan FDA-godkendes, skal der for hver af de 254 sygdomme/sygdomsmarkører og andre tilstande som bærerstatus og lægemiddelfølsomhed foreligge dokumentation af testens kliniske værdi, altså om de svar, der gives, er videnskabeligt begrundede [6]. Hvor nogle genomiske varianter kan klassificeres som sygdomsfremkaldende, kan andre ikke med den nuværende viden om genomisk varians

med sikkerhed siges at udgøre en sygdomsrisiko [7]. Det er derfor på ingen måde en let opgave at dokumentere en klinisk relevans af de genetiske risikoprofiler for alle 254 kliniske tilstande. Komplexiteten øges yderligere af, at celler har to kopier af hvert kromosom, og at SNP'en kan findes enten i det ene kromosom (heterozygot) eller i begge kromosomer (homozygot) (**Figur 1**).

### FORBRUGERREAKTION

FDA's anden bekymring var, om de personer, der havde købt testen, ville tage overlede skridt i form af ændret behandling, kirurgiske indgreb eller få en overdreven angst. *Annas & Elias* [8] diskuterede dette og fandt det relevant, at FDA standsede 23andMe's tilbagerapportering om sundhedsrisici, idet det giver mulighed for en dialog, der kan føre til udvikling af nye standarder for hele feltet [8]. *Green & Farahany* [9] mente derimod, at FDA handlede overforsigtigt og formynderisk, da de stoppede 23andMe's tilbagemelding om sundhedsrisici. De fandt, at mennesker skal have ret til at købe sådanne oplysninger, og at der ikke findes dokumentation for, at oplysning om sundhedsrisici har negative konsekvenser for den enkelte.

Blandt begrundelserne for at udbyde personlige genomundersøgelser angav 23andMe, at undersøgelserne skulle sætte borgerne i stand til at tage ansvar for eget liv og ændre livsførelse, så de kunne forebygge de sygdomme, de var i risiko for at få senere i livet. Der er foretaget flere internationale undersøgelser af folks forståelse af og reaktion på personlige genomundersøgelser. *Gordon et al* [10] gennemførte et kvalitativt prospektivt studium med 60 deltagere. Deltagerne fik foretaget en genomanalyse og fik beskrevet deres risikomarkører for otte delvist forebyggelige sygdomme. For at undersøge deltagernes forståelse af resultaterne, og hvordan de kunne forbedre deres liv, blev de interviewet to gange med tre måne-



### FAKTABOKS

I 2001 blev det humane genom offentliggjort.

I 2007 udbød de første virksomheder genomundersøgelser direkte til forbrugeren.

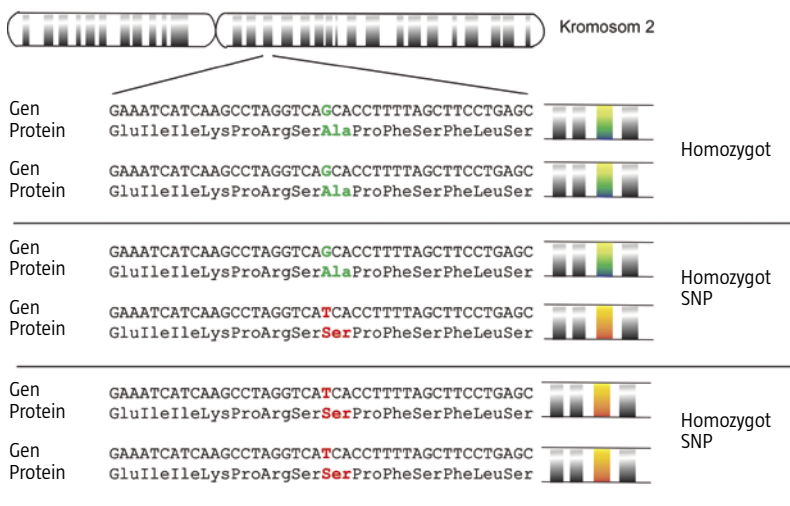
I 2013 var prisen for en genomundersøgelse faldet til 99 USD, og over 600.000 personer havde fået lavet en genomisk risikoprofil hos 23andMe.

I november 2013 beordrede FDA 23andMe til at standse tilbagerapporteringen af genomundersøgelser direkte til forbrugeren på grund af manglende dokumentation af testens kliniske værdi og usikkerhed om, hvorvidt testresultaterne kunne få u hensigtsmæssige konsekvenser for den enkelte borger.

De etiske dilemmaer omfatter genomundersøgelsers betydning for den enkelte versus familien, autonomi versus paternalisme, retten til viden versus retten til ikkeviden.

FIGUR 1

Single nucleotide polymorphisms (SNP) på kromosom 2. Der zoomes ind på kromosom 2 (øverst), så en SNP illustreres. Hos homozygote ses G (grøn) på begge kopier af kromosom 2. Hos en heterozygot med SNP ses G (grøn) på det ene kromosom 2 og T (rød) på det andet. Hos personer med dobbelt SNP ses T (rød) på begge kromosom 2.



ders mellemrum. Resultaterne viste, at deltagerne forstod kompleksiteten i genomisk risikoinformation om multifaktorielle sygdomme, at de ønskede at forbedre deres situation ved omlægning af vaner, men at de færreste gennemførte sådanne omlægninger. Der var ikke tegn på, at deltagerne var psykisk påvirkede af undersøgelsen. Tilsvarende blev fundet i et interviewstudie med »tidlige brugere«, hvor man fandt, at brugere af private genomundersøgelser var en atypisk og usædvanligt velinformeret gruppe, der har et forholdsvis nuanceret blik på brugbarheden af de genetiske data. Flere havde stærke meninger om pålideligheden og den kliniske værdi af den type forskning, der typisk ligger bag de private udbyderes genomundersøgelser. Men trods den kritiske holdning syntes mange af brugerne grundlæggende at have accepteret de private udbyderes løfter om, at de genetiske data vil kunne bruges til »at tage kontrol over egen sundhed«, om end de færreste skred til handling alene på grund af gentesten [11].

Det var hovedsageligt folk i USA, der ønskede at købe en personlig genomundersøgelse. De fleste angav identitetsafklaring, sygdomsrisici og nysgerrighed, samt at de ønskede at tilegne sig en bedre livsstil på et rationelt grundlag [12]. Forfatterne konkluderede, at testene ikke syntes at generere angst og stress. Om der i andre dele af verden er en tilsvarende interesse for personlig genomundersøgelse, blev undersøgt af Savard *et al* [13], der undersøgte australieres holdning. Kun få udtrykte ønske om at få foretaget en personlig genomundersøgelse, og hovedparten

af de adspurgte mente, at genetisk information var lige så vigtig som ikkegenetisk information for sundhed og for bestemmelse af slægtskab. Der er ikke udført tilsvarende undersøgelser i Danmark, men interessen for gentest leveret direkte til forbrugeren synes at være begrænset.

## ETISKE DILEMMAER

Der er mange etiske dilemmaer forbundet med gentest leveret direkte til forbrugeren. Et af de væsentlige dilemmaer er, at genetiske risikoprofiler ikke kun er risikoprofiler for den undersøgte, men også for dennes familie [4]. Et andet dilemma er, at der ved en genomundersøgelse genereres store datamængder, der indeholder et højt antal genvarianter, hvis betydning for den undersøgte helbred ofte er uklart. Det Etiske Råd udarbejdede i 2012 en udtalelse om de etiske dilemmaer, der knytter sig til genomundersøgelser [14]. Rådet fokuserede på fire spørgsmål: 1) genomundersøgelseres berettigelse, 2) den undersøgte selvbestemmelse, 3) rådgivning og information samt 4) konsekvenser for det offentlige sundhedsvæsen. Relevansen af spørgsmålene er dog afhængig af, om genomundersøgelsen tilbydes af sundhedsvæsenet for at udrede alvorlig sygdom, i forskning eller direkte til forbrugeren. Ikke mindst genomundersøgelse leveret direkte til forbrugeren rejser spørgsmålet om autonomi versus paternalisme. Ved stram regulering mister befolkningen muligheden for selv at bestemme, hvilke oplysninger om deres genetiske disposition for sygdomsudvikling de ønsker at få, og dermed forhindres de i at udnytte den viden til at foretage autonome valg af livsstil. Der kan være fordele ved at have adgang til genomundersøgelser leveret direkte til forbrugeren. I 2013 interviewede Francke *et al* [15] 32 personer, 16 kvinder og 16 mænd, der gennem 23andMe-testen havde valgt at få information om og var testet positive for mutationer i *BRCA*, der er højpenetrante risikomarkører for bryst- og ovariecarcinom. Kvinderne søgte råd hos sundhedsvæsenet, og både mænd og kvinder delte deres viden med andre familiemedlemmer, så yderligere 13 bærere blev identificeret, og forebyggende screening/kirurgi af de *BRCA*-positive personer kunne iværksættes. Ligeledes anbefalede American College of Medical Genetics and Genomics i 2013, at der ved alle genomsekventeringer skulle gives tilbagemelding til den ordinerende kliniker om tilfældighedsfund, som defineres som mutationer i 57 sygdomsgener (24 sygdomme), for hvilke der som regel findes enten forebyggelse eller behandling, uanset om patienten havde givet samtykke til sådanne undersøgelser, og uanset hvad årsagen til genomundersøgelsen var – også hvis patienten var mindreårig

[16]. Dette har givet anledning til debat [17], idet *Wolf et al* påpegede, at det stred mod den centrale regel om informeret samtykke som forudsætning for både undersøgelse og tilbagemelding, og at det rejste alvorlige etiske og juridiske problemer.

I udtalelsen fra Det Ethiske Råd om etiske dilemmaer i genomundersøgelser leveret direkte til forbrugeren [14] anbefales det, at: »Myndighederne ikke bør forhindre borgerne i at købe genomundersøgelser hos private udbydere, uanset at disses sundhedsmæssige værdi kan være tvivlsom, men derimod sikre tilstrækkelig regulering. Genomundersøgelser bør i både offentligt og privat regi være ledsaget af fyldestgørende og uvildig rådgivning og information. Der bør udarbejdes en hjemmeside, hvor borgere og læger får adgang til faglig velfunderet og opdateret information, der kan støtte dem i beslutninger relateret til genomundersøgelser. Borgere, der på baggrund af genomundersøgelser via private udbydere er blevet bekymrede, bør have adgang til rådgivning og information i det offentlige sundhedsvæsen«.

Disse anbefalinger kan medføre en risiko for, at det offentlige sundhedsvæsen belastes, men trods den nuværende begrænsede kliniske værdi, giver det dog mening for nogle at søge denne type viden. Det er dog vanskeligt på grundlag af den eksisterende evidens at vurdere, hvilke reaktioner man ville se, hvis forbrugergenetikken blev mere udbredt.

**KORRESPONDANCE:** Gunna Christiansen, Institut for Biomedicin, Health, Aarhus Universitet, Wilhelm Meyers Allé 4, 8000 Aarhus C. E-mail: gunna@biomed.au.dk  
**ANTAGET:** 25. juli 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSER:** Morten Andreassen takkes for diskussion og manuskriptkorrektion. Svend Birkelund for udarbejdelse af figur.

#### LITTERATUR

1. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51, erratum 2001;292:1838.
2. Andersen SV. Genetisk test er kommercielt tilgængelige, men inkomplette. *Ugeskr Læger* 2014;176:V08130517.
3. www.fastcompany.com/3024307/innovation-agents/23andmes-anne-wojicki-on-accuracy-of-direct-to-consumer-dna-tests (7. maj, 2014).
4. Glusman G, Cariaso M, Jimenez R et al. Low budget analysis of direct-to-consumer genomic testing familial data. *F1000 Res* 2012;1:3.
5. Imai K, Kricka LJ, Fortina P. Concordance study of 3 direct-to-consumer Genetic Testing Services. *Clin Chem* 2011;57:518-21.
6. www.fda.gov/ceci/enforcementactions/warningletters/2013/ucm376296.htm (7. maj 2014).
7. Solomon BD. Incidentalomas in genomics and radiology. *N Engl J Med* 2014;370:988-90.
8. Annas GJ, Elias S. 23andMe and the FDA. *N Engl J Med* 2014;370:985-8.
9. Green RC, Farahany NA. Regulation: the FDA is overcautious on consumer genomics. *Nature* 2014;505:286-7.
10. Gordon ES, Griffin G, Wawak L et al. It's not like judgment day. *J Genet Counsel* 2012;21:423-32.
11. www.etiskraad.dk/da-DK/Projekter/Genomundersoegelser/~media/bibliotek/rapporter/2012/app1-Borgeres-fortolkning-og-haandtering-af-risiko-information-fra-genom-undersoegelser.aspx (7. juni 2014).
12. Su P. Direct-to-consumer genetic testing: a comprehensive view. *Yale J Biol Med* 2013;86:359-65.
13. Savard J, Mooney-Somers J, Newson AJ et al. Australians' knowledge and perceptions of direct-to-consumer personal genome testing. *Int Med J* 2014;44:27-31.
14. Det Ethiske Råd. Genom-undersøgelser – etiske dilemmaer i diagnostik, i forskning og direkte til forbrugeren. www.etiskraad.dk/EtiskRaad/Projekter/Genomundersoegelser.aspx (18. nov 2013).
15. Francke U, Dijamco C, Kiefer AK et al. Dealing with the unexpected: consumer responses to direct-access BRCA mutation testing. *Peer J* 2013;1:e8.
16. Green RC, Berg JS, Grody WW et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15:565-74.
17. Wolf SM, Annas GJ, Elias S. Respecting patient autonomy in clinical genomics: new recommendations on incidental findings go astray. *Science* 2013;340:1049-50.

## Klinisk genetik og genomet

Anne-Marie Gerdes<sup>1</sup> & Ida Vogel<sup>2</sup>

Anvendelse af *next generation sequencing* (NGS) giver helt nye muligheder for udredning af genetiske sygdomme og rådgivning af patienter og deres familier. Den gendiagnostiske proces har ofte været en odysse, hvor den genetiske analyse omfattede et gen ad gangen, og hvor klinikken og stamtræet var retningsgivende for valget af det analyserede gen. Denne proces var både tidskrævende og omkostningstung og desuden begrænset af, at det valgte gen blev defineret ud fra kendt viden om relation til sygdom. I dag er det muligt at analysere alle kodende gener ved exom-

sekventering af exomet, og analyse af hele genomet ved genomsekventering vil også blive en mulighed inden for en årrække [1]. Hvis man har mistanke om, at der er tale om et konkret syndrom, er det fortsat bedre og billigere at undersøge det eller de relevante gener. Præcis diagnostik medfører mere nøjagtig vurdering af familien, mht. hvilke sygdomme de måtte have øget risiko for, og det giver også bedre muligheder for forebyggelse (herunder prænatal diagnostik og præimplantationsdiagnostik) og individualiseret behandling.

#### STATUSARTIKEL

- 1) Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet
- 2) Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V06140361