

# Genomisk medicin som forbrugervare

Lasse Folkersen & Thomas Werge

I marts 2018 fik kvindelige kunder i det amerikanske firma 23andMe en kortfattet e-mail: Som det første firma nogensinde kunne 23andMe nu rapportere om brystkræftmutationer (Tabel 1) direkte til deres kunder. Det krævede blot en spytpøve, et par hundrede dollar og et par ugers ventetid. Derefter kunne man – serveret gennem en onlineportal – få at vide, om ens DNA indeholdt én af tre målte mutationer i generne *BRCA*. Godkendelse var givet af selve det amerikanske lægemiddelagentur, FDA, og den føjede sig til omkring et dusin lignende tilladelser for andre sygdomme; både sjældne sygdomme (f.eks. Bloom-Torre-Machacek syndrom) og hyppigere sygdomme (Parkinsons sygdom og Alzheimers sygdom). Og nu også brystkræft.

Sådanne tilladelser vil der komme flere af, og de kommer til at påvirke os – både forbrugere og læger. Man kan mene, hvad man vil, om at patienter får denne information [1], men når først FDA har godkendt en analyse, er beslutningen svær at ændre. Derfor er det vigtigt at gøre sig klart, hvilke muligheder den nye udvikling medfører, hvilke konkrete muligheder der findes og – omvendt – hvad der er overfortolkninger af DNA-data. For der er nemlig rigtig mange nuancer i svaret på, hvorvidt det er brugbart eller ej.

## FORBRUGERGENETIKS TEKNOLOGISKE BAGGRUND

I stort set al forbrugergenetik anvendes *microarray-genotyping* af spytpøver. Spytpøver kan nemt håndteres af postvæsenet, og *microarrays* er billige. Et *microarray* er typisk designet til at bestemme millioner af hyppige genetiske variationer, såkaldte *single nucleotide polymorphisms* (SNP'er) (Tabel 1), med en minimumfrekvens i befolkningen på 1-2%. Derved fanger et *microarray* direkte eller indirekte en betydelig del af den genetiske variation mellem mennesker. Derimod opfanger *microarray* typisk ikke varianter af de typer, der er mere sjældne, men som har stor effekt på sundheden. Den slags varianter opfanges med den noget dyrere DNA-sekventeringsmetode.

Genetik bliver derfor ofte opdelt i to kategorier; de sjældne varianter, med stærk effekt, som kun kan måles med DNA-sekventering og de hyppige varianter med svag effekt, som også kan måles med *microarray*. De to kategorier modsvarer en placering i øverste venstre område og nederste højre område, hvis man afbilder dem som funktion af effekt af frekvens (Figur 1). *BRCA*-mutationerne på 23andMe's *microarray* er imid-

lertid en undtagelse fra denne opdeling: De påvirker sygdomsrisiko markant, og de kan måles med *microarray*. Hvorvidt en variant kan måles med *microarray* eller ikke, er angivet i forskellige tekst farver (Figur 1). Det centrale for denne artikel er netop, at der findes *microarray*-målbare genetiske varianter, som har klinisk relevans, og vi vil se på, hvordan vi håndterer dem.

## MICROARRAY-BASERET FORSKNING

*Microarray* har ikke kun vundet udbredelse til afdækning af vores genom i forbrugergenetisk sammenhæng; det har i mindst lige så stor udstrækning været anvendt til genetisk forskning i mere end 1.000 komplekse sygdomme, behandlingsrespons og klassiske fysiologiske og adfærdsmæssige træk, eksempelvis psykiatriske og neurologiske lidelser, inflammatoriske og autoimmune samt metaboliske og kardiologiske sygdomme, og til studier af stort set alle andre træk, som er systematisk målbare i store kohorter [2]. Det er den type af studier, som kaldes *genome-wide association studies* (GWAS), hvori man leder efter varianter, som er mere hyppige i nogle grupper (cases) end i andre (kontroller).

Den generelle erkendelse fra disse undersøgelser er, at det genetiske grundlag for komplekse sygdomme og karaktertræk i betydelig udstrækning udgøres af tusindvis af hyppige SNP'er, der er fordelt over hele genomet. Hver især har disse tusind varianter ikke nogen som helst klinisk betydning. Men tilsammen kan de være klinisk betydningsfulde. Det er nemlig påvist, at det er muligt at lægge risikoen fra tusinder af hyppigt forekommende varianter sammen til en samlet »poly-

## STATUSARTIKEL

Institut for Biologisk Psykiatri,  
Psykiatrisk Center Sct. Hans,  
Region Hovedstadens Psykiatri

Ugeskr Læger  
2019;181:V11180789

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Forbrugergenetik er populært, og mere end 10 mio. mennesker på verdensplan er allerede blevet DNA-testet kommercielt. Samtidig er emnet kontroversielt i klinisk sammenhæng, og det amerikanske lægemiddelagentur overvåger nøje, hvad og hvordan genetiske fund rapporteres.
- ▶ Der investeres på verdensplan kolossale ressourcer i sygdomsgenetiske studier, vores indsigt i det menneskelige genoms funktion vokser tilsvarende hastigt, og der publiceres

dagligt genetiske fund med klinisk relevans i den videnskabelige litteratur. Det er teknisk simpelt at inddrage forskningsresultater i forbrugergenetiske undersøgelser, hvorimod den kliniske fortolkning og anvendelse er langt mere udfordrende.

- ▶ Man bør overvejes, hvordan relevant baggrundsviden bør anvendes og formidles, ikke mindst til patienter, der henvender sig motiveret af en forbrugergenetisk undersøgelse.

TABEL 1

Terminologi.

Term	Forklaring
CNV	<i>Copy number variation</i> = længere duplikation eller deletion af DNA-koden ≈ lang indel
Genetisk variant	Betegnelse som dækker alle tabellens øvrige 5 termer
Mendelsk mutation	Mutation med sygdomseffekt som følger klassisk mendelsk arvelighedsteori
Mutation	SNP eller indel Bliver typisk forbeholdt sjældnere varianter hvor den sjældnere variant findes hos < 1% af befolkningen
Indel eller insertion/deletion	Ændring af DNA-kode hvor ≥ 1 nukleotider indsættes eller fjernes, dvs. mere markant DNA-ændring end 1 SNP
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i> = 1 udskiftning af 1 nukleotid Den er hyppig, typisk defineret som at den sjældnere variant findes hos ≥ 1% af befolkningen

genrisikoscore« (PRS) for hver enkel sygdom eller hvert enkelt træk. Dette kendskab til den samlede effekt af mange hyppige varianter kan forklare en del af variationen i sygdomsrisiko. Præcis hvor meget kommer an på en række andre parametre som f.eks. sygdommens arvelighed, og hvor velundersøgt den er. Det er illustreret i **Figur 2**. 1-20% forklaret sygdomsrisiko er det typiske nuværende niveau [6-11]. Vi ved en del om genetikken i Alzheimers sygdom og Parkinsons sygdom; vi ved meget mindre om genetikken bag depression. Det er derfor ikke underligt at det netop er Alzheimers sygdom og Parkinsons sygdom, som var blandt de første almindelige sygdomme, som 23andMe fik tilladelse til at rapportere om med deres *microarrays*.

Anvendelse af almindeligt forekommende DNA-varianter er således et hot emne inden for genetik: Værktøjer som f.eks. PRS vil kunne give bedre forudsigelser af sygdomsrisiko [3, 4], og brugbarheden af disse varianter – dvs. den nederste højre del af Figur 1 – vil øges. Samtidig ved vi også, at der er en øvre teoretisk afgrænsning i form af den begrænsende arvelighed af almindelige sygdomme (Figur 2). Værktøjer som PRS kan derfor højst blive supportværktøjer på linje med andre biomarkører i klinisk brug.

## FORSKNING OG KLINISK POTENTIALE

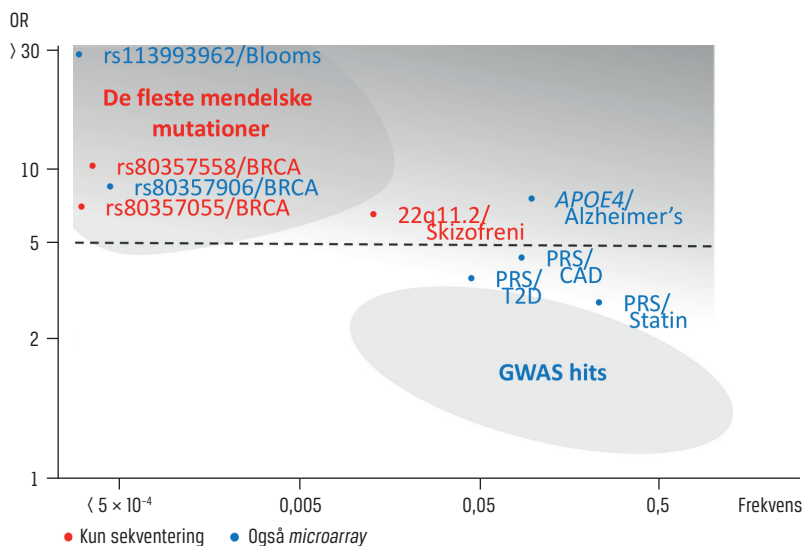
I *microarray*-baseret genetik findes der således to kategorier af varianter, som er af mulig klinisk relevans. Der er de sjældne varianter, som har stærke effekter og kan stå alene (Figur 1, øverste venstre område), og de hyppigere, som har svagere effekter og p.t. højst kan bruges som støtteværktøjer (Figur 1, nederste venstre område).

Den første kategori af varianter illustreres af de tre BRCA-mutationer: Hvis en patient gennem 23andMe finder, at hun er bærer af én af disse mutationer, er det i høj grad en undtagelse, som kan være klinisk relevant at følge op på (diskuteres yderligere nedenfor). Dette på trods af at *microarray* ikke er den optimale teknologi til BRCA-sekventering, fordi den resulterer i falsk negative fund. *Microarray* »ser« ikke alle de tusind andre mulige BRCA-mutationer. Men et BRCA-fund, som er fundet positivt ved hjælp af *microarray* må antages at være lige så klinisk relevant, som hvis det var blevet opdaget af hospitalets egen kliniske genetiske afdeling [12]. Så i kontekst af at en BRCA-mutation allerede er detekteret med et *microarray*, er dette klinisk relevant. Disse mutationer har nemlig en stærk effekt på sygdomsrisiko.

Det andet eksempel er den mulige støttefunktion inden for f.eks. medicinvalg eller diagnosevalg. F.eks. kan det påvises, at mennesker, som befinder sig i topkvintilen af PRS for hjerte-kar-sygdom, har dobbelt så stor gevinst af behandling med statin den resterende befolkning [3]. Hvis en patient kommer med netop sådan

FIGUR 1

Forhold mellem effektstørrelse, oddsratio (OR) og frekvens for genetiske varianter. Den øverste venstre del indeholder de fleste mendelske mutationer. De har stærk effekt og kan typisk ikke måles med *microarray* (rød skrift). Den nederste højre del indeholder alle varianter, som er opdaget vha. *genome-wide association studies* (GWAS). De har lav effektstørrelse og kan typisk måles med *microarray* (blå skrift). Der findes undtagelser, som har stærk effekt og lavere frekvens, men som godt kan måles med *microarray* – f.eks. kan de fleste BRCA-mutationer ikke måles med *microarray*, men der findes undtagelser som rs80357906. På grund af naturlig selektion findes der ikke alvorlige sygdomsvarianter med stærk effekt og høj frekvens (øverst til højre). Et sted omkring den stiplede vandrette linje går grænsen for, hvad der er klinisk relevant at vide. Præcist hvor afhænger af konteksten, f.eks. om formålet er diagnose eller afgørelse af medicinvalg [2-5].



PRS = polygenrisikoscore.

en høj PRS, og man som læge i forvejen er lige på vippen mht., om man skal iværksætte statinbehandling hos en patient, er en sådan information også potentielt klinisk relevant. Relevansen skyldes i så fald ikke en specielt stærk evne til at skelne mellem patienter med god og dårlig behandlingsrespons. I stedet er pointen, at det er en støttefunktion givet i kontekst af et valg, som i forvejen ikke er specielt klart defineret.

Det skal understreges, at ingen af disse eksempler er implementeret klinisk praksis i Danmark i dag. De er relevante, forstået på den måde at de er det tætteste, som man i *microarray*-baseret genetisk forskning er på at tage dette skridt.

### KLINISK VALIDITET OG EFFEKT

Den vigtigste begrænsning i brug af *microarray* er teknologisk: Den blev illustreret af tre BRCA-mutationer: De er nemlig ikke de eneste varianter, som er forbundet med høj brystkræftisiko af klinisk betydning; der findes flere tusinder andre, som ikke er inkluderet på *microarray* (Figur 1). De er et eksempel på den vigtigste generelle begrænsning i *microarray*-analyser, nemlig at de DNA-varianter, der testes på et *microarray*, udgør et udvalg. Med moderne *microarray*-teknik kan udvalget udgøres af stort set al almindeligt forekommende variation, men det er stadig ikke heldækkende, og f.eks. sjældnere mutationer nedprioriteres ofte.

Flere kommercielle leverandører af forbrugergenetiske *microarray*-analyser er som anført ovenfor godkendt af FDA og dermed godkendt til at afgive individuelle genetiske svar, og såvel teknik som procedure og resultat er typisk helt troværdigt [12]. Der er dog stadig forskel på disse og en klinisk genetisk test; bl.a. undersøger man i kliniske laboratorier to uafhængige blodprøver (og mange bruger to uafhængige indstik) og validerer positive fund ved gentagelse af analysen. FDA anfører derfor også, at »Users should consult a health care professional with questions or concerns about results«. Mens udgiften til sådanne opfølgende undersøgelser eller konsultationer i USA typisk dækkes af forbrugeren eller dennes forsikring, bliver det i Danmark det offentlige sundhedsvæsen, der skal varetage disse opgaver.

Der er andre forhold, som også adskiller kommercielle og klinisk genetiske undersøgelser. Sidstnævnte gennemføres på indikation, for eksempel som opfølgning på egen manifest sygdom eller kendt familiær disposition, mens kommercielle analyser kan udføres alene pga. nysgerrighed. For kliniske analyser gælder med andre ord, at en observeret »sygdomsmutation« er fundet på baggrund af symptomer eller sygdom hos patienten eller en nær pårørende. I forbrugergenetisk sammenhæng kan en sygdomsmutation observeres uden relevant kontekst. Det giver udfordringer, fordi vi i bredere populationssammenhæng ikke altid kender

mutationens faktiske penetrans. I undersøgelser foranlediget af nysgerrighed vil vi antageligvis ofte observere flere raske bærere af mutationer, end når der undersøges på baggrund af konkrete indikationer.

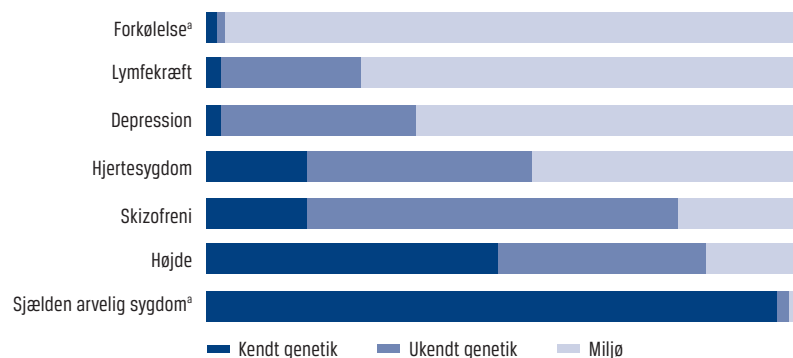
Udfordringen – uanset om der er tale om »klassiske« højrisikomutationer eller en kombineret effekt af tusinder af almindeligt forekommende genetiske variationer i PRS [13] – er således at kunne give populationsbaserede risikoeestimater på individniveau. Denne udfordring er ingenlunde trivial, al den stund at genetiske studier med få undtagelser er foretaget hos udvalgte patienter og kontrolgrupper, førstnævnte typisk særligt syge og sidstnævnte særligt raske (f.eks. bloddonorer). Denne form for »ekstrem sampling« medfører, at risici overestimeres. Det blev for nylig påvist for den ellers klassiske og velundersøgte deletion på 22q11.2, der på baggrund af adskillige studier er tillagt en meget høj risiko for skizofreni, hvor man i den seneste autoritative metaanalyse estimerede penetransen til 0,55 [14]. Dette estimat reduceres imidlertid til ~ 0,03, når deletionen undersøges i en genuin tilfældigt udvalgt dansk populationssample via overlevelsesanalyser [5]. Med andre ord: Der findes rigtig mange raske mennesker, der i deres genom har en mutation, som hos andre har været grundlag for diagnose af sygdom [15].

### HJÆLP TIL MØDET MED PATIENTEN MED FORBRUGERGENETISK DATA

I mødet med en patient, som via en kommerciel leverandør har fået adgang til sine genetiske data, findes

 FIGUR 2

Forhold mellem arvelighed, kendte genetiske varianter og miljø for en række sygdomme. Illustrering af arveligheden for fem sygdomme og et træk. Arveligheden defineres ud fra tvillingestudier som værende 0-100%. Hvor meget afgøres af graden af sygdomskonkordans hos enæggede tvillinger i forhold til hos tvæggede tvillinger. Arveligheden kan også forstås som den del af risikovariationen, som *teoretisk* set kan forklares af DNA (summen af mørkeblåt og mellemlåt), til forskel fra miljø (lyseblåt). Med DNA-data kan vi udregne genetiske risikoscorer baseret på kendte risikovarianter, f.eks. som polygene risikoscorer. Hvor godt vi kan gøre det, er den del af risikoen, som vi i *praksis* kan forklare (mørkeblåt). De to grænser udgør altså en vigtig afgrænsning for, hvor præcist et værktøj til genetisk prædiktation er i øjeblikket (mørkeblåt), og hvor præcist det nogensinde kan blive (mellemlåt) [6-11].



a) Ingen kilde, estimat for at angive meget lav eller meget høj arvelighed.

der to naturlige spørgsmål: et om specifikke genetiske varianter og et om sygdommes generelle arvelighed.

Hvis en patient beretter, at han eller hun er bærer af en specifik genetisk risikovariant, er det sandsynligvis fra gruppen af GWAS-hits nederst til højre i Figur 1, og således med svag effekt på sygdom. Dette er mest sandsynligt, fordi disse SNP'er er almindeligt forekommende. Figuren illustrerer dog samtidig, hvordan nogle sjældne mutationer med stærk effekt i dag måles på *microarray*, f.eks. de tre BRCA-mutationer. Figuren er brugbar, hvis en patient er bekymret for en konkret genetisk variant (Figur 1), og kan bruges til illustration af forskellen på sjældne sygdomsmutationer med stærk effekt sat over for mere almindeligt forekommende SNP'er.

I mødet med en patient, som påstås at have arvelige anlæg for en given sygdom, er en diskussion af arvelighed et vigtigt værktøj. Figur 2 kan i så fald bruges, fordi den illustrerer, at selvom nogle (sjældnere) sygdomme er meget arvelige, så er det ikke tilfældet for almindelige sygdomme. For de sidstnævnte er miljø, livsstil og tilfældigheder en vigtigere faktor. Det vil sige, at selvom ny forskning konstant skubber grænserne for, hvad vi kan bruge genetik til, vil det for de store folkesygdomme aldrig være muligt at sige, at det alene »er genernes skyld«. Denne figur er derfor brugbar, hvis en patient er bekymret for at have en arvelig baggrund for en konkret sygdom, og den kan sætte en god ramme for samtale om samspillet mellem arv og miljø.

## KONKLUSION

Forbrugergenetik kommer til at være en del af fremtidens medicinske virkelighed på linje med f.eks. graviditetstest, blodtryksmålere, netdoktor og andre medicinske apps. Det er med andre ord ikke nyt, at viden indhentes i privat regi for derefter at blive bragt ind i det etablerede sundhedsvæsen. Nogle patienter vil bruge den viden fornuftigt, mens andre vil fejlfortolke den og belaste sig selv og sundhedssystemet unødigt. Den fælles opgave må være at kunne informere og vejlede befolkningen, enten direkte gennem foredrag eller

via elektroniske medier og bøger, som f.eks. [16]. Men sundhedsvæsenet bliver også nødt til at kunne forholde sig direkte til genetisk information fra kommercielle leverandører, så der sikres en standardiseret og ensrettet praksis.

**KORRESPONDANCE:** Lasse Folkersen. E-mail: lasse.folkersen@regionh.dk

**ANTAGET:** 15. januar 2019

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 1. april 2019

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

**TAKSIGELSE:** Karen Søby, Klinisk Biokemisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, og Yuling He, Børneafdelingen, Herlev Hospital, takkes for gennemlæsning af manuskriptet.

## LITTERATUR

- Christiansen C, Gerdes AM. Fordele og ulemper ved forbrugergenetik. *Ugeskr Læger* 2017;179:V12160896.
- Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:9362-7.
- Natarajan P, Young R, Stitzel NO et al. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting. *Circulation* 2017;135:2091-101.
- Khera AV, Chaffin M, Aragam KG et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219-24.
- Olsen L, Sparsø T, Weinsheimer SM et al. Prevalence of rearrangements in the 22q11.2 region and population-based risk of neuropsychiatric and developmental disorders in a Danish population: a case-cohort study. *Lancet Psychiatry* 2018;5:573-80.
- Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C et al. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. *Nature* 2017;542:186-90.
- Lello L, Avery SG, Tellier L et al. Accurate genomic prediction of human height. *Genetics* 2018;210:477-97.
- Wray NR, Ripke S, Mattheisen M et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet* 2018;50:668-81.
- McPherson R, Tybjaerg-Hansen A. Genetics of coronary artery disease. *Circ Res* 2016;118:564-78.
- Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018;360:eaap8757.
- Sud A, Thomsen H, Law PJ et al. Genome-wide association study of classical Hodgkin lymphoma identifies key regulators of disease susceptibility. *Nat Commun* 2017;8:1892.
- Hong H, Xu L, Liu J et al. Technical reproducibility of genotyping SNP arrays used in genome-wide association studies. *PLoS One* 2012;7:e44483.
- Lu Y, Pouget JG, Andreassen OA et al. Genetic risk scores and family history as predictors of schizophrenia in Nordic registers. *Psychol Med* 2018;48:1201-8.
- Vassos E, Collier DA, Holden S et al. Penetrance for copy number variants associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2010;19:3477-81.
- Chen R, Shi L, Hakenberg J et al. Analysis of 589,306 genomes identifies individuals resilient to severe Mendelian childhood diseases. *Nat Biotechnol* 2016;34:531-8.
- Folkersen L. Forstå dit DNA – en guide. FILO forlag, 2018.