

Genetiske test er kommercielt tilgængelige men inkomplette

Solvej Videbæk Andersen

STATUSARTIKEL

Health, Aarhus
Universitet

Ugeskr Læger
2014;176:V08130517

Prisen på gentest er i de seneste år faldet så meget, at konceptet forbrugergenetik har fundet indpas på det globale marked. Firmaer udbyder gentest direkte til forbrugerne (Tabel 1), og med et par klik på den rigtige internetside og indbetaling af helt ned til 99 USD kan almindelige borgere købe sig adgang til personlige risikoestimer for > 240 forskellige sygdomme og karaktertræk. Således er genetikken flyttet ned fra sin akademiske piedestal og er blevet allemandseje.

Spørgsmålet er, hvor meget disse test egentlig kan fortælle os om vores reelle sygdomsrisiko, og hvem der skal vejlede forbrugerne i tolkning og håndtering af testresultatet, hvis efterspørgslen kommer til at boome herhjemme, som den gør i USA.

Hensigten med denne statusartikel er at klarlægge, hvor stor en værdi vi kan tillægge risikoestimer, som er beregnet i forbrugergenetiske test, og at give et overblik over, hvordan den nye mulighed for at benytte individuelle genetiske risikoprofiler implementeres bedst muligt i vores samfund. Som videnskabsjournalist Lone Frank sagde til et debatmøde om forbrugergenetik arrangeret af Biopeople i februar 2013: »Der er ikke så meget grund til at diskutere, om vi skal have det eller ikke have det – det er her« [10].

FORBRUGERGENETISKE TEST – DEN VIDENSKABELIGE BAGGRUND

Hvis man køber en markørgenetisk test hos eksempelvis det store amerikanske firma 23andMe, får man tilsendt et lille DNA-test-kit med et reagensglas til en spytp prøve. Firmaet amplificerer denne prøve, tester derefter arvematerialet på en såkaldt *single nucleotide polymorphism* (SNP)-chip [11], og ud fra det

individuelle mønster af disse SNP'er bliver risikoestimerne for de mange sygdomme beregnet. Videnskaben bag risikoberegningerne beror på populationsbaserede *genome-wide association studies* (GWAS), der er en gruppe af relativt unge studier, hvis formål er at associere almindeligt forekommende lavpenetrante variationer i genomet med bestemte sygdomme. Antallet af publicerede GWASs er ekspanderet over de seneste fem år (Figur 1), til at vi i dag, ifølge The National Human Genome Research Institute's GWAS catalogue, er oppe på > 1.700 [12].

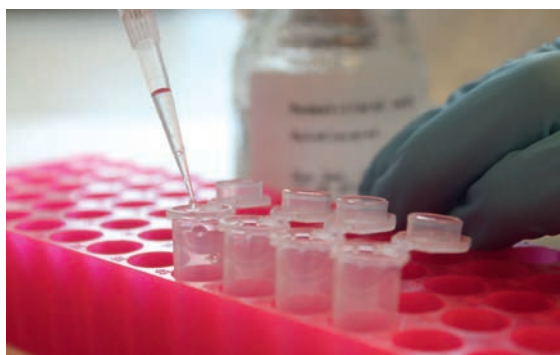
Det skal nævnes, at det helt nye produkt på markedet er salg af helgenomssekvensdata. Omkostningerne ved disse mere omfattende undersøgelser er faldende, men prisen er stadig høj for den almindelige forbruger. Testene udbydes direkte til forbrugerne af flere spillere på markedet (Tabel 1), og en helgenomssekvensundersøgelse koster f.eks. 6.995 USD hos det amerikanske firma DNA DTC [9]. Problemstillingen ved brug af dataværdierne fra disse test er langt mere udfordrende end for de SNP-chip-baserede markørgenetiske test, da man ud over almindeligt forekommende SNP'er vil få information om mange sjældne eller nye varianter, hvoraf en del

TABEL 1

Udvalgte nuværende udbydere af gentest, 2013.

| Land | Udbyder | Testprodukt |
|---------|----------------------|---|
| USA | Illumina [1] | Komplet gensekventering – kræver involvering af en sundhedsfaglig person ifm. både bestilling og resultatudlevering |
| USA | Pathway Genomics [2] | Markørgenetiske test – kræver involvering af en sundhedsfaglig person ifm. både bestilling og resultatudlevering |
| USA | Counsyl [3] | Monogene prægraviditetsmarkører |
| USA | 23andMe [4] | Markørgenetiske test |
| Finland | Geenitesti [5] | Markørgenetiske test |
| UK | Genetic Health [6] | Markørgenetiske test – firmarådgiver involveres, før bestilling er mulig |
| Kina | Mygene23 [7] | Markørgenetiske test |
| Rusland | I-Gene [8] | Markørgenetiske test |
| USA | DNA DTC [9] | Gensekventering og markørgenetiske test |

Forbrugerens spytp prøve indsendes direkte til det private firma, der tester arvematerialet på *single nucleotide polymorphism*-chips. Foto: Arene Gulbech Jensen.



vil kunne indgå i sygdomsætiologien. Man vil derfor opdage DNA-mutationer, som måske kan være sygdomsfremkaldende, og som ikke er beskrevet tidligere, i modsætning til ved de markørgenetiske test, hvor man kun undersøger kendte udvalgte udpluk af DNA-materialet, der er associeret til bestemte sygdomme og karaktertræk.

FORBRUGERGENETISKE TEST – RISIKOESTIMATET EKSEMPLIFICERET VED KOLOREKTAL KRÆFT

Kaster man et blik på hjemmesiden for 23andMe [4] er det muligt at finde oplysninger om den teoretiske baggrund, de benytter i beregningen af livstidsrisikoestimerne for de enkelte sygdomme. Hvis man læser om kolorektal kræft, som er et repræsentativt eksempel på en hyppig multifaktoriel sygdom, hvor både livsstilsfaktorer og genetik spiller en rolle i ætiologien, vil man finde, at beregningerne er baseret på fire associerede SNP'er (Figur 2). Yderligere findes der på hjemmesiden en tabel, der viser den genotype, som associeres til risikoudfaldet samt justerede oddsratioer, der er udspecificeret efter etnicitet (Tabel 2).

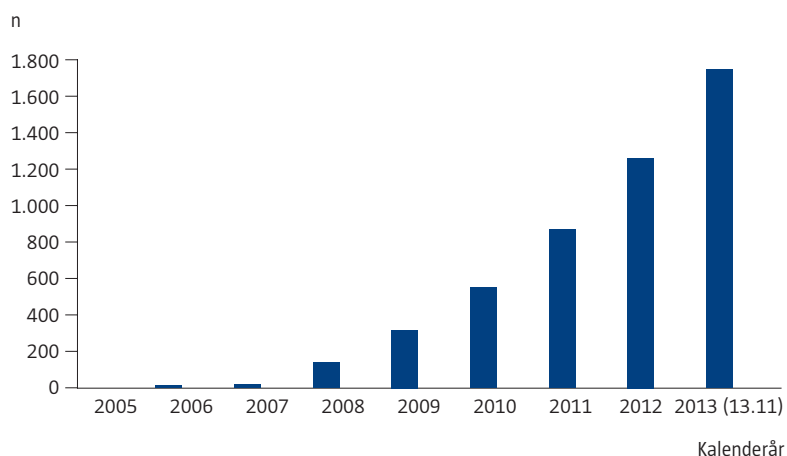
Ingen af oddsratioerne er fulgt af 95% sikkerhedsintervaller, og det er heller ikke angivet, fra hvilke studier man har udtaget disse oddsratioer. Dette er bekymrende fra et videnskabeligt synspunkt, eftersom vi ved, at validiteten af en SNP's givne association til en sygdom er stærkt afhængig af kvaliteten og styrken af det GWAS, hvorfra den er identificeret [14, 15]. I en metaanalyse fra 2012 [16] har man påvist, at > 90 almindelige genetiske variationer er associeret til kolorektal kræft, og det kan derfor diskuteres, hvorvidt de fire SNP'er, der bruges i beregningen af risikoestimatet, er sufficente. Man kunne forestille sig en situation, hvor et andet firma benytter fire andre SNP'er og dermed risikerer at udlevere et signifikant anderledes risikoestimat til forbrugeren. Essentielt er det at have for øje, at de risikoestimer, der beregnes, alene er baseret på udtrykket af associerede lavpenetrante SNP'er. Sjældne, højpenetrante mutationer er ikke inkluderet i estimatet, og da eksemplet her er en multifaktoriel sygdom, skal man også huske den miljømæssige del af sygdommens ætiologi. Ved at benytte 23andMe får forbrugeren for kolorektal kræft et risikoestimat, der er beregnet på sande, men ufuldstændige data, og forbrugeren er derfor nødt til at kende dimensionerne af de andre influerende faktorer for at forstå omfanget af risikoestimatets værdi.

FORBRUGERGENETISKE TEST – HVORDAN SKAL DE IMPLEMENTERES I SUNDHEDSSYSTEMET?

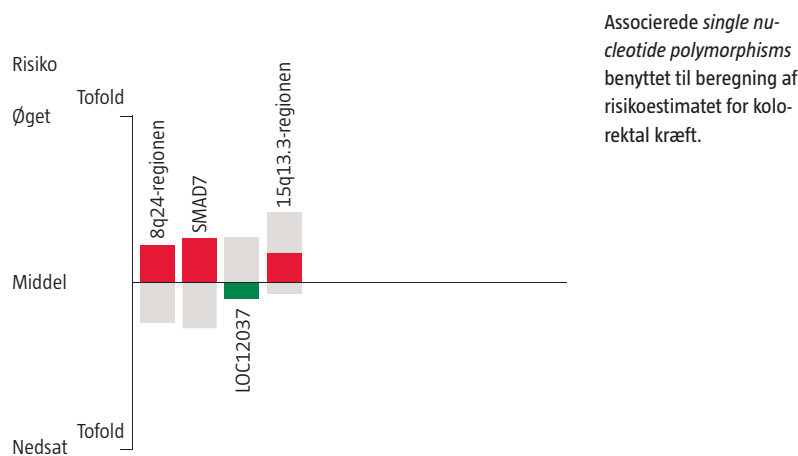
Det er påvist for kolorektal kræft, at prædikative genetiske test, som er baseret på et passende antal al-

FIGUR 1

Det totale antal *genome-wide associations study* (GWAS)-publikationer siden 2005. Tempoet for udgivelse af GWAS-publikationer er steget støt siden 2005 og viser ingen tegn på at nedsættes foreløbigt.



FIGUR 2



mindeligt forekommende lavpenetrante variabler, som er associeret til sygdommen, har potentiale til at medføre mere målrettet screening af personer, der er i forøget risikogruppe, samt forøge kompliance i målgruppen [17]. Den implicite kendsgerning, at en forbruger genetisk test for en multifaktoriel sygdom som kolorektal kræft er utilstrækkelig alene, men har tilstrækkelig værdi til at blive brugt som supplerende undersøgelse, understreger teknologiens store potentiale til at blive brugt på populationsbasis. Som markedet er nu, sælges de forbruger genetiske test direkte til den individuelle forbruger, der stilles i forventning at få et individualiseret testresultat. Men da sygdomsrisikoen ud fra sygdomsassocierede SNP'er fundet i GWAS er et populationsbaseret estimat, falder det individuelt beregnede risikoestimat kraftigt i værdi.



TABEL 2

Risikogenotype med
justeret oddsratio.
Gen eller region: 8q24.

| | Benyttet SNP | Genotype | Justeret oddsratio ^a | |
|----------------------|--------------|----------|---------------------------------|----------|
| | | | europæisk | asiatisk |
| Greg Mendel (far) | Rs6983267 | GG | 1,16 | 1,38 |

SNP = *single nucleotide polymorphism*.

a) Oddsratioer er rapporteret for alle tilgængelige etniciteter.

I november 2012 publicerede Det Etske Råd deres anbefalinger mht. de genomundersøgelser, der blev udbudt direkte til forbrugerne [18]. Blandt deres råd findes anbefalingen om, at borgere, der er bekymrede på baggrund af genetiske testresultater, skal tilbydes genetisk rådgivning i det offentlige system, uanset den helbredsmæssige relevans af den genetiske information. Ydermere anfører rådet, at denne rådgivning skal udføres af eksperter med fyldestgørende kompetencer på området. Hovedparten af de praktiserende læger har i dag ikke tilstrækkelig opdateret viden til at fuldføre denne opgave [18], og Det Etske Råd foreslår derfor, at myndighederne laver en hjemmeside med videnskabelig velfunderet og opdateret information på feltet til brug som hjælpeværktøj i almen praksis. Hvis forbrugergenetiske test vinder stort indpas på det danske marked, vil rådgivning i det offentlige system komme til at udgøre et væsentligt belastningstryk. Det bliver dermed relevant med en diskussion om, hvorvidt vores sundhedssektor også skal tage sig af raske mennesker og håndtere såvel risikofaktorer fra inkomplette gentest brugt på individniveau som reel sygdom.

De markørbaserede genetiske test, som forbrugerne i dag kan shoppe på nettet, leverer ingen sikker diagnose, men fungerer snarere som et prognoseværktøj, hvormed man på basis af den del af sygdomsætiologien, der udgøres af lavpenetrante va-



FAKTABOKS

En test af genmarkører solgt af firmaet 23andMe direkte til forbrugeren via deres hjemmeside koster 99 USD.

Resultatet af en genomundersøgelse er personlige risikoestimer på monogene, polygene såvel som multifaktorielle sygdomme, hvor også miljø har betydning for sygdomsudvikling.

De såkaldte *single nucleotide polymorphisms* er punktmutationer, der repræsenterer områder i det humane genom, hvori der hyppigt findes variation.

Dags dato er der publiceret > 1.700 *genome-wide association studies*, hvor man kortlægger sammenhænge mellem genetiske markører og årsagerne til multifaktorielle sygdomme.

riationer i genomet, kan give risikoestimer på livstidsrisikoen for et væld af sygdomme.

Den positive prædiktive værdi af risikoestimerne, altså sandsynligheden for, at sygdommen udvikles hos en person givet et positivt risikoestimat, er influeret af mange faktorer. Uden at disse berøres yderligere detaljeret i denne statusartikel, skal det blot nævnes, at kompleksiteten af fortolkningen af risikoestimaternes værdi er stærkt afhængig af en samlet indsigt i disse faktorer, og dette værende lige fra gen-gen-interaktioner [19], gen-miljø-interaktioner [20], sygdomsprævalens til hvor stor en del af sygdommen, der kan tilskrives arvelige faktorer [14, 21].

Den fortsatte udvikling i kendskab til og fortolkning af markørgenetiske testresultater samt fremtidige massive bidrag fra omfattende indblik i genomets hemmeligheder fra helgenomssekvensundersøgelser åbner et vindue til at opnå hidtil ukendt og tilmed billig viden om vores DNA-sammensætnings rolle i multifaktorielle sygdomme, og har stort potentiale, hvis informationen bruges og implementeres klogt i samfundet som sundhedsværktøj på populationsbasis.

KORRESPONDANCE: Solvej Videbæk Andersen, Mejlgade 72, 5. tv., 8000 Aarhus C.
E-mail: solvejandersen@hotmail.com

ANTAGET: 19. december 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 24. februar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Illumina. www.illumina.com (11. nov 2013).
2. Pathway Genetics. www.pathway.com (11. nov 2013).
3. Counsyl. www.counsyl.com (11. nov 2013).
4. 23andme. www.23andme.com (12. nov 2013).
5. Geenitesti. www.geenitesti.fi/etusivu (12. nov 2013).
6. Genetic Health. www.genetichealth.com/index.shtml (11. nov 2013).
7. MyGene23. www.mygene23.com (13. nov 2013).
8. I-gene. www.i-gene.ru (12. nov 2013).
9. DNADTC. <http://dnadtc.com> (11. nov 2013).
10. Westergaard N, Labrosse S. Innovation og etiske aspekter ved forbrugergenetik. *Pharma* februar 2013:23.
11. Illumina OmniExpress Plus Genotyping BeadChip. www.illumina.com/products/human_omni_express_beadchip_kits.ilmn (12. nov 2013).
12. Hindorf LA, MacArthur J, Morales J et al. A catalog of published genome-wide association studies. *www.genome.gov/gwastudies* (12. nov 2013).
13. Maurano MT, Humbert R, Rynes E et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science* 2012;337:1190-5.
14. Chatterjee N, Wheeler B, Sampson J et al. Projecting the performance of risk prediction based on polygenic analyses of genome-wide association studies. *Nat Genet* 2013;45:400-5.
15. Park JH, Wacholder S, Gail MH et al. Estimation of effect size distribution from genome-wide association studies and implications for future discoveries. *Nat Genet* 2010;42:570-5.
16. Theodoratou E, Montazeri Z, Hawken S et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1433-57.
17. Hawken SJ, Greenwood CM, Hudson TJ et al. The utility and predictive value of combinations of low penetrance genes for screening and risk prediction of colorectal cancer. *Hum Genet* 2010;128:89-101.
18. Det Etske Råd. Genom-undersøgelser – etiske dilemmaer i diagnostik, i forskning og direkte til forbrugeren. www.etiskraad.dk/EtiskRaad/Projekter/Genomundersoegelser.aspx (18. nov 2013).
19. Jiao S, Hsu L, Berndt S et al. Genome-wide search for gene-gene interactions in colorectal cancer. *PLoS One*. 2012;7:e52535.
20. Hutter CM, Chang-Claude J, Slattery ML et al. Characterization of gene-environment interactions for colorectal cancer susceptibility loci. *Cancer Res* 2012;72:2036-44.
21. Manolio TA. Bringing genome-wide association findings into clinical use. *Nat Rev Genet* 2013;14:549-58.