

# Samenvatting

Naar verwachting zal het binnen enkele jaren mogelijk zijn om het volledige genoom van individuen voor een relatief laag bedrag ('duizend dollar') te sequencen. Sequencing is het bepalen van de volgorde van de basenparen waaruit het genoom bestaat. Het resultaat is een bibliotheek van drie miljard lettercombinaties. Het belang van goedkope *whole genome sequencing* ligt in de eerste plaats bij het medisch wetenschappelijk onderzoek. Vergelijking van het volledige genoom van individuen zal leiden tot beter begrip van de bijdrage van genetische variatie aan gezondheid en ziekte. Naarmate die kennis toeneemt, zal het 'duizend dollar genoom' ook steeds belangrijker worden voor de gezondheidszorg. De toepassingen die dan binnen bereik komen, roepen ethische vragen op. Daarover gaat dit signalement.

## Het gehele menselijk genoom in kaart

*Whole genome sequencing* (WGS) kan gevolgd worden door *whole genome analysis* (WGA), waarmee de betekenis van de bij sequencing verkregen ruwe data in kaart gebracht wordt. Dit gebeurt met software waarin de laatste stand van de wetenschap over de relatie tussen genen en gezondheid is verwerkt. Het is mogelijk daarbij filters toe te passen om gericht naar bepaalde gedeeltes van het genoom te kijken (*targeted analysis*), bijvoorbeeld bij de diagnostiek van ziekten waarvan de genetische achtergrond precies bekend is. Gebruik van filters helpt de hoeveelheid niet-relevante informatie te verkleinen. In die benadering leidt op WGS gebaseerde diagnostiek niet tot andersoortige uitkomsten dan bij diagnostisch onderzoek met bestaande methoden, zoals DNA-chips. Als WGS in de toekomst goedkoop genoeg wordt, zal dat naar verwachting de standaardbenadering worden.

## Genoombrede diagnostiek

Maar ook WGA (volledige sequentieanalyse) zal naar verwachting een rol krijgen in de gezondheidszorg, namelijk bij de diagnostiek van ziekten waarvan de genetische achtergrond nog niet (of onvoldoende) is opgehelderd. Door daar in het hele genoom naar te zoeken, kan vaak toch een diagnose worden gesteld. Deze benadering wordt sinds kort al toegepast, maar tot nu toe op basis van minder krachtige technieken. Genoombrede diagnostiek betekent onvermijdelijk dat er veel meer genetische informatie over de patiënt aan het licht komt dan nuttig is voor het beantwoorden van de hulpvraag. Vragen die hier rijzen betreffen onder meer de haalbaarheid van *informed consent*, de mogelijkheid om gestalte te geven aan het 'recht

op niet-weten' en de grenzen aan de informatieplicht. Wat moet er na afloop met de uitkomsten van sequencing (ruwe data) gebeuren? Moeten die worden bewaard? Mogen ze worden vernietigd? En hoe zit het met de uitkomsten van de analyse (genetische informatie): moeten ook alle niet-gezochte uitkomsten worden bewaard? Wat als het gaat om door de patiënt niet-gewenste en dus niet aan hem of haar verstrekte genetische informatie? Ten slotte: mag van de arts worden verwacht dat hij of zij de patiënt actief op de hoogte stelt als er nieuwe wetenschappelijke kennis is die maakt dat bij eerdere genoombrede diagnostiek verkregen gegevens in een nieuw licht komen te staan?

## Genoombrede screening

Sommige commentatoren verwachten dat het over enkele jaren zinvol wordt om van ieder individu het volledige genoom te sequencen en te analyseren (in kaart te brengen). Dat gebeurt dan zonder concrete medische aanleiding en is dus geen diagnostiek, maar screening. Genoombrede screening levert een persoonlijke genomische database ('persoonlijk genoom') op die vervolgens kan worden gebruikt voor op het individu toegesneden 'geneeskunde op maat'. Hoewel de eerste stappen in die richting zijn gezet (vooral op het gebied van de farmacogenetica: 'medicatie op maat'), is dit nu nog grotendeels toekomstmuziek. Volgens sommigen zou het in kaart brengen van het 'persoonlijke genoom' het best kunnen gebeuren bij het bereiken van de meerderjarigheid. De betrokkene kan dan zelf beslissen om wel of niet aan deze vorm van screening deel te nemen, en het is nog vroeg genoeg in het leven om er voldoende profijt van te hebben. Het nut kan bestaan uit op het eigen gezondheidsrisicoprofiel afgestemde leefstijladviezen, preventie en behandeling, maar ook uit risicoinformatie die van belang is voor eventuele beslissingen over voortplanting. Tegenover die (vooralsnog grotendeels hypothetische) voordelen van het in kaart brengen van het persoonlijk genoom staan de maar al te reële nadelen van het verkrijgen van informatie die voor de betrokkenen belastend en schadelijk kan zijn. Tot de nadelen hoort ook ongerustheid veroorzaakt door (nog) onduidelijke uitkomsten en het daardoor uitgelokte en in veel gevallen onnodige beroep op de gezondheidszorg. Zolang niet duidelijk sprake is van een positieve balans tussen voor- en nadelen kan van een verantwoord aanbod van genoombrede screening binnen de publieke gezondheidszorg in ieder geval geen sprake zijn. Maar zodra WGS/WGA goedkoop genoeg wordt zullen commerciële aanbieders hier waarschijnlijk wel een markt zien. Van zo'n commercieel aanbod van genoombrede tests is trouwens al sprake, zij het voorlopig nog met methoden waarmee uitsluitend naar kleine veel voorkomende variaties in het genoom wordt gekeken. Ook het al bestaande commerciële aanbod van preconceptionele tests op dragerschap van recessief erfelijke ziekten aan individuen en paren met een mogelijke kinderwens kan een aanknopingspunt voor verdere verbreding zijn. Toepassing van WGS in die context zal gemakkelijk leiden tot de vraag waarom men de analyse vervolgens zou beperken tot het in kaart brengen van die dragerschapsrisico's. Als het weghalen van filters genoeg is voor het verkrijgen van een genoombrede analyse, is de vraag niet langer wat we *wel*, maar wat we *niet* over onszelf willen weten.

## Genoombrede screening van pasgeborenen

Sommige pleitbezorgers van het concept van geneeskunde op maat suggereren dat het in kaart brengen van *personal genomes* het best zo vroeg mogelijk in het leven kan gebeuren, namelijk bij pasgeborenen. Praktisch gesproken zou dat neerkomen op verbreding van de huidige neonatale hielprikscreening op basis van WGS/WGA. Hier rijzen niet alleen de al genoemde vragen over de verhouding tussen voor- en nadelen. De vraag is ook of het zonder medische aanleiding in kaart brengen van het volledige genoom van een kind wel aanvaardbaar is, gelet op het feit dat daarbij ook allerlei informatie over genetische kenmerken aan het licht zal komen die pas veel later in het leven van belang is. Heeft het kind niet het recht om later zelf een beslissing te nemen over wat hij of zij over het eigen genoom en de sterke en zwakke plekken daarin te weten wil komen? Bij de huidige hielprikscreening doet zich dat probleem niet voor; die is uitsluitend gericht op aandoeningen waarbij door tijdige behandeling of preventie (vaak een dieet) aanzienlijke gezondheidsschade bij het kind kan worden voorkomen. Maar er is een tendens in de richting van verbreding van de neonatale screening. Volgens de Amerikaanse *President's Council on Bioethics* zijn de daarachterliggende belangen, met name van wetenschappelijk onderzoek, zo sterk dat het scenario van genoombrede screening van pasgeborenen moeilijk zal zijn tegen te houden.

## Genoombrede prenatale diagnostiek en screening

Intussen is niet denkbeeldig dat het in kaart brengen van het volledige genoom nog eerder in het leven gaat gebeuren, namelijk al tijdens de zwangerschap. Dat gebeurt dan niet om in te spelen op de beloften van geneeskunde op maat, maar in de context van prenatale tests gericht op het mogelijk maken van geïnformeerde beslissingen over het wel of niet uitdragen van de zwangerschap. Als dat gebeurt naar aanleiding van een mogelijk gezondheidsprobleem bij de foetus, spreken we van prenatale diagnostiek; als het gaat om een routineaanbod van prenatale screening. Ter opheldering van onbegrepen echo-uitkomsten wordt (met de huidige technieken) op dit moment al gekozen voor genoombrede diagnostiek. Maar ook in de context van prenatale screening valt verdere verbreding te verwachten. Wie zoveel mogelijk informatie over de foetus wil verkrijgen, zal met minder dan het volledige genoom uiteindelijk niet tevreden zijn. Hier rijst om te beginnen de vraag of het primaire doel van prenatale screening niet in het gedrang komt. Hoe breder de test en hoe diverser de mogelijke uitkomsten, hoe lastiger het wordt de zwangere (en haar partner) in staat te stellen tot werkelijke *informed consent*. Zal het gevolg niet ook zijn dat er straks bij zo goed als elke zwangerschap wel een bevinding is die de zwangere voor een abortusbeslissing stelt, al was het maar omdat er iets is gevonden waarvan de precieze betekenis nog onduidelijk is? Tenslotte ontstaat een in deze context nieuw en tot nu toe miskend probleem: van kinderen die na genoombrede diagnostiek of screening geboren worden is het volledige genoom al in kaart gebracht. De vraag is opnieuw of dat geen schending oplevert van het recht van het toekomstige kind om daar zelf over te beslissen.

## Genoombrede screening van embryo's

De introductie van steeds bredere tests is ook aan de orde bij de screening van embryo's die zijn ontstaan bij een IVF-behandeling (pre-implantatie genetische screening; PGS). Daarbij gaat het om de selectie van embryo's die in aanmerking komen voor plaatsing in de baarmoeder. Op dit moment gebeurt dat grotendeels op grond van morfologische kenmerken die van belang lijken te zijn voor de kans op succesvolle implantatie en zwangerschap. Inmiddels wordt gewerkt aan meer informatieve tests, waarbij wordt gekeken naar afwijkende chromosomen. Sommige experts verwachten dat het in het verlengde daarvan mogelijk zal worden om IVF-embryo's genoombreed te onderzoeken. Daarmee lijkt de doelstelling van de screening te verschuiven van het selecteren van het embryo met de beste kans om uit te groeien tot een kind, tot het selecteren van een embryo dat zal uitgroeien tot een zo goed, of in ieder geval een zo gezond mogelijk kind. Als er toch onvermijdelijk een keuze moet worden gemaakt, is het dan niet de verantwoordelijkheid van artsen (en wensouders) dat ze kiezen voor het embryo met de beste gezondheidsvooruitzichten? Aan de andere kant zou het betekenen dat van een embryo dat mogelijk zal uitgroeien tot een kind het volledige genoom al in kaart wordt gebracht. De vraag is of dat aanvaardbaar is.

## Bestaande beoordelingskaders onder druk

De vragen die de bespreking van mogelijke toepassingen van het duizend dollar genoom oproept, zijn niet allemaal nieuw. De schaal van de uitdagingen is dat echter wel. Maar nog belangrijker is wat er gebeurt met de normatieve kaders waarmee we gewoonlijk dergelijke vragen thematiseren en beantwoorden. Ze staan onder druk, gaan elkaar overlappen of door elkaar heenlopen. Dat geldt in de eerste plaats voor het onderscheid tussen diagnostiek en screening. Als voor genoombrede sequentieanalyse wordt gekozen om zo de genetische achtergrond van een nog onbegrepen gezondheidsprobleem bij een individuele patiënt te kunnen achterhalen, is het motief nog steeds diagnostiek. Maar het feit dat hoogstens een zeer klein gedeelte van alle gezondheidsinformatie die dat oplevert iets te maken zal hebben met dat specifieke probleem, maakt dat de procedure voor het overige dicht in de buurt komt van een vorm van (ongerichte) screening. Als dat zo is, moet dergelijk onderzoek dan niet worden beoordeeld vanuit het normatieve kader dat voor screening is ontwikkeld?

Een tweede kwestie is hoe het zonder medische aanleiding in kaart brengen van *personal genomes* zich verhoudt tot het voor screening ontwikkelde normatieve kader. Omdat bij genoombrede ongerichte screening van te voren niet valt te overzien wat er aan voorspellende informatie aan het licht kan komen, is het onmogelijk om te beoordelen hoe de verhouding van voor- en nadelen voor de te onderzoeken personen precies zal uitvallen. Daarmee lijkt het in termen van het normatieve kader geen goed idee. Maar levert dat kader wel het juiste perspectief op om naar het in kaart brengen van het persoonlijk genoom te kijken? Geredeneerd vanuit het ideaal van geneeskunde op maat is iedereen van wieg tot graf patiënt. Daarmee verliest het onderscheid tussen screening en patiëntenzorg zijn betekenis.

Of misschien is het in kaart brengen van het persoonlijk genoom een kwestie van het recht van individuen om op hen zelf betrekking hebbende genetische informatie te verkrijgen? De discussie hierover zal onvermijdelijk een nieuwe impuls krijgen als er voor het in kaart brengen van *personal genomes* een markt ontstaat.

Ook het onderscheid tussen reproductieve en niet-reproductieve screening verliest zijn scherpte. Tot nu toe ging het daarbij om onderscheiden werelden met hun eigen normatieve kaders en uitgangspunten. Bij niet-reproductieve screening gaat het om gezondheidswinst en wordt een zekere mate van directiviteit niet als een probleem gezien: mensen mogen worden aangesproken op hun verantwoordelijkheid voor hun eigen gezondheid. In het denken over reproductieve screening daarentegen ligt traditioneel een sterk accent op het hoogstpersoonlijke karakter van voortplantingsbeslissingen en op het ideaal van professionele non-directiviteit. De toepassing van genoombrede tests leidt ertoe dat de grens tussen deze werelden vervaagt, met als gevolg onduidelijkheid over de vraag welke normatieve uitgangspunten richtinggevend moeten zijn.

Concluderend lijken vertrouwde normatieve kaders hun ordenend vermogen en richtinggevend karakter althans voor een deel te verliezen. Hoewel sommige van de besproken ontwikkelingen vanuit het perspectief van die kaders problematisch zijn, is er ook ruimte voor de vraag of en in hoeverre herziening of herijking van die kaders nodig is, willen ze in toekomst richting kunnen blijven geven aan de toepassing van wetenschappelijke kennis in de gezondheidszorg.

## **Debat nodig en nieuwe richtlijnen**

Nadere reflectie op de geschetste ontwikkelingen en de normatieve implicaties daarvan door alle betrokken partijen, waaronder medici, wetenschappers, juristen, ethici, patiëntenverenigingen en beleidsmakers is in ieder geval van groot belang. Er is om te beginnen behoefte aan richtlijnontwikkeling door de beroepsgroepen die betrokken zijn bij toepassing van genoombrede diagnostiek bij volwassenen, kinderen en foetussen. De meest actuele vraag is hoe op een verantwoorde manier kan worden omgegaan met de niet-gezochte uitkomsten van dergelijke diagnostiek. Maar gelet op de complexiteit van de materie, zowel in wetenschappelijk als in normatief opzicht, is er ook behoefte aan meer omvattende reflectie en debat.