



Totale genomanalyse bij de mens

Visietekst werkgroep Metaforum Leuven,
voorgesteld op het symposium van 3 december 2011

Samenstelling werkgroep:

Coördinatoren:

Prof. dr. Gert Matthijs, humane genetica
Prof. dr. Joris Vermeesch, humane genetica

Prof. dr. Jan Aerts, bio-informatica
Prof. dr. Pascal Borry, medische ethiek
Prof. dr. Koen Devriendt, humane genetica
Prof. dr. Kris Dierickx, medische ethiek
Prof. dr. Yves Moreau, bio-informatica
Prof. dr. Erik Schokkaert, economie
Prof. dr. Ann Swillen, orthopedagogie
Prof. dr. Hilde Van Esch, humane genetica
Prof. dr. Griet Verhenneman, ICT-recht

Metaforum Leuven
www.kuleuven.be/metaforum



METAFORUM LEUVEN

De interdisciplinaire denktank Metaforum Leuven wil de deelname van de K.U.Leuven aan het maatschappelijk debat versterken. Daartoe ondersteunt Metaforum Leuven denkgroepen die wetenschappelijke expertise samenbrengen en onderzoekers vanuit verschillende disciplines in gesprek brengen rond relevante maatschappelijke problemen.

Eerdere visieteksten van Metaforum Leuven:

1. Het toenemend gebruik van psychofarmaca (2010)
2. Biodiversiteit: basisproduct of luxegoed? (2010)
3. Socio-economische verschillen in overgewicht (2010)
4. Personenmobiliteit in Vlaanderen (2011)
5. Behoud en beheer van bossen voor duurzame ontwikkeling: waar wetenschap en beleid elkaar ontmoeten (2011)

Metaforum Leuven
Interdisciplinaire denktank K.U.Leuven
Hollands College
Damiaanplein 9 bus 5009
3000 Leuven

metaforum@rec.kuleuven.be
www.kuleuven.be/metaforum

INHOUDSOPGAVE

Metaforum Leuven.....	2
Executive summary.....	4
Inleiding.....	7
Voorwoord.....	7
Aanpak.....	8
Deelnemers.....	9
1. Feiten en getallen.....	10
2. Opportuniteiten, kansen, mogelijkheden.....	13
A. Genoomanalyse in het kader van patiëntenzorg.....	13
B. Genoomanalyse in het kader van wetenschappelijk onderzoek.....	14
C. Genoomanalyse in het kader van een brede beschikbaarheid aan de bevolking.....	15
3. Uitdagingen voor normatieve kaders, ethische principes en klinische praktijken.....	16
A. Inleiding.....	16
B. Informatie over het hele genoom van een persoon.....	17
Genoombrede informatie.....	17
Vrije en geïnformeerde toestemming.....	20
C. Impact op de diagnostiek.....	21
D. Totale genoomanalyse via het internet.....	22
E. Testen van minderjarigen.....	25
F. Privacy.....	26
G. Verzekeringen en gezondheidszorg.....	28
4. Toekomstoriëntaties en aanbevelingen.....	31
A. ... in het algemeen.....	31
B. ... voor de kliniek.....	32
Diagnostiek.....	32
Privacy.....	34
C. ... voor de maatschappij.....	35
D. ... voor het onderzoek.....	37
5. Stellingen.....	39
6. Toevoeging.....	41
7. Referenties.....	42

EXECUTIVE SUMMARY

Door de zeer snelle technische vooruitgang van de voorbije jaren is het mogelijk geworden om van een individueel menselijk genoom de volledige DNA-sequentie te bepalen. Dit heeft niet enkel een enorm impact op wetenschappelijk onderzoek en genetische diagnostiek, maar stelt ook de maatschappij voor nieuwe uitdagingen. De huidige normatieve kaders worden onder druk gezet.

Metaforum heeft een groep van onderzoekers en artsen van de K.U.Leuven verzameld om een kader voor te stellen om met de toevloed aan genetische informatie op een verantwoorde manier om te gaan.

In 2000 werd het menselijk genoom voor het eerst volledig in kaart gebracht. Dit was een huzarenstuk dat 15 jaar tijd en een astronomisch bedrag aan onderzoeksgeld had gekost. Dit eerste genoom was een compositie van fragmenten van verschillende individuen wiens DNA gebruikt werd voor het samenstellen van een referentiegenoom van 3 miljard basenparen. De beschikbaarheid van deze referentie en het feit dat alle DNA-gegevens vrij beschikbaar werden gemaakt via een internationale databank heeft de genomische revolutie ingeluid: er werden dagelijks nieuwe gendefecten gevonden en geassocieerd met erfelijke ziekten, en er werd een begin gemaakt met een genomewijde zoektocht naar genetische factoren die een rol spelen bij de meer frequente, multifactoriële aandoeningen. In tien jaar tijd hebben de genetica en de kennis van het genoom een hoge vlucht genomen. In de voorbije twee jaar is alles in een extra stroomversnelling terechtgekomen door een fantastische vooruitgang in de technieken voor de sequentiebepaling van DNA. Met de nieuwste machines wordt het genoom van een individu in enkele dagen tot weken volledig gesequeneerd. Tegelijk daalt de kostprijs supersnel: vandaag kost een genoom minder dan 10.000 €. Een sequentiebepaling van de genetische code van alle genen – wat neerkomt op minder dan 5% van de totale genomsequentie, en wat handig is vanuit het oogpunt van de genetische diagnostiek – kost nauwelijks meer dan 1.000 €.

De lezer kan de indruk krijgen dat er hier en in de literatuur met te veel enthousiasme over deze nieuwe technieken wordt geschreven. Dat klopt: de genetische en medische wereld en de geïnteresseerde consument zijn overmatig enthousiast over deze nieuwe mogelijkheden. Vanuit de praktijk en tijdens de discussies van de werkgroep zijn vragen gesteld bij de plaats, het nut en de toekomst van de totale genoomanalyse. Dit document bevat een aantal kritische bedenkingen, maakt een lijst van aandachtspunten en geeft een aantal aanbevelingen.

De redelijke kostprijs voor het 'lezen' van de sequentie maakt de technologie toegankelijk. Spontaan wordt gesuggereerd dat men binnenkort ieders genoom in kaart zou kunnen brengen. Meteen bij de geboorte, waarom niet? Dit kan vandaag nog niet, om verschillende redenen. De eerste is het gebrek aan kennis. Lezen is niet hetzelfde als begrijpen: de analyse van een genoom is complex en van een groot gedeelte van de genetische variatie kennen we de functie en het belang nog niet. De andere redenen zijn uiteraard van ethische, economische en maatschappelijke aard.

Daarom wordt de technologie vooral voor wetenschappelijk onderzoek gebruikt. Maar de stap naar het klinisch gebruik van een totale genoomanalyse wordt nu gezet.

De werkgroep heeft de verschillende thema's opgesplitst over kliniek, onderzoek en maatschappij, maar is heel snel tot de conclusie gekomen dat een aantal aspecten in deze drie toepassingsgebieden terugkomen. Ze worden hier op een rij gezet.

De toestellen leveren ruwe data af. Uit die gegevens worden genetische varianten gedistilleerd, en nadien pas volgt de interpretatie. Er is dus een breed verschil tussen de ruwe en de geanalyseerde gegevens. De klinische en familiale context van een patiënt of individu is onmisbaar voor deze interpretatie, en de resultaten zijn vaak niet eenduidig. De kennis en de algoritmes moeten dus nog verbeteren voor de totale genoomanalyse dagelijkse praktijk wordt.

De ruwe versus geanalyseerde gegevens dienen ook onderscheiden te worden vanuit het oogpunt van privacy. Het resultaat van de interpretatie is meer open, dus gemakkelijker te lezen door leken, en moet dus deel uitmaken van het medisch dossier. De ruwe data zijn minder toegankelijk maar bevatten potentieel meer informatie. Ze moeten eveneens met grote zorg opgeslagen worden, maar niet noodzakelijk in het medisch dossier. Het recht van toegang vanwege de patiënt kan hierdoor dus verschillen. Puur privacyrechtelijk maakt men echter geen onderscheid tussen beide soorten informatie.

Een van de opvallende gevolgen van een totale genoomanalyse is dat het onderscheid tussen een diagnostische test en een screening vervaagt. Bij een test die het hele genoom beslaat maar die uitgevoerd wordt in het kader van een klinische vraag, zal slechts een klein deel van de resultaten betrekking hebben op dat specifieke gezondheidsprobleem. Het grootste deel van de informatie wordt als extra meegeleverd, waardoor men in een situatie van screening terechtkomt. Dit zet druk op het gangbare concept van geïnformeerde toestemming (informed consent). Dit is echter geen reden om deze stap achterwege te laten, integendeel. Artsen en patiënten moeten bespreken over welk soort test en welke informatie het gaat, zodat de patiënt tot een geïnformeerde beslissing kan komen.

Immers, de overvloed aan genetische informatie kan belastend zijn, omdat ongerustheid ontstaat, wat op zijn beurt kan leiden tot een nodeloos beroep doen op de gezondheidszorg. Dit moet vermeden worden.

Hoe breder de test, hoe groter de kans dat er toevallig informatie wordt gevonden die men niet zocht: de zogenaamde niet-gezochte of toevallige bevindingen. De genomische sequentie van een patiënt kan inderdaad klinisch relevante informatie bevatten, los van de directe medische context of vraag (zoals aanleg voor erfelijke kankersyndromen of voor neurogeneratieve aandoeningen).

De beste oplossing is dat de arts de mogelijkheid van niet-gezochte bevindingen vooraf ter sprake brengt.

De onderzoeker kan ook geconfronteerd worden met niet-gezochte bevindingen, en met de vraag of deze al of niet aan de deelnemer aan de studie gerapporteerd moeten worden. Dit is delicaat, en vergt specifieke afspraken en richtlijnen.

Een praktische oplossing voor het omgaan met de overvloed aan genetische gegevens en met niet-gezochte bevindingen is het invoeren van 'filters', zowel voor onderzoek als voor diagnostiek. De filters hebben tot doel de verschillende soorten varianten te classificeren. Zo zouden de gezochte versus de niet-gezochte bevindingen apart kunnen geklasseerd worden. Dit is ook een manier om de duizenden genetische varianten die men tijdens een totale genoomanalyse detecteert bij elke patiënt en waarvan de betekenis nog niet gekend is, te maskeren.

De vraag die niet gemakkelijk te beantwoorden is: wie zal deze filters opstellen? Hier ligt een gedeelde verantwoordelijkheid voor onderzoekers, artsen en overheid.

Er moet ook worden nagedacht over hoe de totale genoomanalyse op een optimale manier in de gezondheidszorg wordt geïntegreerd. Een voorstel is om de huisartsen een belangrijke rol te geven bij de 'triage' van patiënten en aanvragen voor genomische diagnostiek. Uiteraard moeten ze daarvoor de gepaste opleiding krijgen. De genetische centra zullen eveneens een belangrijke rol spelen in dit triageproces. Immers, niet iedereen heeft een totale genoomanalyse nodig, en er zullen ook niet genoeg genetici zijn om alle patiënten te woord te staan.

Er worden meer en meer genomen voor wetenschappelijk onderzoek gesequeneerd. De resultaten voor het individuele onderzoek zijn belangrijk, maar het wordt nog interessanter als de genomen van alle patiënten of deelnemers aan studies wereldwijd benut zouden kunnen worden voor vergelijkend onderzoek. Omgekeerd is de globale informatie over het voorkomen en de frequentie van de genetische varianten essentieel voor de analyse van het genoom van één individu. Er moet dus openheid zijn voor wat betreft toegang tot gegevens en

databanken. Om de vrijheid van de onderzoeker met de gevoeligheid van de genomische gegevens verenigbaar te maken, worden best beveiligde databanken aangelegd: beschikbaar maar niet ongelimiteerd.

Momenteel kan de consument een aantal genetische testen via het internet bestellen, de zogenaamde *direct-to-consumer* tests. Het gaat vooral om *lifestyle* testen. We stellen vragen bij de gebrekkige voorspellende waarde van de resultaten en bij hun klinische validiteit. Op termijn kan die beter worden, opnieuw in relatie tot de kennis in het domein. Er is op dit moment ook nauwelijks regelgeving voor *direct-to-consumer* testing en vooral het gebrek aan medische supervisie van de testaanvraag en bij het meedelen van het resultaat is een probleem. Het zou goed zijn als de nationale of Europese overheid hier mee verantwoordelijkheid neemt. Immers, een aantal bedrijven maakt zich klaar om ook volledige genoomanalyses via deze weg aan te bieden.

De consument die zijn genoom via internet zal laten sequencen, moet zich verwachten aan het hele pakket: adviezen over levensstijl, maar tegelijk alle gegevens over mutaties die zijn (toekomstige) gezondheid kunnen beïnvloeden en over dragerschap voor zeldzame, erfelijke ziekten die belangrijk kunnen zijn voor zijn kinderen.

De werkgroep geeft ook aan dat niet alles in het debat geheel nieuw is. Er zijn al instructies voor genetische tests bij minderjarigen, en die worden best aangehouden bij genomisch onderzoek. De rechten van het kind om niet te weten moeten worden gerespecteerd en afgewogen tegen het therapeutisch voordeel van een vroege ingreep. De eventuele invoering van een neonatale genomische screening wordt best ook volgens bestaande normen getoetst. Daarnaast zijn er de al bestaande structuren en regels voor bevolkingsonderzoek.

Vanuit het oogpunt van de verzekering zullen er pas gevolgen zijn als de voorspellende kracht van de genomische informatie voldoende is opdat de verzekeraar 'duurdere' of 'goedkopere' klanten kan onderscheiden. In de private markt zou dit aanleiding kunnen geven tot een ongelijke behandeling, voorlopig is daar geen evidentie voor. Er moet wel aandacht besteed worden aan de mogelijkheid van averechtse selectie, namelijk *opting out* van wie meent een 'goed genoom' te hebben geërfd. Analoog zou in de verplichte ziekteverzekering de bereidheid tot solidariteit onder druk kunnen komen te staan.

Samengevat: de vooruitzichten zijn veelbelovend. Voor de kliniek biedt een totale genoomanalyse de mogelijkheid om bij alle patiënten met een genetische aandoening een definitieve diagnose te stellen. Tegelijk worden hierdoor de erfelijkheidrisico's correct ingeschat. Een correcte en precieze diagnose kan bovendien beter inzicht geven in de prognose en toelaten om patiëntgericht de therapie te optimaliseren. Daarmee wordt een belangrijke stap in de richting van gepersonaliseerde geneeskunde gezet. Ook voor het onderzoek biedt de totale genoomanalyse ongekende mogelijkheden, o.a. doordat enorme datasets beschikbaar worden gesteld voor vergelijkend onderzoek.

Het is dus zeker nuttig om de ingeslagen weg in te gaan. Maar we staan voor grote uitdagingen met betrekking tot interdisciplinair overleg, ethische en juridische uitklaring en ontwikkeling van concrete procedures. Een belangrijke reden voor enige bezorgdheid is dat wetenschappelijke doorbraken, ook in de genetica, te vaak als allesomvattende oplossingen worden voorgesteld. We willen niet dat dit met de genoomanalyse opnieuw gebeurt. Maar de genomische revolutie tegenhouden, is evenmin een optie.

INLEIDING

VOORWOORD

Door de zeer snelle technische vooruitgang van de laatste jaren is het mogelijk geworden om van een individueel menselijk genoom de volledige DNA-sequentie te bepalen. Dit heeft niet enkel een enorme impact op wetenschappelijk onderzoek en genetische diagnostiek, maar stelt ook de maatschappij voor nieuwe uitdagingen. Er is dus een dwingende nood aan een kader waarbinnen onderzoekers en artsen kunnen omgaan met deze overvloed aan genetische informatie. De vraag is ook hoe de maatschappij zal reageren op deze doorbraak.

Metaforum heeft een groep van onderzoekers en artsen van de K.U.Leuven verzameld om een dergelijk kader te creëren. Om te zorgen dat het kader een breed maatschappelijk draagvlak heeft, werd de groep aangevuld met een aantal belangrijke maatschappelijke actoren uit de industrie, de patiëntenorganisaties, de verzekeringwereld en met collega's van andere universiteiten. Dit kon met de steun van IWT-financiering.

Na een brainstormsessie met alle deelnemers werden drie kleinere discussiegroepen opgericht die aparte thema's hebben behandeld: de toepassing van totale genoomanalyse in de kliniek, het gebruik van totale genoomanalyse in onderzoek en de impact van totale genoomanalyse op de maatschappij. De ideeën van deze groepen werden dan in twee opeenvolgende bijeenkomsten voorgesteld en bediscussieerd met de volledige werkgroep. Uit deze gesprekken werden stellingen gedistilleerd. Daarna werd getracht om alles in een gecondenseerd achtergronddocument neer te schrijven.

Het is dit document dat we u hierbij voorstellen.

In het eerste deel wordt de achtergrond geschetst: een evolutie van de genetische technologieën die culmineert in de mogelijkheid om op enkele dagen tot weken het volledige genoom van een individu te sequencieren.

In het tweede deel worden de wetenschappelijke, medische en maatschappelijke beloften die de genomische kennis zullen voortbrengen, voorgesteld. De lezer kan de indruk krijgen dat er met te veel enthousiasme over deze nieuwe technieken wordt geschreven. Dat klopt: de genetische en medische wereld is overmatig enthousiast over deze nieuwe mogelijkheden.

Maar in het derde deel worden daarover vragen gesteld. Het overheersende thema is: normatieve kaders onder druk. Dit deel bevat een aantal kritische bedenkingen, maar geeft tegelijk ook aan dat het debat niet geheel nieuw is, en dat terughoudende voorzichtigheid, laat staan angst voor de genoomrevolutie, niet nodig is. Met gezond verstand en interdisciplinair overleg wordt alles in goede banen geleid. Vergelijk het met de doorbraak van de radiologie in het begin van de vorige eeuw: men waagt zich initieel op ongekend terrein, maar heel snel blijkt dat de medische wereld relatief gemakkelijk de technische evolutie assimileert, terwijl ook de doorsnee bevolking vrij goed kan inschatten wat de mogelijkheden en de limieten zijn van de techniek, zonder te moeten weten hoe radioactieve stralen of kernspinresonantie worden opgewekt.

In het vierde en het laatste deel worden alle thema's, bedenkingen en aanbevelingen samengevat en worden stellingen geformuleerd. We nemen een duidelijke positie in, die in sommige gevallen verschillend is van wat de belangrijkste supporters van de genoomrevolutie en zelfs een deel van de bevolking voor ogen hebben. Laat het duidelijk zijn dat deze overwegingen niet zijn ingegeven door conservatisme of de verdediging van erkende structuren, maar gebaseerd zijn op een redelijke en overdachte evaluatie van de voor- en nadelen van de genomische technieken. Te vaak zijn wetenschappelijke doorbraken als allesomvattende oplossingen voorgesteld. We willen niet dat dit met de genoomanalyse opnieuw gebeurt.

Een aantal thema's wordt helaas niet behandeld. Het werk is noodzakelijk beperkt in omvang en de tijd was te kort om alle thema's uit te werken. Sommige aspecten zijn zelfs helemaal niet behandeld, en op andere vragen hebben we (nog) geen antwoord.

Daarom stellen we deze tekst voor als een werkdocument en als een uitnodiging voor meer reflectie. Het gesprek is niet afgerond, en gezien de snelheid waarmee de wereld verandert, kunnen noch het document noch de stellingen als definitief worden beschouwd. De verschillende deelnemers aan de werkgroep hebben interesse geuit om de discussie verder te zetten en het Metaforum-initiatief om te zetten in een continu forum rond het onderwerp. Het is ook de bedoeling het document te vertalen, zodat het internationaal bruikbaar wordt. Immers, totale genoomanalyse wordt momenteel op verschillende internationale fora besproken. We geloven dat het werk dat is geleverd in de context van Metaforum ook op de verschillende internationale niveaus gewaardeerd zal worden.

AANPAK

Bij wijze van oefening hebben we ons, bij de aanvang van het denktraject voorgesteld dat de totale genoomanalyse een feit is. We hebben ons trachten te verplaatsen naar het moment waarop niemand zich nog vragen stelt over de technische kwaliteit van de resultaten en waarop de kost van een totale genoomanalyse zodanig laag is, dat er geen praktische obstakels meer (zouden) zijn om ieders genoom te sequencen. Dit liet toe door te denken over de meest (on)waarschijnlijke scenario's. Het nut van zo'n insteek is dat men kan 'terug-denken' (achteruit redeneren vanuit een ingevuld toekomstperspectief). Dit is een belangrijke hulp bij het uitwerken van meer redelijke scenario's, omdat men kan anticiperen op gewenste en ongewenste gevolgen van een te hiërarchisch, te vlak of te liberaal beleid rond de omgang met genomische informatie.

Nadien zijn we uiteraard teruggekeerd naar de werkelijkheid. Niemand kan in de toekomst kijken, maar vanuit de gevarieerde achtergrond van de deelnemers en een redelijke inschatting van de mogelijkheden en gevolgen, bereiken we toch een realistische inschatting van wat we denken dat best is voor onze maatschappij.

Het zijn deze overwegingen en bedenkingen die we nadien zo precies mogelijk hebben trachten te formuleren, en die hier op papier gezet zijn.

Het document en de stellingen zijn gebaseerd op consensus. Ze komen dus niet noodzakelijk overeen met de mening van de individuele deelnemers aan de discussie en aan het schrijfwerk. Nochtans zaten de leden van de groep voor de verschillende thema's heel vaak op dezelfde golflengte. Er was een opvallende overeenstemming in de individuele visie op de materie. Het resultaat wordt dus gedragen door de deelnemers aan het werk.

De initiatiefnemers danken van harte alle collega's die bijgedragen hebben aan de discussie en aan het document. We delen graag mee dat iedereen aangenaam verrast is geweest door de dynamiek die de discussies hebben losgemaakt.

DEELNEMERS

- I. Initiatiefnemers en coördinatoren van de werkgroep: Gert Matthijs en Joris Vermeesch.
- II. Deelnemers aan de vergaderingen van de werkgroep en coauteurs van het document: zie voorblad.
- III. Spiegelgroep: deelnemers aan de eerste reflectie- en discussievergaderingen

Jeroen Aerssens	Bea De Schepper	Karin Sipido
Nik Baerten	Guido de Wert	Frank Speleman
Jean-Jacques Cassiman	Gerry Evers-Kiebooms	Katrien Swerts
Minne Casteels	Jean-Pierre Fryns	Martine Thomis
Gabrielle Christenhusz	Martin Hiele	Eva Vaes
Stephan Claes	Inge Liebaers	Dirk Vananderoye
Paul Coucke	Peter Raeymaekers	Herman Verrelst
Antina De Jong	Wauthier Robyns	en de co-auteurs
- IV. Eindredactie van het document: Pascal Borry, Kris Dierickx, Gert Matthijs, Eva Vaes en Joris Vermeesch.

We danken van harte Nik Baerten en de medewerkers van Pantopicon die ons hebben begeleid bij het denkproces en de verschillende toekomstige maatschappelijke scenario's hebben gevisualiseerd.

1. FEITEN EN GETALLEN

James Watson en Francis Crick (en Rosalind Franklin, die vaak vergeten wordt) ontdekten in 1953 de structuur van het DNA. Dankzij dit inzicht werd duidelijk hoe DNA van de ene cel naar de andere kon worden gekopieerd en hoe de informatie kon worden omgezet van DNA naar RNA en vervolgens naar eiwitten, de eigenlijke bouwstenen van ons lichaam. Enkele jaren later, in 1956, werd door middel van microscopisch onderzoek voor het eerst gezien dat mensen 46 chromosomen hebben. Chromosomen zijn de dragers van ons erfelijk materiaal en zijn opgebouwd uit DNA. Het zou echter nog twintig jaar duren vooraleer de volgorde van de nucleotiden (dit zijn de letters A, G, T en C van de DNA code, die als basenparen voorkomen in de dubbele helix) en dus de genetische samenstelling van een individu of soort kon worden bepaald. Hiervoor ontwikkelden Allan Maxam en Walter Gilbert in 1976-1977 een DNA sequenceringsmethode die gebaseerd was op de chemische modificatie van DNA. Ongeveer rond dezelfde tijd werd door Frederick Sanger een enzymatische sequenceringsmethode (de *chain-terminator* methode) ontwikkeld. Dit werd snel de belangrijkste sequenceringsmethode, omdat ze de meest efficiënte was.

Dankzij deze sequencingstechniek werd het mogelijk om de nucleotidevolgorde van een individueel gen te bepalen. Een gen kan men beschouwen als een eenheid van erfelijk materiaal dat codeert voor een of meer eiwitten en waarlangs organismen erfelijke eigenschappen doorgeven aan hun nageslacht. Indien er fouten zijn in de nucleotide-samenstelling, ook wel mutaties genoemd, zal een gen minder goed of niet meer functioneren. Deze foutieve werking van een gen is de oorzaak van genetische aandoeningen. Worden deze fouten doorgegeven aan de kinderen, dan leidt dit tot erfelijke aandoeningen. Heel gekende en relatief frequente erfelijke aandoeningen die worden veroorzaakt door mutaties zijn mucoviscidose, erfelijke bloedziekten, sommige vormen van borstkanker, enzovoort. Genetische diagnostiek heeft als doel die fouten op te sporen. Gezien mutaties worden doorgegeven van ouders op hun kinderen, raakt het identificeren van de genetische oorzaak van een bepaalde aandoening hele families en dikwijls beïnvloedt de diagnose de reproductieve keuzes van jonge gezinnen.

Gedurende de laatste dertig jaar is de genetische diagnostiek een belangrijk onderdeel geworden van onze geneeskunde: meer en meer ziekten worden ontdekt die door defecten in genen worden veroorzaakt, en dit aantal stijgt elke dag nog. Bij het stellen van een klinische diagnose van een mogelijke erfelijke aandoening kan een arts dit laten bevestigen via een genetische of moleculaire diagnose. Bij de diagnosestelling wordt dan heel gericht de sequentie bepaald en worden de mutaties opgespoord in één welbepaald gen dat oorzakelijk is voor de gestelde diagnose. Momenteel worden in Leuven op klinische basis mutaties opgespoord voor ongeveer zestig aandoeningen. Voor de andere indicaties worden de DNA- of bloedstalen naar genetische centra in binnen- en buitenland gestuurd. Indien verschillende gendefecten eenzelfde aandoening kunnen veroorzaken – zoals bijvoorbeeld de aangeboren afwijkingen van de hartspier waarbij tientallen genen betrokken kunnen zijn – is het nodig een reeks genen sequentieel na te kijken, wat tijdverslindend en arbeidsintensief en dus (te) duur is. Genetische diagnostiek is daarom in de praktijk niet steeds beschikbaar, ook al zijn de oorzakelijke genen van een aandoening gekend.

De fragmenten die door middel van moleculair biologische technieken en Sanger-sequencing kunnen worden gesequeneerd, zijn klein, gemiddeld 500 nucleotiden. Hoewel eind vorige eeuw steeds meer genen werden geïdentificeerd, bleef het grootste deel van het genoom – en bijgevolg ook de moleculaire oorzaak van vele genetische aandoeningen – grotendeels ongekend. In de jaren tachtig groeide het inzicht dat het belangrijk zou zijn om het ganse menselijke genoom in kaart te brengen. Met de technologie van die tijd was dit een monumentale onderneming. Daarom werd het internationale humane genoomproject op poten gezet, dat een compleet menselijk genoom zou reconstrueren, het zogenaamde 'referentiegenoom'. Deze referentie zou dienst doen als een soort encyclopedie van het leven zelf. Het project ging in 1990 van start en zou uiteindelijk vijftien jaar duren. Verschillende onderzoeksgroepen uit Amerika, Europa en Azië namen deel aan het project. In 2000 werd de eerste 'kaart van het genoom' voltooid. De drie miljard basenparen van het menselijk genoom

waren voor de eerste keer in kaart gebracht. Er werd tegelijk vastgesteld dat de mens over (slechts) 25.000 genen beschikt. Dit ging met grote publiciteit gepaard. Craig Venter en Francis Collins, twee voortrekkers in de ontrafeling van het menselijk genoom, werden in het Witte Huis ontvangen, en president Clinton lanceerde de gevleugelde woorden: 'Today we are learning the language in which God created life' en, dichterbij het gewone leven, de voorspelling dat: '[G]enome science will have a real impact on all our lives – and, even more, on the lives of our children'.

Eens de basissequentie van het humane genoom was bepaald, begon de zoektocht om de individuele variatie die bij mensen voorkomt, in kaart te brengen. Dergelijke variatie is wellicht de sleutel tot het verstaan van de verschillen tussen mensen en kan leiden tot het identificeren van ziektegenen.

Een eerste, voor de diagnostiek belangrijke afgeleide van het humane genoom-project was de ontwikkeling van de microrooster-technologie voor genetisch onderzoek (meestal aangeduid als *arrays*). Dankzij de chromosoomanalyse, ontwikkeld in de jaren 1960-1970, was al lang geweten dat een aantal aandoeningen niet door kleine (punt)mutaties, maar door grote, chromosomale afwijkingen worden veroorzaakt. Zo wordt het syndroom van Down veroorzaakt door de aanwezigheid van een extra chromosoom 21, het velocardiofaciaal syndroom door de afwezigheid van een stukje van chromosoom 22, enzovoort. Met verbeterde microscopische technieken werden steeds kleinere chromosomale fouten opgespoord. Deze kleinere chromosomale fouten worden 'kopijnummer variaties' genoemd (CNVs of *copy number variants* in de internationale literatuur). Maar de detectielimiet was beperkt door de resolutie van de microscoop. Dit is grotendeels opgelost met de microroosters; dit zijn microscopieglasma's of chips geladen met duizenden tot miljoenen DNA-fragmentjes die het overeenkomstige stukje DNA van de patiënt 'herkennen' en dus het genoom van de patiënt snel in kaart kunnen brengen. Dankzij het humane genoom-project is de sequentie en lokalisatie van alle genen gekend. Daardoor kan nu de kopijvariatie-analyse naar alle genen worden uitgebreid. Deze techniek heeft aangetoond dat naast als oorzaak van ziekte, kopijvariaties minstens even belangrijk zijn als verklaring van de verschillen tussen mensen. Deze genoombrede analyse is momenteel een vast onderdeel geworden van de postnatale diagnostiek van personen met ontwikkelingsstoornissen.

Hoewel de identificatie van een specifieke kopijvariatie dikwijls de oorzaak van de ontwikkelingsstoornis aanwijst, kan de genoombrede analyse ook tot verwarring leiden: van vele variaties is (nog) niet geweten of ze al dan niet oorzakelijk zijn. Bovendien worden soms variaties gedetecteerd die niet direct de ziekte die onderzocht wordt, verklaren, maar wel van belang kunnen zijn voor de patiënt en/of de familieleden, omdat ze gekoppeld zijn aan een andere genetische aandoening dan degene waarnaar specifiek werd gezocht. Een voorbeeld daarvan is de ontdekking van een kopijvariant (deletie) in een borstkankergen wanneer het genoom van een kind onderzocht wordt in het kader van een ernstige ontwikkelingsstoornis. Deze bevinding, die niets te maken heeft met de oorzaak van de problemen bij het kind, heeft uiteraard ingrijpende gevolgen voor het kankerrisico bij (een van) de ouders van het kind en, afhankelijk van het overervingspatroon, bij andere familieleden. De huidige trend om de microroostertechniek prenataal toe te passen, wordt dan ook niet algemeen aanvaard. Een van de belangrijkste redenen hiervoor zijn precies die ongezochte bevindingen.

Zoals hierboven gesteld, was het sequencen van het humane genoom een megaproject. De kost van dat project wordt geschat op vier miljard dollar en honderdduizenden werkuren. Gezien het aflezen gebeurde in verschillende internationale centra op verschillende continenten, is de referentie-sequentie opgebouwd uit het erfelijk materiaal van enkele tientallen anonieme individuen – een 'patchwork' dus van genetisch materiaal van de verschillende donoren. Eens dit referentiegenoom in kaart was gebracht, werd het wel gemakkelijker om de sequentie te bepalen van de genomen van andere individuen en dus ook van patiënten. Hierbij wordt de term *resequencing* (her-sequencing) gebruikt: de genomische puzzel is gelegd, en elk nieuw genoom kan gemakkelijk geassembleerd worden op basis van de referentie-sequentie.

Gezien het grote belang van de sequentie van het humane genoom, ontstond er in het voorbije decennium een wedloop om snellere en goedkopere technieken te ontwikkelen voor totale genoomanalyse. In 2007 werd het

genoom van James Watson, de medeontdekker van de structuur van DNA, bepaald in 4,5 maanden voor een kost van 1,5 miljoen dollar. Deze nieuwe generatie sequeneringstechnieken (*Next Generation Sequencing of NGS* in de literatuur) maken gebruik van totaal nieuwe methodes. Vanwege deze technologische ontwikkeling is de kost om een genoom te sequencen in een vrije val terechtgekomen en wordt een genoomsequentie voor 1.000 € heel binnenkort een realiteit. Begin 2011 waren wereldwijd al meer dan 1.000 totale genoomsequenties bepaald.

Met behulp van de nieuwe sequenceringsmethodes werd een schat aan gegevens over de menselijke variatie blootgelegd. Zo draagt iedereen ongeveer drie miljoen nucleotidevariaties in vergelijking met een individu dat niet verwant is. Een deel van deze variaties komen veelvuldig voor, terwijl andere zeldzaam zijn of zelfs uniek. De mogelijkheid om alle genetische informatie van een individu af te lezen in één enkele analyse veroorzaakt een revolutie in de manier waarop genetisch onderzoek wordt verricht en zal de genetische diagnostiek sterk beïnvloeden. Tot nog toe werden variaties meestal opgespoord in één enkel gen. Gezien de kost van een genoomanalyse weldra lager wordt dan de huidige kost van een sequentiebepaling van een enkel middelgroot gen, is het waarschijnlijk dat genoombrede analyse heel binnenkort een aantal testen zal vervangen. Daarenboven houdt het genoombreed analyseren van alle genen de belofte in om zonder een duidelijke a priori klinische hypothese voor een afwijking toch een exacte diagnose te kunnen stellen.

Op dit moment leidt de interpretatie van alle genetische variaties van een individu, die men verkrijgt na sequenering van het genoom, tot praktische problemen: het is niet altijd mogelijk om ziektegebonden mutaties te onderscheiden van 'neutrale' varianten; bij elke analyse loopt het aantal genetische varianten waarvan men de functie niet kent of waarvan men het (ont)regelend effect (nog) niet kan bepalen, enorm hoog op. Bovendien is het ook niet eenvoudig om een boek met drie miljard letters zomaar te lezen. Er komt heel veel bio-informatica te pas bij de analyse van genomische gegevens.

Er zijn in de recente maanden veel publicaties verschenen waarin onderzoeksgroepen beschrijven hoe ze met succes het oorzakelijk gen voor een specifieke genetische aandoening hebben gevonden, dank zij een genoomanalyse bij één of meer patiënten. Een recente publicatie in *Nature* bijvoorbeeld beschrijft vijftig nieuwe genetische defecten ineens (1). Het enthousiasme is groot om deze techniek dus toe te passen in de genetische diagnostiek voor alle onopgeloste gevallen – alle patiënten zonder diagnose – om zo snel de genetische oorzaak van de aandoening te vinden, en nadien bij iedereen, om op zoek te gaan naar voorbeschikkende genetische defecten. Verschillende Amerikaanse en ook Nederlandse centra bieden al diagnostisch genoomsequencing aan, of zullen dit binnenkort doen. Vanuit een vooruitgangsoptimistische instelling zal de kennis van ons genoom onze gezondheid verbeteren en zullen onopgehelderde, erfelijke aandoeningen weldra tot het verleden behoren...

2. OPPORTUNITEITEN, KANSEN, MOGELIJKHEDEN

A. GENOOMANALYSE IN HET KADER VAN PATIËNTENZORG

De klinische genetica is een domein binnen de geneeskunde dat de afgelopen decennia enorm is geëvolueerd, mede gedreven door de snelle technologische ontwikkeling. In de voorbije halve eeuw spitste de genetica zich toe op klassieke erfelijke en aangeboren aandoeningen, zoals syndromen, chromosomale afwijkingen, metabole aandoeningen en neurologische ziekten die zowel op jonge leeftijd als later in het leven voorkomen. Voorbeelden hiervan zijn Downsyndroom, dwerggroei, spierziekten, ziekte van Huntington, erfelijke kankersyndromen. Het laatste decennium heeft dit domein zich ook uitgebreid naar meer complexe aandoeningen, waar verschillende genen tegelijk een rol spelen, vaak in samenspel met omgevingsfactoren, alsook naar de verworven aandoeningen zoals kanker. Genetische diagnostiek is een essentieel onderdeel geworden binnen veel takken van de geneeskunde, niet enkel voor diagnose en counseling, maar ook voor prognose en beslissingen rond therapie.

Echter, zoals hierboven reeds aangegeven, blijft voor vele aandoeningen het onderliggende gen of het onderliggend genetische mechanisme ongekend en kan er dus geen diagnostische test worden aangeboden. Daarenboven blijven de mogelijkheden om op een goedkope en efficiënte manier verschillende genen tegelijkertijd na te kijken en aldus mutaties te detecteren, beperkt. Er zijn namelijk veel aandoeningen (zoals verstandelijke beperking, spierziekten, stofwisselingsziekten, aangeboren oogaandoeningen, enzovoort) die heterogeen zijn, wat wil zeggen dat verschillende gendefecten aanleiding kunnen geven tot eenzelfde ziektebeeld. In dat geval moet elk van deze genen geanalyseerd worden.

Innovatieve sequencingstechnologieën bieden nu een antwoord op deze problemen: het verbeteren van de diagnostiek in de praktijk, en de mogelijkheid om nieuwe inzichten te verwerven. De nieuwe technologie waarbij we op een snelle en efficiënte manier bij één persoon de volledige genoomsequentie kunnen bepalen, is daarom van onschatbare waarde voor de klinisch-genetische diagnostiek: het huidig onderzoek zal sneller gaan, en aan een lagere kost.

De waarde daarvan is al bewezen in *research* omstandigheden, met de recente identificatie van de genetische oorzaak voor zeldzame, klinisch aflijnbare aandoeningen (syndromen zoals Miller, Kabuki, Schinzel-Giedeon). Maar ook voor aandoeningen waarvan de oorzaak zeer heterogeen is en men zeer veel verschillende genen tegelijkertijd wil nakijken, is de techniek beloftevol. In de nabije toekomst verwacht men, eerst in een onderzoekskader, ook doorbraken voor de meer complexe aandoeningen zoals epilepsie of schizofrenie (2, 3, 4, 5).

In de klinische diagnostiek is de druk – en het enthousiasme – groot om deze sequencingstechnologie in te voeren, maar moet men toch rekening houden met het feit dat men de oorzakelijke mutatie(s) niet noodzakelijk en niet altijd even gemakkelijk zal vinden. De vergelijking van de naald in de hooiberg is vaak gebruikt, en door sommigen zelfs geparafraseerd als de zoektocht naar de naald in de berg met naalden – precies omdat men bij een totale genoomanalyse duizenden genetische varianten detecteert, waarvan de betekenis (nog) niet is gekend (6, 7, 8).

Volledigheidshalve stellen we dat de nieuwe technieken ook enorme mogelijkheden bieden voor het kankeronderzoek, namelijk het onderzoek op het DNA van kwaadaardige cellen zelf, op zoek naar de genetische oorzaak van de kanker. Kanker is een genetische aandoening, veroorzaakt door mutaties die optreden in het DNA in de loop van het leven, waardoor een cel kwaadaardig kan worden. Dit moet onderscheiden worden van het onderzoek naar de genetische voorbeschiktheid om een of andere vorm van kanker te ontwikkelen. De niet te verwaarlozen 'bijkomstigheid' is dat, wanneer het genoom van de kanker cel wordt bepaald, men meteen ook de volledige genomische samenstelling van het individu in handen heeft.

Samengevat betekent de komst van de nieuwe sequencingstechnologieën een revolutie voor de genetische diagnostiek, maar dat wil nog niet zeggen dat de klassieke technieken meteen overboord (mogen) worden gegooid. Het zou overhaast zijn te denken dat morgen voor elke klinische vraag een genoom wordt geanalyseerd. Maar het gaat er wel naartoe: wie iets verder in de toekomst kijkt, kan stellen dat men op een gegeven moment zou kunnen beslissen het genoom van een individu meteen bij de geboorte (of misschien zelfs voor de geboorte?) te bepalen, zodat alle mogelijke defecten meteen in kaart worden gebracht. Zoals verder zal blijken, is dit niet noodzakelijk sciencefiction. Maar er is nog heel wat onderzoek en vooral ook maatschappelijk debat nodig voor het zover kan komen.

B. GENOOMANALYSE IN HET KADER VAN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Menselijke genetica is het onderzoeksdomein dat erfelijkheid beschrijft en probeert te verklaren. Traditioneel heeft het als doel de genetische oorzaken van ziekten en de overerving van fenotypische eigenschappen te verklaren. De zoektocht naar de moleculaire oorzaken van erfelijke aandoeningen werd mogelijk dankzij de ontdekking van chromosomen en DNA en dankzij de ontwikkeling van moleculaire en sequencingstechnologieën. Maar dit proces van genidentificatie verloopt nog traag en is vooral gericht op monogene aandoeningen (aandoeningen die worden veroorzaakt door één enkel gendefect, met als klassieke voorbeelden de ziekte van Huntington en mucoviscidose).

Gedurende de laatste tien jaar is ook het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen in een stroomversnelling gekomen. Multifactoriële kenmerken en aandoeningen worden veroorzaakt door de samenwerking van variatie in verschillende genen en hun interactie met omgevingsfactoren. Typevoorbeelden van multifactoriële eigenschappen zijn individuele lengte, gewicht, IQ. Typevoorbeelden van multifactoriële aandoeningen zijn diabetes en kanker.

De totale humane genoomanalyse belooft het onderzoek naar de onderliggende factoren van zowel monogene als multifactoriële aandoeningen enorm te versnellen. Voor monogene aandoeningen wordt het nu mogelijk om een oorzakelijke genmutatie op te sporen via het sequencen van één enkel individu en zijn ouders. Per generatie worden er gemiddeld twee nieuw opgetreden variaties aangetroffen in de gen-coderende sequentie van het genoom. Door de genomen van beide gezonde ouders en een kind met een monogene aandoening te vergelijken, kunnen nieuwe variaties worden gedetecteerd en kan de oorzakelijke variatie van een dominante eigenschap worden geïdentificeerd. De identificatie van de oorzakelijke variatie kan leiden tot een geïndividualiseerde behandeling en daarmee wordt het onderzoek naar meer gepersonaliseerde geneeskunde de facto ingezet (8).

Verschiedende aandoeningen zoals autisme of aangeboren hartafwijkingen hebben een zeer wisselende oorzaak, met een monogene oorzaak bij een deel van de patiënten, een 'polygene' oorzaak bij anderen. De monogene oorzaak kan echter in de praktijk niet gemakkelijk opgespoord worden, omdat er tientallen verschillende genen betrokken kunnen zijn. De polygene aard van de aandoening is nog veel moeilijker op te helderen. Dankzij totale genoomanalyse wordt dat nu wel mogelijk, eerst voor de monogene aandoeningen en op termijn voor de polygene defecten (5, 9). Voor multifactoriële aandoeningen, waarbij genen én omgeving een rol spelen, zullen de totale genomen van patiënten vergeleken worden met deze van gezonde individuen. Als voldoende grote groepen patiënten kunnen worden verzameld, zullen de oorzakelijke mutaties en/of de oorzakelijke genen die een bijdrage leveren tot de aandoening geleidelijk in kaart kunnen gebracht worden.

Door het combineren van alle patiëntengegevens met alle totale genoomanalysen zullen de gevolgen van de genetische variatie op alle mogelijke medische domeinen kunnen worden geassocieerd. Wellicht zal dit leiden tot het onderverdelen van ziekten in nieuwe subtypen van die ziekten en dat kan op zijn beurt nieuwe onderzoekslijnen openen. Onderzoekers zullen klinische gegevens over langere periodes kunnen opvolgen en zo nieuwe correlaties vinden die zullen leiden tot nieuwe, testbare hypothesen en behandelingen. Uiteindelijk

zullen sommige patiënten die een speciale of kleinere groep vormen, model staan en vrijwilliger zijn voor nieuwe behandelingen gericht op hun individuele genomische achtergrond.

Bepaalde genetische varianten kunnen een groot effect hebben op de werking van welbepaalde medicatie (10). Een voorbeeld is de genetische variatie die aanleiding tot een soms dodelijke reactie op Imuran, een geneesmiddel dat gebruikt wordt als ontstekingsremmer bij bepaalde reumatische aandoeningen, bij de ziekte van Crohn en bij andere ziekten waar het immuunsysteem een rol speelt. Door de genomen van patiënten die goed reageren op bepaalde medicatie met de genomen van patiënten die slecht reageren te vergelijken, zullen meer variaties die een negatief of een beschermend effect hebben, geïdentificeerd worden. Dergelijke kennis zal toelaten om de medicatie beter te richten en om voor de slecht reagerende groepen betere medicatie te ontwikkelen. Wellicht zal dit de successen van klinische studies doen toenemen en de individuele gezondheid van de mensen verbeteren.

Kortom, de genetische oorzaken voor alle denkbare aandoeningen liggen binnen handbereik. Als er voldoende samenwerking is, als alle patiëntengegevens worden opengesteld voor onderzoek en als alle genomische informatie vrij beschikbaar zou worden gemaakt (zoals al gebeurt in IJsland en binnenkort op de Faeröer-eilanden), kunnen de oorzaken van genetische aandoeningen worden geïdentificeerd en kan de interactie van ons genetisch materiaal met medicatie en/of andere omgevingsfactoren worden bepaald. Deze inzichten zullen leiden tot nieuwe geneesmiddelen en preventieve geneeskunde individualiseren. Genoomanalyses zullen op die manier ook bijdragen tot een meer gepersonaliseerde behandeling van de patiënt (*personalized medicine*) (11-13).

C. GENOOMANALYSE IN HET KADER VAN EEN BREDE BESCHIKBAARHEID AAN DE BEVOLKING

Genetische testen vinden op dit ogenblik voornamelijk plaats in centra voor menselijke erfelijkheid, waar erfelijke ziekten kunnen worden gediagnosticeerd en waar mensen zich kunnen laten testen op hun aanleg voor zulke ziekten wanneer die in hun familie voorkomen. Dit betreft voornamelijk families waarin zich bepaalde erfelijke aandoeningen voordoen en het gaat meestal om zeldzame en ernstige ziekten. Inmiddels is het echter ook mogelijk geworden om de steeds complexere samenhang tussen een persoonlijk genoom en de kans op de ontwikkeling van een aandoening beter te begrijpen. Het gaat daarbij niet enkel meer om zeldzame aandoeningen, maar ook om vaak voorkomende aandoeningen zoals astma, prostaatkanker, hart- en vaatziekten... Daarbij wordt echter duidelijk dat niet enkel de genetische aanleg belangrijk is voor de ontwikkeling van een bepaalde aandoening, maar ook omgevingsfactoren. Ook de leefgewoonten kunnen dus een impact hebben op de ontwikkeling van bepaalde aandoeningen. Voor de maatschappelijke gezondheidszorg houdt de genetica dan ook verruimde, maar tegelijk beperktere mogelijkheden in. In principe wordt genetica van belang voor een grotere groep mensen: iedereen kan immers een verhoogd of verlaagd risico hebben voor een bepaalde aandoening. Daartegenover staat echter de beperking dat men met veel minder stelligheid kan zeggen of iemand met een verhoogd of verlaagd risico ook werkelijk een bepaalde ziekte zal krijgen. Dat hangt immers van veel andere factoren af. De belofte van dit soort 'risico-informatie' houdt in dat mensen bewuster en gezonder kunnen gaan leven. Sommigen gaan er van uit dat een beter begrip van een verhoogde genetische aanleg voor longkanker mensen veel sterker gaat motiveren om niet te roken. Ze geloven ook dat een vergrote kennis van potentiële genetische risico's mensen gaat aanzetten om een gezondere levensstijl aan te nemen.

Daarnaast kan het voor koppels ook interessant zijn te weten of ze beiden al dan niet drager zijn van mutaties in genen die erfelijke ziekten kunnen veroorzaken bij een kind. Nu al worden dergelijke testen gericht aangeboden en zijn ze een aanvaarde praktijk bij sommige bevolkingsgroepen. In de Joodse gemeenschap wordt getest op dragerschap voor zeldzame, ernstige genetische aandoeningen die er met een verhoogde frequentie voorkomen, in Sardinië worden koppels getest op dragerschap voor thalassemie. Dergelijke kennis zou kunnen leiden tot 'betere' partnerkeuze of tot gerichte prenatale diagnose.

3. UITDAGINGEN VOOR NORMATIEVE KADERS, ETHISCHE PRINCIPES EN KLINISCHE PRAKTIJKEN

A. INLEIDING

De ontwikkeling van de klinische en onderzoeksaspecten van de genetica ging de voorbije decennia gepaard met een continue aandacht voor de ethische uitdagingen die daarmee verbonden waren. Ook binnen de beroepsgroep van de genetici en de ethici kwam dit op talrijke manieren tot uiting: onderzoek, publicaties, richtlijnen, overleg met patiëntenorganisaties, enzovoort. De samenleving van haar kant nam initiatieven voor een breed wettelijk en normatief kader. De paradigmawissel bij genoombreed testen, waarbij niet langer gericht naar één welbepaalde genetische mutatie wordt gezocht maar waarbij men alles bekijkt en hoopt te vinden wat relevant is voor een bepaalde klinische vraag, zet deze zorgvuldig uitgewerkte kaders zo sterk onder druk dat de vertrouwde distincties lijken te verdwijnen (14). Denken we maar aan het onderscheid tussen diagnose en screening, tussen monogene en multifactoriële aandoeningen, tussen de implicaties voor de eigen gezondheid en de voortplantingsgezondheid, Dit alles heeft daarenboven niet alleen implicaties voor de patiënt zelf, maar ook voor de familieleden van de patiënt, aangezien ze voor een groot deel diens DNA delen.

De ethische vragen die de techniek van het genoombreed sequencen en analyseren met zich meebrengt, hangen voor een groot deel af van de context waarin deze techniek wordt gebruikt. Zo maken we vooreerst een onderscheid tussen een gebruik in de reguliere gezondheidszorg enerzijds en een privaat commercieel gebruik anderzijds. In dit laatste geval kan het bijvoorbeeld gaan over het verkrijgen van gepersonaliseerde leefstijladviezen. Daarnaast is er echter nog verdere differentiatie mogelijk: zo kennen we het klassieke onderscheid tussen een test voor diagnostische doeleinden, voor onderzoeksdoeleinden en voor screeningsdoeleinden. Van diagnostiek is er sprake indien we een test uitvoeren vanuit de zorg voor de individuele patiënt op basis van een concrete actuele vraag, een eerdere klacht, of een familiale medische aandoening. Bij wetenschappelijk onderzoek is de primaire bedoeling gelegen in het beter inzicht krijgen in een bepaald ziektemechanisme, de verbetering van een techniek of de ontwikkeling van een nieuw medicijn. Kenmerkend voor een screening of bevolkingsonderzoek is dat het plaatsvindt buiten het kader van de individuele hulpverlening (in die zin dat het niet plaatsvindt op initiatief van het individu, maar ongevraagd wordt aangeboden) en dat de personen aan wie het aanbod wordt gedaan, vrij zijn van klachten die verband houden met een ziekte waarvoor men screent en dus geen reden hebben om te vermoeden dat ze zich zorgen moeten maken. Denken we bijvoorbeeld aan de neonatale screening voor een reeks stofwisselingsziektes die plaatsvindt bij zowat alle pasgeborenen in ons land, maar ook aan pogingen voor de invoering van een neonatale screening naar mucoviscidose.

De evaluatie van de verschillende ethische aspecten van een totale genoomanalyse in de context van onderzoek en diagnostiek start met een opvallende bevinding: een van de gevolgen van deze nieuwe technologische ontwikkeling is precies dat het onderscheid tussen diagnostische tests en screening een stuk vervaagd is. Bij een test die het hele genoom beslaat en die uitgevoerd wordt voor of betrekking heeft op een concrete vraag van een individuele patiënt zal slechts een klein deel van het totale testresultaat van nut zijn voor het betrokken gezondheidsprobleem. Het grootste deel van de informatie uit de totale genoomanalyse komt niet in de buurt van de individuele patiëntenvraag, wat het geheel sterk doet lijken op een vorm van screening. Ook andere klassieke grenzen vervagen: die tussen monogene en multifactoriële aandoeningen, of minstens onze tests hiervoor; de grens tussen het adequaat informeren van patiënten en het overdonderen van patiënten met zeer veel en soms zeer vage informatie, enzovoort.

De mogelijkheid van dit genoombrede resultaat roept dus ook vragen op bij het gangbare concept van geïnformeerde toestemming (*informed consent*): kunnen patiënten en ouders wel vatten waar ze 'ja' of 'neen' tegen zeggen wanneer een dergelijke genoombrede diagnostiek wordt aangeboden? Hebben ouders het recht

om bepaalde genoombrede testresultaten over zichzelf of hun kind niet te willen kennen? En wat moet er gebeuren indien de test informatie geeft over een aandoening die pas zal optreden wanneer het kind vijftig jaar of meer wordt: mogen of moeten artsen die informatie achterhouden tot wanneer het kind volwassen is? En wat als de klinische relevantie van de uitkomst van de totale genoomanalyse op dit moment nog niet duidelijk is? Zegt de arts dan beter niets? Heeft de arts de plicht om – wanneer in de toekomst betere technologie voorhanden is – zijn huiswerk opnieuw te maken en de persoon over wie het gaat op eigen initiatief te benaderen met die nieuwe, precieze bevindingen? Kan deze informatieverstopping en toestemming beperkt blijven tot het individu of moeten ook familieleden betrokken worden? Wat is de psychologische impact van deze informatie voor de persoon en zijn relaties (wat doet dat als ouder, partner, broer, zus, ...)?

Het is duidelijk dat deze nieuwe technologische evoluties heel wat ethische en andere vragen oproepen waar op dit ogenblik nog geen pasklare antwoorden op zijn. Verder onderzoek, multidisciplinair overleg en een breed maatschappelijk debat zullen zeker noodzakelijk zijn.

In de volgende paragrafen verdiepen we ons in de belangrijkste uitdagingen rond genoombreed testen en hun impact op ons als patiënt, arts of onderzoeker in het omgaan met informatie.

B. INFORMATIE OVER HET HELE GENOOM VAN EEN PERSOON

GENOOMBREDE INFORMATIE

Wanneer er vandaag op basis van een klinische observatie of een familiegeschiedenis een vermoeden is van een genetische aandoening, gaat men gericht nakijken bij de patiënt of er een concrete genetische fout kan gevonden worden die mogelijk verantwoordelijk is voor dat klinisch beeld. Deze gerichte zoektocht is enkel haalbaar indien men weet waar precies in het genoom men deze genetische fout kan vinden. Deze aanpak levert niet altijd resultaat op, om verschillende redenen. Gesteund door technologische evoluties probeert men daarom niet alleen te zoeken naar specifieke gekende defecten, maar het hele genoom van een patiënt in kaart te brengen en te zien welke genetische varianten of afwijkingen er allemaal te vinden zijn (12). Op dit ogenblik is deze aandacht voor genoombrede diagnostiek het onderwerp van doorgedreven onderzoek dat bijzonder snel evolueert, maar nog niet beschikbaar is in de brede dagelijkse klinische praktijk.

Deze paradigmawissel houdt zeker kansen in en laat bijvoorbeeld toe om nog onvoldoende begrepen ziektebeelden beter te interpreteren. Men kan tevens in sommige gevallen ouders beter informeren over de mogelijke ernst of aard van de aandoening bij het (ongeboren) kind.

Ethici en klinici wijzen daarnaast ook op de ethische uitdagingen van deze nieuwe benadering (14). Wat gebeurt er bijvoorbeeld indien er genetische afwijkingen worden aangetroffen bij een patiënt die geen verband houden met de specifieke ziekte of informatievraag, maar die wel gevolgen kunnen hebben voor die patiënt en eventueel ook voor diens familieleden? Bijvoorbeeld: men vindt een deletie voor het borstkankergenen bij een microrooster-analyse voor verstandelijke beperking. Dit wordt zo mogelijk nog ingewikkelder wanneer er voor sommige afwijkingen preventieve of therapeutische mogelijkheden zijn en voor andere dan weer niet; of wanneer de afwijking enkel kan uitgedrukt worden in een verhoogd risico, waarvan de klinische betekenis nog niet duidelijk is.

In een prenatale context is het bijvoorbeeld niet duidelijk of steeds meer informatie over het ongeboren kind wel wenselijk is voor ouders. Zeker als die nieuwe informatie milde aandoeningen betreft of als het gaat over afwijkingen die zowel tot een zeer ernstig als een niet zo ernstig probleem aanleiding kunnen geven. Het is dan ook de vraag of een van de belangrijkste doelstellingen van prenatale diagnostiek – met name het zo goed mogelijk informeren van ouders over de gezondheid van hun kind zodat zij een geïnformeerde keuze kunnen

maken – hierdoor vergroot dan wel ondermijnd wordt (15). Verder is een van de uitkomsten van genoombrede diagnostiek dat het testresultaat bijzonder veel informatie bevat, aangezien het hele genoom in kaart kan worden gebracht. Deze overvloed aan informatie zal heel waarschijnlijk elementen bevatten die ouders niet verwacht hadden.

OVERDAAD SCHAADT?

Het genoom van een menselijke persoon bevat een grote hoeveelheid data. In het beste geval zal een genoombrede diagnostische test een antwoord kunnen geven op de klinische vraag van de individuele patiënt. Maar een dergelijke test zal ook informatie genereren over (andere) multifactoriële aandoeningen waarbij genen waarschijnlijk een kleine(re) rol spelen naast omgevingsfactoren en andere invloeden. Bovendien zal ook veel genetische informatie vrijkomen waarvan we (nog) niet weten wat de precieze rol en betekenis ervan is voor het leven van een concrete patiënt. Het risico van een overdaad aan informatie is reëel. Een mogelijk nadeel van genoombrede diagnostiek bestaat er dus in dat mensen meer informatie krijgen dan ze kunnen bevatten, en dat deze informatie belastend en schadelijk kan zijn omdat ongerustheid kan ontstaan over onduidelijke uitkomsten, wat op zijn beurt weer kan leiden tot een nodeloos beroep doen op de gezondheidszorg.

NIET-GEZOCHTE BEVINDINGEN

Hoe breder een test is, hoe waarschijnlijker het wordt dat er toevallig informatie zal verkregen worden waar men niet naar zocht, de zogenaamde ‘niet-gezochte’ of ‘niet-beoogde’ bevindingen (*incidental findings*). Een klassiek voorbeeld is vermeend vaderschap (*false paternity*): in de zoektocht naar een correcte diagnose voor een kind met een bepaalde genetische ziekte ondergaan ook de ouders vaak een genetische test, waaruit onder meer als niet-beoogd resultaat kan vast komen te staan dat de partner van de biologische moeder niet de biologische vader is. Wanneer bij ouderparen of bij screening de volledige genetische code wordt bepaald, komen zulke niet-paterniteiten als vanzelfsprekend aan het licht. In deze context zal het zeer belangrijk zijn om verschillende soorten van niet-gezochte bevindingen – en dus informatie – te onderscheiden. In de zich recent ontwikkelende literatuur worden verschillende typologieën voorgesteld.

Een bepaald model stelt ‘netto voordeel voor de patiënt’ als criterium en onderscheidt drie categorieën: niet-gezochte bevindingen met een groot voordeel, een mogelijk voordeel en een weinig belovend voordeel (16). Bijvoorbeeld bij ernstige ziekten die pas later in het leven tot uiting komen (*late onset*) en waarbij men het risico niet kan voorkomen of verkleinen, stelt men dat er een mogelijk voordeel is tenzij de patiënt of deelnemer expliciet kiest om niet geïnformeerd te worden: de mogelijkheid van voorzorgsmaatregelen zal dan afgewogen worden tegen risico’s zoals angst en onnodige medische tussenkomsten. Een ander model onderscheidt drie types van niet-gezochte bevindingen op basis van de kans dat ze als informatie uit de genoombrede test zullen komen: bevindingen die een expliciet onderdeel zijn van het testprotocol, maar buiten het doel van deze concrete vraag vallen; bevindingen die omwille van hun aard en frequentie waarschijnlijk als testresultaat naar boven zullen komen; informatie die onvoorspelbaar is en waarvan de frequentie enkel in algemene termen kan gekarakteriseerd worden (17). Een bekend voorbeeld van de tweede groep is ‘pleiotropie’: dat wil zeggen dat een bepaald gen met verschillende aandoeningen geassocieerd wordt, bijvoorbeeld het ApoE gen dat zowel gelinkt wordt aan een cardiovasculair risico als aan de ziekte van Alzheimer. Het uitwerken van een dergelijke typologie is van groot belang als leidraad voor klinici die deze niet-gezochte bevindingen met hun patiënten (en hun familie) willen bespreken. Maar in dit domein is voorlopig nauwelijks werk verricht en consensus is er niet.

Sommige auteurs stellen dat er binnen genoombrede diagnostiek eigenlijk geen niet-gezochte bevindingen zijn, omdat er via deze technologie niet gericht gezocht wordt naar een bepaalde afwijking. Maar een patiënt die met een concrete vraag komt, deelt deze stelling lang niet altijd. Patiënten kunnen niet-gezochte bevindingen

inderdaad als zinvolle nieuwe informatie ervaren als er bij tijdige opsporing een afdoende vorm van preventie of behandeling mogelijk is of als de informatie relevant is voor voortplantingsbeslissingen. Maar in vele gevallen, en zeker bij ernstige onbehandelbare ziektes, kunnen niet-gezochte bevindingen leiden tot psychologische of sociale nadelen (werk, verzekeringen).

VERTELLEN OF VERZWIJGEN? OVER DE VERANTWOORDELIJKHEID VAN CLINICI EN ONDERZOEKERS

Gezien de omvang van de informatie, de zeer grote hoeveelheid voorlopig onbegrepen gegevens en de grote kans op niet-beoogde bevindingen, rijst de vraag naar de manier waarop artsen en onderzoekers met al die informatie omgaan ten aanzien van de patiënt of deelnemer aan een studie binnen het kader van genoombrede tests, en in het bijzonder met de verplichtingen in verband met het al dan niet meedelen van niet-gezochte bevindingen.

Rond het vertellen of verzwijgen van voorlopig onbegrepen informatie en niet-gezochte bevindingen spelen twee keuzes een belangrijke rol. Een eerste discussie gaat over wie mag beslissen: de expert of de patiënt/deelnemer aan de studie? Sommige auteurs gaan er van uit dat het belangrijker is wat er beslist wordt dan wie er beslist, en dat de experts het best geplaatst zijn om te bepalen wat goed is voor het therapeutisch welzijn van de patiënt. Anderen zijn van oordeel dat op basis van de autonomie van de patiënt deze laatste het best geplaatst is om te beslissen, zeker in gevallen waar er twijfel bestaat rond de kwaliteit van de informatie.

Het is belangrijk om in de discussie over de verplichtingen van de professionele expert een onderscheid te maken tussen onderzoekers die geen contact hebben met patiënten maar wel genoombrede tests doen op materiaal van patiënten-deelnemers enerzijds, en klinici die regelmatig contact hebben met de patiënten anderzijds en dezelfde analyses uitvoeren maar dan met het oog op een diagnostische oppuntstelling van de patiënt.

Wat de onderzoekers betreft, is er consensus dat men van hen niet kan verwachten dat zij actief op zoek gaan naar niet-gezochte bevindingen: hun eerste verplichting is namelijk dat zij kwaliteitsvol onderzoek verrichten volgens een welbepaald wetenschappelijk protocol. Op zoek gaan naar iets wat je niet zoekt, zou een *contradictio in terminis* zijn. Sommige auteurs zijn echter wel van oordeel dat als onderzoekers niet-gezochte bevindingen doen, zij die moeten herkennen en rapporteren. Volgens ons is het omwille van privacyredenen niet evident dat de onderzoekers de betrokkenen contacteren als ze niet-gezochte bevindingen zouden doen. Sterker nog, we vragen ons af of de vraag naar niet-gezochte bevindingen zich voor onderzoekers eigenlijk stelt: onderzoekers hebben immers geen zicht op de volledige klinische situatie en weten niet precies wat de vraag is van de patiënt-deelnemer. Evenmin weten zij wat al aan de patiënt-deelnemer verteld is tijdens de klinische consultatie of wat de patiënt al weet. Met andere woorden, het is voor hen zeer moeilijk om in te schatten of bepaalde informatie die zij toevallig op het spoor zouden komen, ook voor de patiënt in kwestie een niet-gezochte bevinding is. Indien zij van mening zijn dat ze toch met een niet-gezochte bevinding te maken hebben, kunnen zij enkel de behandelende clinicus contacteren, nooit de patiënt zelf. Deze visie geldt a fortiori voor onderzoekers die onderzoek doen op menselijk materiaal dat afkomstig is van andere onderzoekscentra binnen of buiten hun eigen land. Een evaluatie van de positie van de onderzoeker in dit debat zal mee bepaald worden door de omschrijving van de relatie tussen onderzoeker en deelnemer: louter een contractuele of (minstens ook voor een deel) een ondersteunende zorgrelatie.

Wat deze discussie over de rol van onderzoekers in verband met niet-gezochte bevindingen in elk geval duidelijk maakt, is dat het cruciaal is dat zij, vooraleer deelnemers in hun onderzoek op te nemen, duidelijke paden ontwikkelen (zie hoger voor de discussie over de verschillende modellen) die aangeven hoe met niet-gezochte bevindingen zal omgegaan worden in het concrete onderzoek. Dit moet dan zijn neerslag krijgen in de schriftelijke informatiebrochure die elke deelnemer aan onderzoek ontvangt (zie hieronder over 'vrije en geïnformeerde toestemming').

Voor de klinici is er weinig aandacht in de literatuur. Een van de redenen is dat het niet zo duidelijk is of 'niet-gezochte bevinding' wel een bruikbare term is in een klinische context, dan wel of alle resultaten kunnen omvat worden door het doel van klinische zorg, namelijk het bevorderen van het algemeen gezondheidsgebonden welzijn van de patiënt. Daarnaast is voor de meeste klinici (die er de tijd voor nemen) de band met de patiënt zo goed en frequent dat ze de mogelijkheid van niet-gezochte bevindingen vooraf ter sprake kunnen brengen.

Meer aandacht is er voor de vraag in hoeverre klinici contact dienen te zoeken met patiënten die ze in het verleden zagen en voor wie nu dankzij de technologische vooruitgang van totale genoomanalyse wellicht een (betere) diagnose mogelijk is. Deze vraag naar de verantwoordelijkheid van de arts om patiënten opnieuw te contacteren is des te scherper indien onderzoek deze nieuwe informatie al gegenereerd heeft. Enerzijds zou dit het gezondheidswelbevinden van die patiënten ten goede kunnen komen, anderzijds is het voor de betrokken artsen niet altijd duidelijk of patiënten die nieuwe informatie willen krijgen. Naar de toekomst toe kunnen klinici deze mogelijkheid wellicht bespreken met hun patiënten en kunnen er eventueel contact- of remindersystemen opgezet worden zodat artsen deze nazorg op een vrij eenvoudige manier kunnen ontwikkelen.

Een laatste categorie is die van de klinische onderzoekers: klinici die ook onderzoek doen bij hun patiënten. Ofschoon er al lang een spanning bestaat tussen de doelen van medisch onderzoek (kennis vergroten) en van klinische zorg (gezondheidswinst bevorderen), maakt de discussie rond genoombreed testen en niet-gezochte bevindingen duidelijk dat het traditionele onderscheid tussen onderzoek en klinische zorg sterk onder druk komt te staan. De niet-gezochte bevindingen vermengen de klinische en de onderzoekscontext: er treedt een vervaging op door een tendens in de richting van steeds bredere tests die mogelijk mee bepaald wordt door de steeds toenemende vraag van wetenschappers naar meer gegevens. Klinische onderzoekers vallen niet automatisch onder de categorie van klinici wanneer ze onderzoek doen. De uitdaging zal er vooral in bestaan te bepalen welke plaats men geeft aan de zich uitbreidende rol van de onderzoeker: heeft die louter een contractuele of professionele band met de deelnemer of heeft hij ook een ondersteunende zorgrol en verantwoordelijkheid naar de patiënt?

VRIJE EN GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING

Hierboven hebben we op verschillende plaatsen gewezen op het niet te onderschatten belang van goede en begrijpbare informatie voor de patiënten en deelnemers aan wetenschappelijke studies. Dit is een onontbeerlijk onderdeel opdat de patiënt een eigen en weloverwogen beslissing zou kunnen nemen over het voorgestelde onderzoek of de voorgestelde behandeling. Naast dit recht om te weten is er ook een recht om niet te weten, om verschoond te blijven van bepaalde testresultaten.

In het kader van de genoombrede tests rijst de vraag of het traditionele model van geïnformeerde toestemming en recht om niet te weten nog haalbaar en realistisch is. Zijn onderzoekers en artsen nog in staat om in de context van een genomwijde analyse de kansen op en implicaties van alle mogelijke uitkomsten te voorzien? Is het voor patiënten en deelnemers nog haalbaar om 'geïnformeerd' toe te stemmen, gezien de grote hoeveelheid en verscheidenheid aan mogelijke resultaten? Is het voor patiënten wel verstandig om zich nog te beroepen op het recht om niet te weten? De verkregen informatie zal misschien veel interessanter en relevanter zijn dan men zich kan voorstellen.

Professionelen en patiënten zullen samen de resultaten moeten interpreteren en bespreken over welk soort test en informatie het gaat. Gaat het over een test die op een accurate manier de genetische variant detecteert waarvoor de test bedoeld is (analytische validiteit)? Is de test in staat om individuen te onderscheiden die de aandoening wel of niet zullen ontwikkelen (klinische validiteit)? Zal de genetische test de gezondheidsuitkomsten verbeteren, waarbij de baten groter zijn dan de kosten en concrete preventieve en

behandelingsinitiatieven mogelijk maken (klinische utiliteit)? Zal de test informatie geven die eigen persoonlijke motivaties of zorgen en toekomstplannen positief kan beïnvloeden (persoonlijke utiliteit)?

Sommigen menen dat de nieuwe genomische evolutie de procedure van de vrije en geïnformeerde toestemming zo fundamenteel ondergraaft dat we voor het domein van de genetica deze stap beter achterwege kunnen laten. Wij zijn van oordeel dat de vrije en geïnformeerde toestemming als uiting van de communicatie tussen artsen, onderzoekers en patiënten en van de autonomie van de patiënten en de deelnemers een noodzakelijke en onmisbare stap blijft. Onzes inziens bestaat de uitdaging er in om dit respect voor de communicatie en de autonomie op een creatieve manier vorm te geven. Dit kan op verschillende manieren. Informatietechnisch kan men evolueren van een *informed consent* op één moment naar een gefaseerd proces waarbij steeds meer en preciezere informatie wordt gegeven en waarbij de patiënten en deelnemers gefaseerd kunnen aangeven over welke soorten uitkomsten ze nu of in de toekomst wel of niet willen geïnformeerd worden. Met betrekking tot de technologie kan men op een gerichte manier filters aanbrengen om zo gericht naar bepaalde delen van het hele genoom te kijken, waardoor de hoeveelheid onduidelijke en niet-relevante informatie sterk beperkt kan worden (14) (zie verder). Deze filter-benadering zal er mee voor zorgen dat we alleen die uitkomsten zullen genereren die we actief zoeken, waardoor genoombrede diagnostiek weer gemakkelijker in te passen is in de huidige normatieve kaders rond vrije en geïnformeerde toestemming en tevens verteerbare informatie oplevert voor het individu.

Naast deze bijzondere aandacht voor het interpreteren van te verwachten informatie voor en na de toestemming zal de informatie(brochure) ook aandacht moeten schenken aan de gewone aspecten van klinische en onderzoekscommunicatie. In het bijzonder zal men dieper moeten ingaan op de mate waarin de vertrouwelijkheid en de privacy gerespecteerd zullen worden, op de implicaties voor familieleden en op situaties waarbij minderjarige kinderen betrokken zijn (zie in de paragraaf over privacy). We pleiten er voor dat klinici en onderzoekers de verantwoordelijkheid niet helemaal afschuiven op de patiënten en deelnemers en hen niet over alles de totale keuze laten. Het getuigt van verantwoordelijkheidszin en goede geneeskunde dat de professionelen juist die prioriteiten voorop stellen waarvan ze overtuigd zijn dat die het beste zijn voor de patiënten en deelnemers. Deze prioriteiten kunnen ze dan voorleggen aan de patiënt, die in overleg met de zorgverlener tot een geïnformeerde beslissing kan komen. Naar onderzoekssituaties toe zal deze nieuwe evolutie ook vragen dat commissies voor medische ethiek de nodige aandacht en competentie ontwikkelen voor onderzoeksprotocols waarin sprake is van genoombrede tests.

C. IMPACT OP DE DIAGNOSTIEK

Vooraleer in te gaan op de nieuwe mogelijkheden die deze genoomwijde sequentieanalyse kan bieden, is het nuttig om het onderscheid aan te duiden tussen de sequentie en de interpretatie ervan. De toestellen leveren ruwe data af, onder de vorm van miljoenen korte stukjes ‘gelezen’ DNA (ze worden *reads* genoemd, en ze bevatten afhankelijk van het sequenceringsplatform zo’n 50 tot 500 letters). In eerste instantie worden al deze stukjes aan elkaar ‘geplakt’ (‘gemapt’) op basis van een vergelijking met de referentiesequentie. Dit levert de ruwe sequentie van het genoom van het onderzochte individu. Dit gebeurt uiteraard door algoritmes, vevat in gespecialiseerde software. Het is belangrijk dat de kwaliteit van deze analyses nauwkeurig gevolgd wordt. Het staat trouwens vast dat die zeker nog kan en moet verbeteren. Uit deze gegevens worden dan de genetische varianten gedistilleerd door vergelijking met internationale databanken van (gekende) varianten. Nadien volgt een interpretatie van de gekende én ongekende varianten. Dit gebeurt door een combinatie van bio-informatische middelen en menselijke interpretatie, zeker wanneer het onderzoek kadert in de zoektocht naar nieuwe defecten. De context is onmisbaar voor deze interpretatie: niet alleen de klinische of medische gegevens van de betrokken persoon, maar ook etniciteit, gegevens van de stamboom en eventueel sequentiedata van verwanten.

Het grote voordeel van de nieuwe technologie is dat alle genen tegelijk kunnen worden onderzocht. Men spreekt van *exome sequencing* of exoomsequencing wanneer de eiwit-coderende sequentie (de exonen, en de som van alle exonen noemt met het exoom) van ongeveer alle 25.000 genen tegelijk wordt bepaald. Dit is technisch nog verschillend van een totale genoomanalyse, waarbij ongeveer het volledige genoom van een individu wordt gesequeneerd. Uit zo'n totale genoomanalyse kan uiteraard ook een exoomsequentie worden geëxtraheerd. Momenteel is exoomsequencing de verkozen techniek: het exoom beslaat minder dan 5% van het totale genoom, dus het is economischer om gericht exonen te sequencen. Dit kan snel veranderen onder invloed van de technologie. (In beide gevallen schrijven we 'ongeveer' omdat geen van beide technieken vandaag 100% van het exoom of genoom omvat).

De exoom- of genoomanalyse biedt vooral mogelijkheden voor aandoeningen die uitermate (genetisch) heterogeen zijn. Voorbeelden daarvan zijn aangeboren spierziekten, hartspierziekten en verschillende neurologische aandoeningen. Voor de ziekte van Charcot-Marie-Tooth zijn er momenteel meer dan 35 verschillende genen beschreven die, wanneer defect, de aandoening kunnen veroorzaken. Het spreekt vanzelf dat het systematisch onderzoek van die 35 genen niet eenvoudig is met de klassieke Sangersequencingstechniek (of zelfs niet met een aantal eenvoudigere technieken die in de loop der jaren werden ontwikkeld). Het is vooral een duur en langdurig proces, en slechts weinig laboratoria in de wereld bieden het volledige panel aan. Bovendien is het onderzoek vaak frustrerend: ook na analyse van de hele resem genen blijven vele gevallen onopgelost. Er zijn dus nog andere genen – of combinaties van genetische defecten – die het ziektebeeld kunnen veroorzaken. Het systematisch onderzoek van deze heterogene aandoeningen is een van de toepassingen die binnen handbereik liggen.

De totale exoom- en genoomanalyse is ook uitermate geschikt voor de zoektocht naar nieuwe genetische defecten (zie de paragraaf over genoomanalyse in het kader van wetenschappelijk onderzoek). Maar zodra voor deze toepassingen een volledig exoom of genoom wordt gesequeneerd, beschikt men dus over veel méér genetische informatie dan deze die redelijkerwijs met de diagnostische vraag in verband kan worden gebracht.

De ultieme vorm van genetische screening zal zich voordoen op het moment dat een volledige genoomanalyse op een volledige bevolking wordt toegepast, bijvoorbeeld onder de vorm van een neonatale test. Op dat ogenblik worden voor dat individu alle mogelijke genetische afwijkingen meteen in kaart gebracht, los van een specifieke klinische vraag.

Vandaag is de totale genoom- of exoomanalyse (nog) te duur om ze meteen in het kader van de publieke gezondheidszorg en op grote schaal toe te passen. In Nederland is recent een initiatief gestart onder de vorm van een pilootproject. Een aantal verzekeringsinstellingen hebben zich geëngageerd voor een terugbetaling van 1,500 € per patiënt in het kader van dat project, maar dit is veruit onvoldoende – ook al is het ongeveer het dubbele van wat de gezondheidszorg momenteel in Nederland per gen terugbetaalt. In België ligt de terugbetaling per genetische test momenteel nog een stuk lager.

D. TOTALE GENOOMANALYSE VIA HET INTERNET

Hoewel genetische tests traditioneel in België in een klinisch genetisch centrum worden uitgevoerd, zijn gedurende de laatste jaren een aantal bedrijven gestart met het aanbieden van genetische tests via het internet. In totaal zijn er meer dan honderd bedrijven, voornamelijk Amerikaanse, die zich op de desbetreffende markt hebben gegooid. Via het internet zijn ze ook voor Europese klanten bereikbaar. Het testaanbod varieert sterk van bedrijf tot bedrijf. Zo brengt 23andme (www.23andme.com) zo'n 600.000 SNP's in kaart (dit zijn variaties van welbepaalde nucleotiden in het DNA) en vergelijkt voor meer dan 100 aandoeningen het risico van de individuele consument met het algemene risico in de bevolking. Hair DX (www.hairdx.com) verkoopt een test die het risico op kaalheid berekent. Consumer Genetics (www.consumergenetics.com) verkoopt tests die aangeven hoe goed het lichaam cafeïne of alcohol afbreekt.

Genelex (www.healthanddna.com) verkoopt een aantal farmacogenetische tests die consumenten zouden helpen bij de keuze van geneesmiddelen. Scientific Match (www.scientificmatch.com) biedt dan weer de mogelijkheid om een 'genetische' match te vinden met een mogelijke liefdespartner. Andere bedrijven bieden paterniteitsonderzoek, wars van alle regelgeving en uitsluitend via het internet (bv. www.dnaplus.com). Verder bieden een aantal bedrijven (bv. www.counsyl.com, www.dnatraits.com) de mogelijkheid om een dragerschapsonderzoek uit te voeren voor een aantal erfelijke recessieve of X-gebonden aandoeningen. Dat ook een aanbod voor een totale genoomanalyse niet kon uitblijven was te verwachten en in april 2011 startte het bedrijf Illumina met het aanbieden van een totale genoomanalyse via de website www.everygenome.com voor 9.500 \$. De genetische tests worden bij alle bedrijven op een gelijkaardige manier afgehandeld. Een genetische test voor een bepaalde aandoening of voor een groep van aandoeningen wordt op het internet te koop aangeboden; de test kan via het internet besteld en betaald worden; een testkit wordt naar de consument toegestuurd; wat speeksel wordt verzameld, de consument stuurt dit staal op naar het bedrijf en na enkele weken ontvangt de consument zijn resultaten per e-mail of op een beschermde website. Sommige bedrijven leveren ook hun diensten samen met artsen verbonden aan hun bedrijf of artsen uit de reguliere gezondheidszorg.

De toevloed van (genetische) zelftests past in een gezondheidszorg waarin het recht op zelfbeschikking het uitgangspunt is. Mensen hebben dan het recht om hun genoom en hun genetische risico's te kennen. Daarbij wordt van de burgers verwacht dat ze zelf kunnen oordelen of deze genetische informatie voor hen al dan niet zinvol is. Op die manier zou, aldus de voorstanders, de verkregen genetische informatie leiden tot een betere gezondheid. Testresultaten kunnen leiden tot het nemen van de juiste preventieve stappen zoals het veranderen van de levensstijl. De toegankelijkheid is enorm groot en gemakkelijk. Zowel de testkit als de resultaten worden van en naar thuis opgestuurd. De consument kan direct genieten van de laatste technologieën en hij moet niet wachten tot de technologie via de reguliere gezondheidszorg verkrijgbaar is. Ten slotte wijzen deze bedrijven op het strikt bewaren van de confidentialiteit en privacy van de genetische informatie. De genetische informatie komt bijgevolg niet in het traditioneel medisch dossier van de persoon in kwestie terecht (18).

Burgers direct toegang geven tot hun totale genoom doet echter ook heel veel vragen rijzen. Ten eerste worden vooral heel wat vragen gesteld bij de gebrekkige predictieve waarde van genetica voor multifactoriële aandoeningen (19, 20). Discussies met betrekking tot de kwaliteit van genetische tests hebben te maken met het onderscheid tussen analytische validiteit, klinische validiteit en klinische utiliteit. De analytische validiteit geeft de accuraatheid van de test aan bij het detecteren van een genetische variant. De vraag hierbij is dus of een test de aangegeven genetische variant identificeert en of de test, bij afwezigheid van deze variant, negatief is. Er wordt aangenomen dat de analytische validiteit van de testen die in een commerciële context worden aangeboden zeer hoog is (21). De klinische validiteit geeft de betrouwbaarheid aan waarmee een test de aanwezigheid of afwezigheid van een klinische conditie of aanleg voorspelt. Deze validiteit verwijst dus naar de sterkte van de relatie tussen het testresultaat (genotype) en een bepaalde aandoening of kenmerk (fenotype) (22). In het bijzonder voor genetische tests die de susceptibiliteit meten voor een bepaalde aandoening of kenmerk, is de klinische validiteit een grote bekommernis, omdat hier naast genetische factoren ook de omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen in het tot uiting komen van een bepaalde aandoening. Een totale genoomanalyse kan dus wel verschillende varianten in kaart brengen die geassocieerd zijn met een bepaalde aandoening, maar niettemin toch een zwakke predictor zijn omdat omgevingsfactoren een belangrijkere invloed hebben op het al dan niet tot uitdrukking komen van een bepaalde aandoening. De klinische utiliteit kan beschreven worden als de waarde van de testresultaten voor preventie of therapie. In welke mate heeft een resultaat nut om het risico op het krijgen van de ziekte te verminderen of uit te sluiten, of om een bepaalde aandoening te behandelen? Voegt deze genetische informatie iets toe aan onze kennis over hoe we de ziekte kunnen voorkomen? Vanuit commercieel oogpunt is het aantrekkelijk voor bedrijven om sterke claims te maken over de klinische utiliteit van hun genetische tests. De klinische utiliteit die commercieel wordt geclaimd (bv. stoppen met roken, meer gaan bewegen, gebalanceerd eten en het verminderen van stress), is echter zeer

algemeen van aard, en voordelig in relatie tot de meeste ziektes, ongeacht genetische risico's. De gedragsveranderingen die de bedrijven aanraden zijn dus algemene veranderingen die niet noodzakelijk aan het testresultaat gerelateerd zijn. Bijna elk bedrijf heeft dan ook in zijn *informed consent* formulier een paragraaf staan waarbij de kwaliteit van de test gerelativeerd wordt. Dit behoort echter veelal tot de 'kleine lettertjes' op de website en staat in schril contrast met de wervende en veel belovende boodschap op de rest van de website (23).

Een tweede ethisch probleem met betrekking tot het aanbod van een totale genoomanalyse buiten de reguliere gezondheidszorg heeft te maken met de afwezigheid van medische supervisie. Indien er geen zorgverlener uit de reguliere gezondheidszorg als tussenpersoon optreedt tussen een individu en een bedrijf, is de enige bron van informatie over de test, het testresultaat en de consequenties ervan afkomstig van het testbedrijf en de mogelijke informatie die over deze test op het internet terug te vinden is. Hierbij stelt zich de vraag hoe accuraat, objectief, neutraal en gedocumenteerd met wetenschappelijke evidentie de testinformatie is. Terecht werd dan ook de bezorgdheid geuit dat testresultaten niet alleen verkeerd geïnterpreteerd kunnen worden, maar ook dat de initiële verwachtingen met betrekking tot de test overtrokken zouden kunnen zijn (24). Tegelijk rijzen hierbij vragen naar de onafhankelijkheid en de kwalificaties van de personen die bij deze bedrijven instaan voor de begeleiding van de testaanvragen. Hoewel verschillende bedrijven wijzen op de onafhankelijkheid van hun erfelijkheidsconsulenten, blijft het toch ten eerste de vraag in welke mate iemand die werkt voor een bepaald bedrijf ook onafhankelijk kan zijn ten opzichte van dat bedrijf (25). Vroeger onderzoek in een andere context toonde aan dat financiële belangen hun impact hebben op de frequentie van bepaalde interventies (26). Dit onderzoek toonde bijvoorbeeld aan dat artsen die financieel beter worden van een hoger aantal consultaties of medische interventies, ook een significant hoger aantal prestaties verrichten in vergelijking met artsen die er geen financieel belang bij hebben.

De opkomst van testaanbieders die zich rechtstreeks tot de consument richten en zich buiten het publieke zorgstelsel plaatsen, stelt bovendien een grote uitdaging aan het publieke gezondheidszorgsysteem. Zo kan een situatie ontstaan waarbij een arts geconfronteerd wordt met een testresultaat waarbij hij onvoldoende geïnformeerd is over de waarde van de test en de betekenis ervan. Zoals onderzoek al aantoonde, kan dit mensen onnodig voor medische consultaties naar het zorgsysteem leiden (27). Het is zorgwekkend indien bedrijven voor een nood zorgen bij consumenten, maar elke verantwoordelijk voor de opvolging van deze consumenten op de publieke gezondheidszorg afschuiven.

Het moet duidelijk zijn dat de gezondheidszorg deze toevloed van vragen niet zomaar kan en mag opvangen. Om een voorbeeld te geven: Seong-Jin Kim, het hoofd van een Zuid-Koreaans genoomcentrum, heeft zijn genoom laten sequencen. Daaruit bleek dat hij een (10x) verhoogd risico heeft voor maculadegeneratie (een oogandoening die op latere leeftijd tot gezichtsproblemen leidt). Als gevolg daarvan heeft hij zijn voedingsgewoonten aangepast én een LED TV gekocht – omdat die minder oogbelastend zou zijn. Maar tegelijk heeft hij besloten vaker naar de oogarts te gaan (zie <http://vimeo.com/channels/ashg#30810374>). Het eerste is zijn vrije keuze, het tweede zou in ons systeem een (extra) belasting vormen voor de gezondheidszorg. Indien een totaalgenoom wordt aangevraagd via het internet, bestaat er ook geen controle over de mogelijke herkomst van het geteste staal. Een derde kan zonder toestemming getest worden wanneer iemand anders een biologisch staal van iemand heeft kunnen nemen en dat instuurt. Verder rijzen ook vragen met betrekking tot het gebruik van ingestuurde stalen voor verder wetenschappelijk onderzoek (28). Ten slotte heeft onderzoek ook aangetoond dat heel wat bedrijven stalen van minderjarigen aanvaarden (29, 30, 31) (zie ook de volgende paragraaf). Dit gaat in tegen alle klinisch-ethische richtlijnen die stellen dat asymptomatische minderjarigen enkel getest mogen worden wanneer dat in hun belang is. Hierbij spelen argumenten met betrekking tot het beschermen van de autonomie van de minderjarige, zijn recht op privacy en confidentialiteit, zijn recht om niet te weten en de mogelijke psychosociale impact van een genetische test, een belangrijke rol naast de aan- of afwezigheid van preventieve of therapeutische maatregelen (32).

De grotere toegankelijkheid van genetische informatie daagt ook de bestaande normatieve kaders uit in de context van adoptie en reproductieve geneeskunde. Zo bestaan er al casussen waarbij mensen in staat waren om te achterhalen wie hun biologische vader was die indertijd een anonieme spermadonor was (33). Of casussen waarbij mensen in staat waren om hun biologische moeder terug te vinden die haar kind voor adoptie had afgestaan. Dergelijke situaties stellen de vraag of anonimiteit in deze context nog wel een realistische optie is.

E. TESTEN VAN MINDERJARIGEN

Het gebruik van totale genoomanalyse bij minderjarigen biedt mogelijkheden om te zoeken naar een oorzakelijk verband tussen bepaalde klinische symptomen en een mogelijke afwijking in het genetisch materiaal. Vooral in situaties waar nog geen exacte diagnose werd gesteld, biedt totale genoomanalyse bij deze kinderen grote mogelijkheden. Bijvoorbeeld in de context van mentale retardatie waarbij de oorzaak nog niet achterhaald werd. Bij deze vorm van genoombrede diagnostiek dringt zich echter ook de vraag op wat er moet gebeuren met niet-gezochte uitkomsten waartoe deze vorm van diagnostiek kan leiden. Net als bij het gebruik van totale genoomanalyse bij volwassenen vervaagt bij minderjarigen het onderscheid tussen diagnostiek en screening. Aan zorgverleners stelt deze situatie de vraag of ze ouders moeten informeren over niet-gezochte uitkomsten, en over welke niet-gezochte uitkomsten ze dan wel zouden moeten informeren; aan ouders stelt deze situatie de vraag of ze voor hun kinderen wel een vrijwillige toestemming kunnen geven met betrekking tot het type niet-gezochte informatie dat ze eventueel over hun kinderen willen.

Terwijl diagnostisch genetisch testen weinig ethische vragen oproept, werden in het verleden bij predictief genetisch testen steeds de *best interests* van minderjarigen voorop gesteld. Hierbij werd onderlijnd dat voornamelijk de aanwezigheid van medisch voordeel een verantwoord motief is om een voorspellende genetische test uit te voeren. Zo denken we bijvoorbeeld aan de beschikbaarheid van therapie, preventieve middelen of het precies aanwijzen van wie opvolging nodig heeft. Voorspellende genetische tests worden daarbij best uitgesteld tot de vroegste leeftijd waarop een bepaalde aandoening zich kan manifesteren. De afwezigheid van medische indicaties is een belangrijke aanwijzing om een voorspellende genetische test uit te stellen. Met vergrote aandacht voor de rechten van minderjarigen heeft men als uitgangspunt genomen dat de afwezigheid van gegronde medische redenen om kinderen te testen een reden is om predictieve genetische tests uit te stellen tot de leeftijd waarop een kind competent en matuur genoeg is om zelf te kunnen beslissen over het al dan niet ondergaan van een test. Kinderen moeten kunnen genieten van een open genetische toekomst (34, 35). Ze moeten later zelf in staat kunnen zijn om te kiezen of ze geïnformeerd willen worden over het eigen risico, of ze het recht om niet te weten willen invoeren, of ze al dan niet getest willen worden, en aan wie ze de testresultaten willen meedelen.

In het kader van totale genoomanalyse en de grote hoeveelheid genetische informatie die hierbij toegankelijk wordt, staan deze uitgangspunten onder steeds grotere druk en vragen ze verder onderzoek en reflectie. Het niet meedelen van al aanwezige en klinisch relevante toekomstige gezondheidsinformatie kan immers ook gezien worden als een schromelijke tekortkoming ten opzichte van de toekomstige (reproductieve) gezondheid van een minderjarige. Is het achterhouden van informatie wel een reële keuzemogelijkheid? Gaat men hier ook niet voorbij aan de mogelijke betekenis (bijvoorbeeld indien een borstkankergen zou ontdekt worden) van deze niet-gezochte genetische informatie voor (misschien onwetende) bloedverwanten?

Buiten de context van diagnostiek wordt door sommigen al een tijdje voorspeld dat alle pasgeborenen in de toekomst bij de geboorte via totale genoomanalyse gescreend zullen worden (36). Terwijl in de context van de neonatale screening vroegtijdige detectie en vroegtijdige behandeling van voornamelijk metabole aandoeningen centraal staan, zou het volledig in kaart brengen van het genoom bij de geboorte onvermijdelijk leiden tot het detecteren van allerlei gezondheidsinformatie die maar later in het leven zinvol is. Zoals

voorheen beschreven zou een dergelijke test bij de geboorte het kind beroven van de mogelijkheid om later, eenmaal volwassen, zelf te beslissen om al dan niet zo'n test te ondergaan (14, 37).

Indien er geen gegronde medische redenen zijn met een therapeutisch voordeel voor de minderjarige in de kindertijd, is het dan ook te verkiezen om de totale genoomanalyse niet uit te voeren. Indien echter om een medische reden de totale genoomanalyse toch wordt gebruikt, dan rijst de vraag wat gedaan moet worden met andere, niet-gezochte resultaten. Indien hier medisch relevante bevindingen aan het licht komen, is het van belang dat de ouders, en ten gepaste tijde de minderjarige, hiervan op de hoogte worden gesteld.

F. PRIVACY

Binnen de gezondheidszorg wordt het elektronisch beschikbaar stellen van gegevens over de patiënt, zijn levensstijl, omgeving, familiale achtergrond en uiteraard zijn gezondheid steeds belangrijker. Tussen deze gegevens zal weldra ook informatie over ons genoom te vinden zijn. De moderne gezondheidszorg is sterk afhankelijk geworden van betrouwbare databanken en de juistheid en authenticiteit van de gegevens die hierin worden opgeslagen. Het elektronisch beschikbaar stellen van de gegevens heeft niet alleen enorme praktische voordelen, maar laat ook toe de nodige gegevens veel sneller dan vroeger te verzamelen, te analyseren en uit te wisselen. Analyseren en uitwisselen ten behoeve van de gezondheid van de patiënt, maar ook analyseren en uitwisselen voor wetenschappelijk onderzoek. Deze evolutie brengt echter ook de vraag met zich mee hoe we deze gegevens afdoende kunnen beschermen vanuit een *security* perspectief, maar evenzeer vanuit privacy oogpunt. Deze vraag is niet nieuw, ze wordt al gesteld sinds de prille introductie van informatie- en computertechnologie in de gezondheidszorg, maar ze wordt wel steeds crucialer naarmate de hoeveelheid en de gevoeligheid van de opgeslagen informatie stijgt (38, 39, 40). En laten dat nu juist twee factoren zijn die totale genoomanalyse kenmerken.

Gaan we niet zorgvuldig om met de opslag en analyse van genetische/genoom-informatie, dan lopen we het risico dat totale genoomanalyse gaat conflicteren met de niet alleen maatschappelijk, maar ook menselijk hoog aangeschreven rechten op bescherming van ons privéleven en bescherming van gegevens die onze persoonlijke levenssfeer betreffen, rechten die zowel op nationaal als internationaal niveau wettelijk beschermd zijn (41, 42, 43, 44). Het recht op privacy wordt op nationaal niveau beschermd door artikel 22 van de Belgische Grondwet. Op Europees niveau is het gegarandeerd door artikel 7 van het Europees Verdrag voor de Rechten van de Mens. De belangrijkste wettelijke gronden ter bescherming van persoonsgegevens vinden we terug in artikel 8 van het Europees Verdrag voor de Rechten van de Mens, de Europese Richtlijn 95/46 EC betreffende de verwerking van persoonsgegevens en de Belgische Wet tot bescherming van de persoonlijke levenssfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens.

Het gegevensbeschermingsrecht beschermt alle gezondheidsgegevens van geïdentificeerde of identificeerbare natuurlijke personen. Geanonimiseerde gegevens vallen bijgevolg principieel buiten de regeling. Vier kernprincipes kunnen de verdere werking van het gegevensbeschermingsrecht samenvatten:

- De verwerking van gezondheidsgegevens is ten eerste verboden, tenzij er een uitdrukkelijke uitzondering is voorzien door de wet. De in het kader van totale genoomanalyse belangrijkste uitzonderingen die voorzien zijn, zowel op Europees als nationaal niveau, zijn a) het verwerken van persoonsgegevens onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg omdat het noodzakelijk is voor 'preventieve geneeskunde of medische diagnose, het verstrekken van zorg of behandelingen aan de betrokkene of een verwant, of het beheer van de gezondheidsdiensten handelend in het belang van de betrokkene' en b) het verwerken van persoonsgegevens nadat de betrokkene daarin uitdrukkelijk en schriftelijk heeft toegestemd. Dit principe wordt ook wel het toelaatbaarheidsbeginsel genoemd.

- Het tweede principe is het finaliteitsbeginsel. Volgens het finaliteitsbeginsel mogen gegevens enkel verwerkt worden voor een welbepaald, uitdrukkelijk omschreven en gerechtvaardigd doel. Het doel waarmee genoomgegevens worden verzameld en bijgehouden, moet met andere woorden specifiek en vooraf bepaald zijn. Later mogen diezelfde gegevens enkel verder verwerkt worden met het oog op doeleinden die met het oorspronkelijk doel niet onverenigbaar zijn en binnen de redelijke verwachtingen van de betrokkene liggen.
- Als derde principe geldt dat de opgeslagen of geconsulteerde gegevens steeds proportioneel moeten zijn met het doel dat gesteld werd. Of zoals de Belgische wet het omschrijft: de gegevens dienen “toereikend, terzake dienend en niet overmatig te zijn” en mogen niet langer worden bewaard dan “voor de verwezenlijking van het gestelde doel noodzakelijk is”.
- Het vierde principe ten slotte vereist dat iedere verwerking van gegevens op een transparante wijze verloopt. Dit houdt meer bepaald in dat de betrokkene geïnformeerd moet worden wanneer over hem gegevens worden opgeslagen of anders verwerkt, alsook dat hij het recht heeft deze gegevens te consulteren en hiervan een afschrift te verkrijgen.

De vraag moet gesteld worden hoe we deze principes kunnen toepassen op totale genoomanalyse.

De door totale genoomanalyse gegenereerde gegevens kunnen onderscheiden worden in twee categorieën: de ruwe gegevens na sequenceren en de geanalyseerde gegevens. Beide types van informatie verschillen in structuur en doel en dat heeft gevolgen voor hun privacygevoeligheid. Daar waar de analyses of interpretaties meer open zijn en bijgevolg ook door leken gemakkelijker ‘gelezen’ kunnen worden, zijn de sequenties minder privacygevoelig omdat zij enkel voor specialisten met toegang tot de juiste apparatuur waardevolle informatie bevatten. Aan de andere kant bevat een sequentie echter potentieel dan weer veel meer informatie die disproportioneel kan zijn tegenover de gestelde zorgvraag. De ruwe sequentie is in dat opzicht juist privacygevoeliger dan de analyse of interpretatie die slechts informatie bevat met betrekking tot een specifieke vraag. Omdat beide categorieën van gegevens een totaal andere structuur en betekenis hebben, verdient het de voorkeur de opslag en het gebruik ervan en de toegang ertoe afzonderlijk te bekijken. Waar de sequentie enerzijds en de analyses of interpretaties anderzijds worden opgeslagen, en of dit al dan niet moet gebeuren binnen het medisch dossier, maakt vanuit een privacyrechtelijk standpunt niet echt uit. De locatie staat immers los van het vereiste beschermingsniveau en de rechten die de patiënt heeft ten aanzien van de gegevens. Echter, het is wel cruciaal daarbij te onthouden dat beide types van gegevens wettelijk gelijkwaardig beschermd zijn. Dat impliceert dat voor beide categorieën evenwaardige veiligheidsmaatregelen getroffen moeten worden opdat diefstal, verlies of ongeoorloofde toegang zo veel als mogelijk vermeden wordt. Hoewel de bescherming van persoonlijke gegevens een inspanningsverbintenis blijft, moeten we de patiënt wel kunnen verzekeren dat we er alles aan zullen doen om zijn privacy te beschermen. Beveiliging die de technische *state-of-the-art* volgt en *good governance* moeten hierbij de uitgangspunten zijn.

De patiënt heeft ten aanzien van alle over hem opgeslagen of anders verwerkte gegevens het recht om deze in te kijken – recht van toegang – en het recht om hiervan een kopie – afschrift – te ontvangen. Deze rechten zijn echter niet absoluut. Ze worden tweërlei begrensd. Ten eerste kan aan de patiënt toegang geweigerd worden wanneer de gegevens niet alleen hem, maar ook derden betreffen. In het geval van totale genoomanalyse is dit uiteraard een punt waar heel voorzichtig mee moet worden omgesprongen, aangezien de analyse van de sequentie ook familiale gevolgen kan hebben. Ten tweede kan de patiënt toegang geweigerd worden wanneer duidelijk is dat hij onder druk staat van een derde partij zoals een verzekeraar. Deze twee rechten moeten de patiënt dan ook vooral in staat stellen na te gaan of zijn recht op privacy en bescherming van persoonsgegevens gerespecteerd zijn. Openheid en transparantie zijn hierin uiteraard zeer belangrijk.

Het gebruik van de via totale genoomanalyse gegenereerde gegevens is ten slotte niet ongelimiteerd toegelaten en dat moet ook zo blijven. Het finaliteitsbeginsel verlangt zoals hierboven aangeduid dat een duidelijke, vooraf vastgelegde zorg- of onderzoeksvraag aan de basis ligt van de gegevensverwerking. Echter, het kan wenselijk zijn om de verzamelde gegevens in tweede instantie toch ook voor een ander doel, zoals

wetenschappelijk onderzoek, of een ander wetenschappelijk onderzoek dan het oorspronkelijke, te hergebruiken. Een van de basiswaarden van wetenschap is immers dat, na publicatie, alle gegevens vrij beschikbaar worden gesteld voor andere onderzoekers. Dit laat andere onderzoekers enerzijds toe de gepubliceerde resultaten kritisch te evalueren en anderzijds door middel van het hergebruik van de vrijelijk beschikbaar gestelde gegevens nieuwe inzichten te verwerven of te toetsen. Met de toename aan gegevens in het moderne biologisch onderzoek werden er grote gegevensbanken opgericht waarin mutatiegegevens of andersoortige genetische en biologische informatie kon worden gestockeerd. De meeste en vooral de hoge impact tijdschriften eisen van onderzoekers dat hun gegevens voor publicatie in dergelijke databanken worden gedeponneerd. Wanneer het wenselijk is de verzamelde gegevens later toch voor andere doelen zoals wetenschappelijk onderzoek te gebruiken, dan voorziet het huidige wettelijke kader hiervoor via een trappensysteem in een vrij onderzoeksvriendelijke regeling. Hoewel de getrapte regeling vereist zo veel als mogelijk met geanonimiseerde gegevens te werken, laat zij respectievelijk in tweede en derde instantie ook het werken met gecodeerde en niet-gecodeerde persoonsgegevens toe. In het geval van totaal genoomanalyse is anonimisatie en codering echter zeer moeilijk tot onmogelijk. Niet alleen wordt genetische/genoom-informatie gekenmerkt door een uniek persoonlijk karakter, ook in andere contexten toont internationaal onderzoek aan dat volledige anonimisatie in het huidige technologische tijdperk niet meer bestaat. Bij het analyseren van genomische gegevens stelt zich bijgevolg een dilemma. Enerzijds is er de plicht van de onderzoeker om gegevens vrij ter beschikking te stellen. Anderzijds is er het recht van de eigenaar van het genoom op privacy. Het is daarom belangrijk het gebruik van genetische/genoom-informatie ook in een wetenschappelijke context te omringen met voldoende waarborgen zoals huishoudelijke reglementen, gedragscodes en een vertrouwelijkheidsplicht. Ook dit is een inspanningsverbintenis waarover zo transparant mogelijk gecommuniceerd moet worden.

G. VERZEKERINGEN EN GEZONDHEIDSZORG

Elke verzekeringsactiviteit berust op het samenbrengen (poolen) van risico's. De waarschijnlijkheid waarmee een bepaalde gebeurtenis zich zal voordoen is daarbij cruciaal. Mensen die zich verzekeren, kunnen hun eigen uitgaven niet voorspellen, omdat die op het individueel niveau onzeker zijn. Voor verzekeraars die risico's poolen is het wel mogelijk om op het niveau van de globale groep van verzekerden de uitgaven in te schatten. Wijzigingen in de beschikbare informatie kunnen gevolgen hebben voor de organisatie van de verzekering, en dit zowel voor private markten (zoals die voor levensverzekering) als voor collectieve systemen (zoals de verplichte ziekteverzekering). Natuurlijk is er ook nu al informatie beschikbaar waarmee de risico's voor verschillende mensen gedifferentieerd worden: hun familiegeschiedenis bijvoorbeeld of, in het geval van uitgaven voor gezondheidszorg, gemakkelijk observeerbare factoren als leeftijd. Op dit ogenblik is het nog een vraag of de beschikbaarheid van de resultaten van totale genoomanalyse een echte breuk betekent die de situatie op de markt grondig zal wijzigen. In elk geval zullen er slechts gevolgen zijn als de voorspellende kracht van de genoominformatie voldoende is opdat de verzekeraar duidelijk 'duurdere' en 'goedkopere' klanten kan onderscheiden (goede en slechte risico's). We gaan ervan uit dat dit in de toekomst in toenemende mate het geval zal zijn: zo niet is de vraagstelling irrelevant.

We bekijken eerst de situatie op private markten met concurrentie en dan de gevolgen voor een verplicht en door de overheid gestuurd systeem.

PRIVATE MARKTEN (VOORBEELD: LEVENSVZERKERING)

Veronderstel dat de verzekeraars voldoende informatie hebben om twee types (goede en slechte risico's) van elkaar te onderscheiden (de beperking tot twee types is vanzelfsprekend niet realistisch maar ook niet essentieel: we voeren ze slechts in om het verhaal te vereenvoudigen). Ze zullen voornamelijk onder druk van de concurrentie verplicht worden om aan die twee types een verschillende premie aan te rekenen. Immers,

een verzekeraar die aan alle klanten één gemeenschappelijk contract met een gemiddelde premie aanbiedt, zal zijn goede risico's verliezen aan een concurrent die hun betere voorwaarden biedt.

Wanneer totale genoomanalyse leidt tot een fijnere differentiatie van de risico's, zal er dus aan de mensen met ongunstige genetische informatie een hogere premie worden aangerekend. Dit leidt tot een ongelijke behandeling van mensen op basis van genetische factoren waarvoor ze niet verantwoordelijk kunnen worden gesteld. Deze ongelijke behandeling wordt door velen ethisch onaanvaardbaar geacht. Die premiedifferentiatie gewoon verbieden is geen oplossing. Daardoor creëert men immers voor de verzekeraar aantrekkelijke en onaantrekkelijke klanten, naargelang hun verwachte uitgaven kleiner of groter zijn dan de opgelegde gemiddelde premie. Verzekeraars zullen dan aan risicoselectie (*cream skimming*, *cherry picking*) gaan doen. Daarvoor bestaan er veel subtiele, onmogelijk te reguleren methoden: gewoon meer of minder vriendelijk zijn tegen nieuwe klanten kan al voldoende zijn.

De bezorgdheid om deze ongelijke behandeling heeft in veel landen (ook in België) de wetgever ertoe gebracht om het gebruik van genetische informatie door verzekeraars te verbieden. In sommige landen werd de regel ingevoerd dat de verzekeringnemer vrij is om de informatie waarover hij beschikt al dan niet mee te delen. Het is gemakkelijk in te zien dat deze 'oplossing' geen oplossing is: iedereen die geen testresultaat meedeelt, zal door de verzekeraar in dat geval als een slecht risico worden beschouwd (45). We komen dan gewoon opnieuw in de eerste situatie terecht. Wanneer de klanten wél van zichzelf weten of ze een goed dan wel een slecht risico vormen, maar de verzekeraar die informatie niet heeft of niet mag gebruiken, kan er echter een probleem van averechtse selectie ontstaan. Voor de goede risico's zal de gemiddelde premie die door de verzekeraar wordt gevraagd immers niet interessant zijn en het gevaar bestaat dat ze zich uit de markt terugtrekken. Verzekeraars zullen daarop reageren door een waaier van polissen aan te bieden: van dure polissen met volledige verzekering tot goedkope polissen met een onvolledige verzekering. De slechte en de goede risico's zullen dan als het ware zichzelf selecteren door hun keuze van polis. Er ontstaat dan ook ongelijke behandeling. Bovendien is dit geen efficiënte oplossing, omdat er voor de goede risico's op de markt geen mogelijkheid bestaat om zich volledig te verzekeren tegen een (voor hen) gunstige prijs.

Of dit probleem zich werkelijk zal voordoen, is een empirische vraag. Het antwoord hangt af van het aandeel slechte risico's en van het verschil in uitgaven: deze factoren zullen immers bepalen hoe nadelig het voor de goede risico's is om de gemiddelde premie toch te aanvaarden. Empirische studies suggereren dat op dit ogenblik het probleem niet moet overdreven worden (referentie (46), en specifiek voor het effect van informatie over de borstkankergenen BRCA1/2 op levensverzekeringen, referenties (47, 48)). Maar het blijft natuurlijk onzeker of het in de toekomst niet mogelijk zal worden duidelijk afgebakende risicogroepen te onderscheiden die actuariael relevant zijn.

Een mogelijke oplossing voor dat probleem van averechtse selectie is: de creatie van een 'genetische verzekering' (49). Hierbij zou iedereen vooraleer hij/zij zich laat testen verplicht worden een verzekeringsbijdrage te betalen. De opbrengst van deze bijdragen zou dan gebruikt worden om de hogere premies voor de slechte risico's te compenseren.

COLLECTIEVE VERPLICHTE VERZEKERING (VOORBEELD: ZIEKTEVERZEKERING)

De problemen die zich kunnen voordoen op private concurrentiële markten worden opgevangen in een collectief en verplicht verzekeringssysteem. Het monopolie van de overheid en de verplichting om een verzekering af te sluiten maken het immers mogelijk zowel premiedifferentiatie als averechtse selectie te vermijden. Het zou echter wat te gemakkelijk zijn om hieruit te besluiten dat de bijkomende informatie die door volledige genoomanalyse wordt opgeleverd irrelevant is.

In een collectief en verplicht systeem wordt aan iedereen een 'uniform' contract opgelegd. Betere informatie over types heeft echter tot gevolg dat het uniform opgelegde contract voor meer mensen niet optimaal is. Dit

kan vanzelfsprekend gevolgen hebben voor hun bereidheid om tot het collectieve systeem bij te dragen. Dat zal vertaald worden in een vermindering van de politieke steun voor een grote mate van solidariteit in het verplichte verzekeringssysteem – en in een groei van systemen van aanvullende ziekteverzekering die de marktlogica volgen. Hoe groot de bereidheid tot solidariteit van de goede risico's zal zijn, is opnieuw een empirische vraag, waarop we het antwoord (nog) niet kennen. Die bereidheid zal zeker beïnvloed worden door de grootte van het verschil in de verwachte uitgaven van goede en slechte risico's. Ze zal ook afhangen van de mate waarin die verschillen zichtbaar gemaakt worden. Mensen zijn bereid tot een grote mate van solidariteit wanneer het gaat om problemen van ziekte, leven en dood en zeker wanneer de risico's gepercipieerd worden als veroorzaakt door factoren waarvoor mensen niet verantwoordelijk kunnen gesteld worden.

Op het eerste gezicht lijkt dit zeker te gelden voor het genetische risico. Maar ook hier moeten we voorzichtig zijn. Het is immers mogelijk dat in de samenleving de overtuiging groeit dat iedereen zich 'moet' laten testen en dat mensen verantwoordelijk zijn voor de wijze waarop ze met de verworven informatie omgaan, meer specifiek voor de mate waarin ze aan preventie doen. Zeker wanneer de uitgavenverschillen groot worden, kan de druk toenemen om terugbetaling te koppelen aan de voorwaarde van adequaat gezondheidsgedrag. Eigenlijk is het ook niet abnormaal dat de samenleving (of de goede risico's waaraan gevraagd wordt relatief meer bij te dragen) verwacht dat de slechte risico's vermijdbare kosten inderdaad zullen proberen te vermijden. Hierin schuilt echter een groot gevaar. Het gezondheidsgedrag hangt immers samen met de socio-economische achtergrond en dan vooral met het opleidingsniveau (50). We weten zelfs dat het gezondheidsgedrag van volwassenen sterk beïnvloed wordt door de omstandigheden waarin ze als kind zijn opgegroeid. Een al te grote nadruk op individuele verantwoordelijkheid, waarbij geen rekening wordt gehouden met deze factoren, kan dan ook tot ethisch ongerechtvaardigde verschillen in de verzekeringsdekking voor verschillende socio-economische groepen leiden.

4. TOEKOMSTORIËNTATIES EN AANBEVELINGEN ...

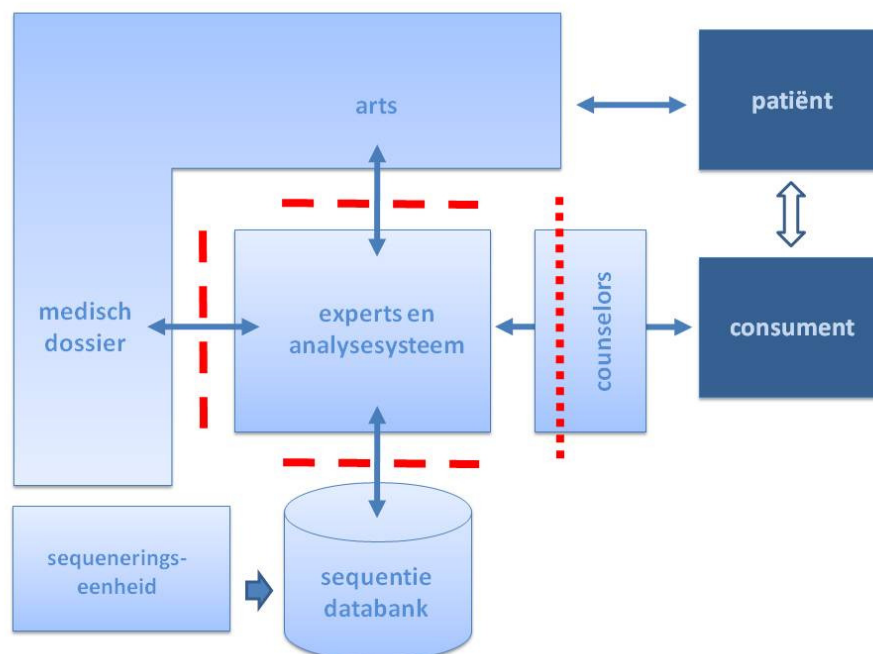
A. ... IN HET ALGEMEEN

Een van de belangrijkste inzichten waartoe de drie kleinere discussiegroepen (eerst onafhankelijk van elkaar, en nadien opnieuw in gesprek met de reflectiegroep) zijn gekomen, is dat er bij totaal genoomonderzoek gewerkt zal moeten worden met 'filters', zowel voor de diagnostiek als voor het onderzoek en ook wanneer totale genoomanalyse commercieel wordt aangeboden. Het lijkt ons de enige mogelijkheid om praktisch om te gaan met de veelheid en de verscheidenheid van gegevens (14).

De vraag is wie de filters zal ontwerpen.

Inhoudelijk hebben de filters tot doel de verschillende soorten varianten te classificeren volgens hun ernst en impact voor de gezondheid van het onderzochte individu. In tweede instantie kunnen ze gebruikt worden om sommige datasets te maskeren.

In de praktijk zullen deze filters steunen op een selectie van de gegevens aan de hand van bio-informatische tools (de term 'filters' zoals die hier wordt ingevoerd, komt trouwens uit het domein van de data-analyse). Hoe dit in een klinische context kan gebeuren, en hoe dit zich verhoudt tot het statuut van de ruwe versus geïnterpreteerde gegevens, is schematisch weergegeven in de figuur.



Legende bij de figuur: De ruwe gegevens worden gegenereerd door de machine, en worden opgeslagen in de 'sequentie-databank'. De analyse, namelijk het omzetten van de ruwe gegevens in een bruikbare 'dataset', gebeurt door een aantal experts in de genoomdiagnostiek met behulp van bio-informatische algoritmes. De arts 'ondervraagt' deze dataset in functie van zijn klinische vraag, met andere woorden van het klinisch probleem bij de patiënt. Er moeten uiteraard software tools ontwikkeld worden die daarbij helpen. Of daarbij ook niet-gezochte bevindingen worden meegedeeld, wordt vooraf bepaald, in overleg met de patiënt. In het dossier van de patiënt verschijnt het verslag, niet de volledige sequentie van het genoom van de patiënt. Wanneer de patiënt/consument uit de genetische data andere informatie, zoals lifestyle gegevens, wil halen dan kan die vraag gesteld worden via een alternatieve weg. Hiervoor worden best counselors opgeleid. Een gelijkaardig stramien kan gebruikt of zelfs opgelegd worden wanneer een individu zijn genoom laat of heeft laten sequencen op commerciële basis. De rode lijnen tonen waar gefilterd wordt.

Sommigen zijn van mening dat het invoeren van filters neigt naar paternalisme. Het lijkt alsof het individu de vrijheid wordt onthouden om over alle informatie te beschikken. De basis voor het invoeren van de filters is echter pragmatisch. Enerzijds kunnen de belangrijkste genetische varianten, die een duidelijk en behandelbaar klinisch effect hebben (of die aanleiding moeten geven tot verhoogde klinische waakzaamheid, zoals mutaties in de belangrijkste kankergenen), meteen worden aangeduid. Anderzijds worden alle varianten waarvan de klinische impact hetzij te klein is om klinische interventie in gang te zetten, hetzij dubieus is, verborgen voor de gebruiker. Trouwens, het probleem van absolute vrijheid heeft een oplossing: door de patiënt een geschikt *consent* formaat aan te bieden, zijn filters geen absoluut begrip en kunnen verschillende niveaus van informatie worden aangeboden.

Het voordeel van filters is dat ze ook aangewend kunnen worden bij de regulering van *direct-to-consumer* genomische analyses. De lijsten van genen en defecten die onder de vorm van filters in een klinische context worden aangewend om klinisch belangrijke niet-gezochte bevindingen aan te vinken, zouden eventueel ook kunnen worden gebruikt om de consument in te lichten over klinisch belangrijke bevindingen, en aanbevelingen voor verder, klinisch onderzoek te voegen bij de uitslag van de internetgebaseerde analyse.

B. ... VOOR DE KLINIEK

DIAGNOSTIEK

De nieuwe technologie op het gebied van DNA-sequencing maakt het nu mogelijk om de eiwit coderende DNA-sequentie van alle 25.000 genen te onderzoeken in één enkele test, hetzij via exoomsequencing, hetzij via totale genomsequencing (zie de hogervermelde impact op de diagnostiek). Het is dan niet verbazend dat de druk van de patiënten en artsen om deze technologie te introduceren als diagnostische test erg groot is (12). De implicaties van een genetische diagnose zijn namelijk zeer groot voor de betrokken patiënten: op deze manier kunnen erfelijkheidsrisico's correct worden geschat voor ouders van kinderen met een ernstige aangeboren aandoening, en kan eventueel de mogelijkheid tot prenatale diagnostiek worden aangeboden; voor aandoeningen die pas op latere leeftijd beginnen, kan predictief (presymptomatisch) testen aangeboden worden; een correcte diagnostiek kan bovendien beter inzicht geven in de prognose van bepaalde aandoeningen en zelfs gebruikt worden om een patiëntgerichte therapie te optimaliseren. Bovendien kunnen vermeende ideeën omtrent de mogelijke (niet-genetische) oorzaken van de aandoening weerlegd worden en worden zo schuldgevoelens weggenomen.

Het is echter de plicht van een genetisch centrum om de noodzakelijke medische en ethische richtlijnen op te stellen voor een verantwoord gebruik van deze technologie en de hieruit resulterende genomsequentie. Daarnaast dienen we erover na te denken hoe we deze technologie op de meest optimale manier kunnen aanwenden, geïntegreerd in de huidige medische kennis en patiëntenzorg, binnen de infrastructuur van onze gezondheidszorg.

De enorme verschillen in genomsequentie tussen normale personen hebben onze visie op het begrip 'mutatie' sterk veranderd: meer dan ooit is duidelijk dat iedereen mutaties draagt en dat vele aandoeningen slechts tot stand komen door een combinatie van mutaties onderling en/of in interactie met de omgeving. De genetische diagnostiek richt zich momenteel dan ook vooral tot de categorie van monogene aandoeningen (één enkel oorzakelijk gen). Voor de meeste andere aandoeningen met een genetische component zijn de modellen om te voorspellen of iemand al of niet een aandoening zal ontwikkelen op basis van de genomsequentie en de hierin aanwezige varianten ontoereikend. Genetische varianten kunnen dus enkel geïnterpreteerd worden in een klinische context (persoonlijke en familiale geschiedenis, ziektegeschiedenis, eventueel etniciteit). Met andere woorden, de informatie die in de genomsequentie vervat zit, heeft enkel een betekenis na een interpretatiestap. Dit zal meestal gebeuren in een klinische context. Op die manier

vermijdt men zoveel mogelijk ongewild geconfronteerd te worden met informatie die (met de huidige kennis) niet relevant is of die voor de betrokkene ongewenst is (als voorbeeld kunnen we dragerschap voor een ernstige ongeneeslijke ziekte aanhalen). Deze benadering vraagt echter de ontwikkeling van een aangepaste infrastructuur binnen de gezondheidszorg, waarin de genomsequentie *in real time* en op een efficiënte manier gericht kan ondervraagd worden in het kader van een welbepaalde klinische situatie. Bovendien kan deze interpretatie enkel gebaseerd zijn op gevalideerde gegevens, rekening houdend met alle bijkomende variabelen die de betekenis van een bepaalde variant mee bepalen. Het leidt dan ook geen twijfel dat dit enkel kan gebeuren binnen de klinisch genetische diagnostiek met de nodige expertise.

De genomsequentie bevat ook informatie met klinische utiliteit, los van een directe medische context of vraag. Voorbeelden hiervan zijn farmacogenetische informatie (genetische verschillen die de werking en veiligheid van een geneesmiddel voor een patiënt kunnen voorspellen), verhoogde gezondheidsrisico's voor de persoon zelf, of voor familieleden (dragerschap voor geslachtsgebonden of recessieve aandoeningen). Net zoals bij de geïnterpreteerde informatie die in het medisch dossier wordt geïntegreerd, is het daarom belangrijk dat ook de niet-geïnterpreteerde DNA-sequentie confidentieel behandeld wordt. Deze informatie – wanneer op een correcte manier aangewend – kan potentieel een belangrijke bijdrage leveren in de preventieve gezondheidszorg. De introductie hiervan op populatieniveau is echter niet eenvoudig: ondermeer door de nog beperkte kennis over de betekenis van veel varianten (en dus de noodzaak tot nuancering bij interpretatie), door de grote verschillen in klinische utiliteit voor verschillende genetische aandoeningen (bijvoorbeeld de mogelijkheden tot preventieve therapie), wisselende vragen in functie van de leeftijd (bijvoorbeeld neonataal of op het moment van kindervens), hoe omgaan met informeren van familieleden in geval van belangrijke informatie, enzovoort. Een dergelijke complexiteit kan enkel opgevangen worden door genetische counseling met dezelfde kwaliteit als deze die aangeboden wordt in de genetische centra. In de huidige gezondheidszorg is het dus momenteel niet haalbaar om op een systematische manier en op individuele basis het genoom te interpreteren voor gewenste informatie en de betrokkene hierover te counsellen. Het streven naar het gebruik op individuele basis van deze kennis is een lange termijn-doelstelling die progressief gerealiseerd zal worden. De klinische utiliteit, gebaseerd op de verworven medische evidentie voor elke aandoening afzonderlijk, zal hiervoor een belangrijke maatstaf zijn. Zelfs indien bepaalde informatie niet gezocht was in het licht van een klinische vraag, maar toch kan leiden tot behandelbare en/of preventieve maatregelen, zal het belangrijk zijn deze informatie mee te delen aan de patiënt. Deze toename in medische kennis betekent ook dat de interpretatie van de genomsequentie steeds een momentopname is. Er is dus een noodzaak om steeds opnieuw, bij opvolging van een bestaand klinisch probleem, en uiteraard bij een nieuwe klinische situatie, de genomsequentie te ondervragen en te interpreteren.

De werkgroep heeft nagedacht over de vraag hoe de gezondheidszorg kan omgaan met de resultaten en uitdagingen van een totale genoomanalyse. Het is niet mogelijk om iedereen die zijn genoom wil laten analyseren, vooraf naar een genetische kliniek te zenden. Er zijn niet genoeg klinische genetici om iedereen te woord te staan. Twee oplossingen liggen voor de hand: enerzijds zullen de andere specialisten gaandeweg opgeleid (moeten) worden om specifieke genetische counseling te kunnen bieden, anderzijds zal men veel genetische counsellors (niet-artsen met een medisch gerelateerde achtergrond en een specifieke bijkomende opleiding in de genetica) moeten opleiden en aanwerven om mensen uitleg te geven over de genetische informatie. Maar dit is slechts een deel van de oplossing, namelijk wanneer een patiënt effectief in aanmerking komt voor een klinische opvolging van een genoomanalyse.

De vraag of de patiënt al of niet een genoomanalyse nodig heeft, of daar baat bij kan vinden, moet eerder gesteld worden. Daarom stellen we voor de huisartsen de sleutelrol te laten opnemen in het kanaliseren van de vraag, om zo de instroom van patiënten naar de genomische diagnostiek in goede banen te leiden. Zoals in de andere expertisedomeinen moeten huisartsen in staat zijn om in te schatten of een individu of patiënt al of niet moet doorgestuurd worden voor verder gespecialiseerde hulp.

Daarvoor is uiteraard opleiding nodig, maar er kan ook gezorgd worden voor ondersteuning met vragenlijsten, eventueel via internet. Het moet gaan om korte vragenlijsten over gezondheid, familie, interesse voor genetische informatie, voorspelde respons op gezondheidsadviezen, enzovoort, die kunnen helpen bij de beslissing of een genoomanalyse nuttig en nodig is bij de (gezonde of zieke) patiënt. De huisartsen moeten uiteraard betrokken worden bij deze ontwikkeling.

Daarnaast moet er in het kader van de gezondheidszorg ook gezocht worden naar een systeem om mensen die hun genoom hebben laten sequencen op een vrijwillige (doorgaans commerciële) basis en zich zorgen maken over het resultaat, op te vangen. Op basis van de resultaten zal hen door de bedrijven een advies worden gegeven over *follow-up*. Dit kan gaan van de normale voorschriften voor een goede gezondheid – bewegen en gezond eten – tot specifieke suggesties voor *follow-up* voor belangrijke voorbeschikkende factoren zoals varianten die een verhoogd risico op kanker inhouden. Het is duidelijk dat de publieke gezondheidszorg deze toevloed van vragen niet zomaar kan en mag opvangen.

Wie niet voldoet aan de criteria (en dus niet wordt doorverwezen) maar toch nog vragen heeft, moet uiteraard ergens terecht kunnen, maar dan op eigen kosten. Er moet dus een service opgericht worden – eventueel gekoppeld aan de bestaande instellingen en met de hulp van de genetische centra – waar mensen tegen betaling terecht kunnen voor counseling. Zulke voorstellen zijn ook in het buitenland geformuleerd. Het zou om een nieuwe soort *lifestyle centers* kunnen gaan, waar de counseling eventueel zelfs in groep zou kunnen gebeuren om de kosten redelijk te houden.

PRIVACY

De werkgroep is zich ten volle bewust van het belang van het respect voor de privacy van de patiënt en de nood aan afdoende bescherming van de gevoelige persoonlijke gegevens die bij totale genoomanalyse gegenereerd worden. Daarbinnen is een evenwicht tussen de afdoende bescherming van de privacy en de praktische bruikbaarheid van de door totale genoomanalyse gegenereerde gegevens voor de zorg van de patiënt en voor wetenschappelijk onderzoek echter noodzakelijk. De werkgroep heeft het gevoel dat hoewel de huidige wetgeving zoals hierboven beschreven gebaseerd is op vrij algemeen geformuleerde principes, een dergelijk evenwicht niet steeds ondersteund wordt door de huidige wetgeving, en de groep dringt dus aan op een interdisciplinaire discussie over de herziening van het huidige wettelijk kader. Zo lijkt het huidige wettelijke kader met zijn strikt finaliteits- en legaliteitsbeginsel niet voorbereid op de vervagende grenzen tussen zorg en onderzoek en op een *informed consent* dat gericht is op informeren eerder dan contracteren.

De werkgroep pleit ervoor om in deze discussie openheid en transparantie op ieder moment voorop te stellen. Vraagt de patiënt toegang tot zijn gegevens, dan moet dit gerespecteerd worden. Worden de gegevens hergebruikt voor wetenschappelijk onderzoek, dan moet daarover openlijk gecommuniceerd kunnen worden, en vraagt de patiënt uitdrukkelijk zijn gegevens niet te hergebruiken, dan is dat zijn recht. Echter, angst voor het onbekende is een slechte raadgever: wanneer de patiënt goed begrijpt wat er met zijn informatie zal gebeuren, is de kans groter dat hij zich niet zal verzetten. Daarom hecht de werkgroep ook groot belang aan het *informed consent*. Wordt er een *informed consent* gevraagd van de patiënt, dan moet dit in de eerste plaats een middel zijn om transparantie te creëren, een overeenkomst in vertrouwen waarin de patiënt aangeeft dat hij voldoende informatie heeft gekregen om in te stemmen met de verwerking van zijn genoomgegevens. We willen vermijden dat het *informed consent* gereduceerd wordt tot een contract of een *disclaimer*. Is een *informed consent* vereist voor de verwerking van door totale genoomanalyse gegenereerde gegevens, dan zou dit ook expliciet elektronisch moeten kunnen worden gegeven in plaats van schriftelijk ondertekend zoals de letter van de Belgische Wet Verwerking Persoonsgegevens momenteel vereist.

Daarnaast zijn de beveiliging, de opslag, het gebruik van en de toegang tot de gegevens cruciale aandachtspunten. Zowel binnen een ziekenhuissetting als daarbuiten verdient het de voorkeur om de genomsequentie afzonderlijk te bewaren van haar interpretaties of analyses, en wel hoofdzakelijk om twee

redenen. Ten eerste kan op deze manier vermeden worden dat een disproportionele hoeveelheid aan informatie opgenomen wordt in het medisch dossier van de patiënt en zo ter beschikking staat van iedere arts die toegang heeft tot dat dossier. Ten tweede komt dit ten goede van de patiënt doordat het de 'meeneembaarheid' van de gegevens, of de *data portability* zoals het internationaal genoemd wordt, vergemakkelijkt. De meeneembaarheid van de gegevens wordt internationaal aanzien als een positieve evolutie die de patiënt toelaat beter geïnformeerd te worden en dichter betrokken bij de zorg voor zijn gezondheid. Een afzonderlijke opslag laat de patiënt toe om zijn genoomsequentie op te vragen zonder toegang te hoeven vragen tot zijn medisch dossier of omgekeerd de voor hem belangrijke analyses op te vragen zonder daarbij toegang te krijgen tot zijn volledige genoomsequentie en bijgevolg gegevens die mogelijks ook familieleden betreffen of toegang tot informatie die hij liever niet ter beschikking heeft. Zo is het niet ondenkbaar dat de patiënt zijn genoomsequentie ook voor andere redenen dan een medische reden wil gebruiken of omgekeerd een beperkte analyse of interpretatie voor een *second opinion* ter beschikking wil stellen van een andere arts dan zijn behandelende arts.

C. ... VOOR DE MAATSCHAPPIJ

De vooruitzichten dat totale genoomanalyse als screeningsmogelijkheid kan worden gebruikt, bieden mogelijkheden voor de toekomst, maar houden ook bedreigingen in. De mogelijkheden houden in dat screening in de toekomst misschien mensen kan helpen om gezonder te leven en ziekteverschijnselen te voorkomen. De snelheid waarmee technische ontwikkelingen zich aan ons aandienen hebben duidelijk een boost gegeven aan de ontwikkeling van een voorspellende geneeskunde. Vanuit een cultuurfilosofisch en cultuurhistorisch perspectief sluit de ontwikkeling van een voorspellende geneeskunde echter ook aan bij de idee van een risicocultuur waarbij het verlangen naar een perspectief op ziekte en gezondheid en een drang naar kennis belangrijker wordt (51).

De bedreigingen houden echter in dat de voordelen van screening overschat worden. Zo werd vroeger al gewezen op de mogelijke overmedicalisering van onze samenleving (52) en het feit dat dit kan leiden tot een samenleving van burgers die overmatig bezorgd zijn over hun eigen lichaam en gezondheid (53). Onderzoek toont ook aan dat mensen zich vaak overdreven positief uiten over de mogelijkheden van screening en nauwelijks oog hebben voor de schaduwkanten ervan (54). De behoefte aan geruststelling lijkt daarbij de belangrijkste motivatie. Op zich is daar geen probleem mee, maar het doet wel vragen rijzen of een screening die leidt tot een grote hoeveelheid mensen met valspositieve testuitslagen en overdiagnose (i.e. er wordt wel iets gevonden, maar dit leidt niet tot ziekteverschijnselen) wel aanvaardbaar is. Niet alleen kunnen foutpositieve uitslagen gepaard gaan met onnodige gevoelens van angst en onzekerheid, ze kunnen ook aanleiding geven tot onnodige en eventueel riskante vervolgonderzoeken of therapeutische ingrepen. Verder kan een foutnegatieve uitslag ook leiden tot een onterechte geruststelling. Gezien de grote hoeveelheid informatie die een totale genoomanalyse kan genereren, is het essentieel om erover na te denken met welk doel een totale genoomanalyse ooit als screeningsinstrument zou kunnen worden gebruikt.

In die context is het meer dan ooit belangrijk om verantwoorde screeningscriteria te ontwikkelen om te weten wat voor informatie over ons genoom we willen rapporteren indien totale genoomanalyse in een screeningscontext zou worden gebruikt. Internationaal is al heel veel nagedacht over verantwoorde screeningscriteria en deze kunnen ook toegepast worden in de context van totale genoomanalyse (55-60). Ook in Vlaanderen bestaat er een wetgeving, zijn er criteria en is een werkgroep belast met toezicht op verantwoorde screeningsprogramma's op de bevolking (<http://www.zorg-en-gezondheid.be/Beleid/Bevolkingsonderzoek/>).

Ten eerste geldt dat de informatie die wordt gegenereerd door totale genoomanalyse betrouwbaar en valide moet zijn. Begrippen zoals analytische en klinische validiteit zijn daarbij cruciaal. Een hoge sensitiviteit (i.e.

vermogen van een test om alle personen met de gezochte ziekte te identificeren en met andere woorden het aantal foutnegatieven zoveel mogelijk te beperken) en specificiteit (i.e. het vermogen van een test om uitsluitend personen te identificeren die de gezochte ziekte daadwerkelijk zullen ontwikkelen en met andere woorden het aantal foutpositieven zoveel mogelijk te beperken) moeten voorop gesteld worden.

Ten tweede is het niet genoeg dat screening via totale genoomanalyse leidt tot vroege opsporing van ziekte of tot informatie over dragerschap of risicofactoren. Niet het testresultaat op zich, maar de daarmee te bereiken gezondheidswinst is immers het doel van de screening. Daarmee komen we terug op het al vroeger geëxpliceerde begrip van klinische utiliteit. “In enge zin verwijst dat begrip naar de mate waarin het gebruik van een test of screeningsmethode kan bijdragen aan het voorkomen of verkleinen van ziektelast, in termen van sterfte, ziekte, of kwaliteit van leven. In bredere zin gaat het er om of, alles afwegend, de voordelen die screening voor de betrokkenen kan hebben, opwegen tegen de altijd ook aanwezige nadelen. In die brede zin geldt deze voorwaarde zowel voor screening in de publieke als in de private sfeer, inclusief het op de markt brengen van doe-het-zelftests.” (55)

Ten derde is het van belang dat deelname aan screening via totale genoomanalyse vrijwillig is en het aanbod gepaard gaat met gebalanceerde, objectieve en voor de doelgroep begrijpelijke informatie. Dit omvat onder andere informatie over de aandoening(en) waarop de screening is gericht, het doel en opzet van de screening, de betrouwbaarheid van de test en de voorspellende waarde, net zoals mogelijke voordelen en nadelen voor de betrokkenen en hun familieleden.

Ten vierde moet een screening via totale genoomanalyse ook te verantwoorden zijn in termen van kosteneffectiviteit. Wat brengt een screening op basis van een totale genoomanalyse op ten opzichte van andere vormen van screening in termen van gezondheidswinst of kosten (bijvoorbeeld test, vervolgonderzoeken, ...)? Indien het gebruik van totale genoomanalyse zou leiden tot onnodig veel vervolgonderzoeken zonder gezondheidswinst, zou dit leiden tot een ongunstige kosteneffectiviteitsbalans.

Gezien de beperkte middelen van de overheid is het evident dat publieke vormen van screening weloverwogen moeten zijn en dat een vorm van overheidsprioritering noodzakelijk zal zijn om te beslissen of totale genoomanalyse en de selecteerde informatie die daaruit gedistilleerd zou worden vanuit publieke gezondheidszorg-perspectief relevant zou zijn. Het zou echter verkeerd zijn te concluderen dat deze criteria niet van toepassing zouden moeten zijn op de private sector. Vormen van screening die niet aan basiscriteria voldoen, ook al betalen mensen de initiële test zelf, kunnen immers financieel nadelig uitpakken voor het publieke gezondheidszorgsysteem. Het behoort dus uitdrukkelijk tot de taak van de overheid om toe te zien dat een testaanbod dat naast de reguliere gezondheidszorg gebeurt door private partners kwalitatief verantwoord is. Zowel op internationaal als nationaal niveau moet er werk gemaakt worden van een regulerend kader dat kwaliteitskenmerken daartoe kan garanderen. Voor België betekent dit dat er werk zou moeten gemaakt worden van een wet op bevolkingsonderzoek voor het hele land. Op dit ogenblik heeft enkel Vlaanderen een dergelijke wetgeving. Verder is het essentieel om de bepalingen van het ‘Additionele Protocol’ inzake genetisch testen voor gezondheidsdoeleinden om te zetten in Belgische wetgeving. Dit protocol is een aanvulling op de Europese Conventie met betrekking tot de mensenrechten en de biogeneeskunde.

Niettemin zal in het licht van de toenemende informatie een grotere nood ontstaan aan voldoende opgeleide professionals die in staat zullen zijn genetische informatie te interpreteren en te koppelen aan algemene gezondheidsinformatie en omgevingsfactoren. Ook verdere publieksinformatie over de betekenis, kansen, maar ook beperkingen van genetische informatie zal meer dan noodzakelijk zijn.

Als samenleving is het bovendien cruciaal aandacht te hebben voor de maatschappelijke impact van totale genoomanalyse en voor de vraag of de solidariteit in onze samenleving zou kunnen worden aangetast.

De effecten op de verzekeringsmarkten zullen afhangen van de mate waarin de informatie die beschikbaar wordt door totale genoomanalyse toelaat risicogroepen met zeer verschillende kosten af te bakenen. In de

huidige omstandigheden lijkt het Belgische beleid, waarbij het gebruik van genetische informatie door private verzekeraars verboden wordt, verdedigbaar. Wanneer de informatie-omstandigheden zich in de toekomst zouden wijzigen, moet er wel over gewaakt worden dat er geen probleem van averechtse selectie ontstaat. Onze Belgische samenleving heeft een sterk juridisch kader opgezet om discriminatie op basis van genetische informatie te verbieden zowel in de werk- als verzekeringscontext. Het is essentieel dat ondanks de ontwikkelingen van totale genomanalyse burgers voldoende beschermd blijven tegen misbruik van deze informatie. In het publieke systeem zal de grote uitdaging erin bestaan de bereidheid tot solidariteit in stand te houden. Dit vereist in elk geval correcte informatie over de interactie tussen genetische en omgevingsfactoren. Omdat verondersteld kan worden dat er (terecht of ten onrechte) een grotere klemtoon zal komen te liggen op de individuele verantwoordelijkheid voor preventie, moet er veel aandacht besteed worden aan de begeleiding van zwakkere socio-economische groepen en aan manieren om juridische bescherming te verankeren in onze wetgeving.

D. ... VOOR HET ONDERZOEK

Een van de basiswaarden van wetenschap is dat, na publicatie, alle gegevens vrij beschikbaar zijn voor andere onderzoekers. Tegelijk is, zoals hierboven aangegeven, het vrij beschikbaar maken van de via totale genomanalyse gegenereerde gegevens niet ongelimiteerd toegelaten.

De werkgroep stelt dat humane genomische gegevens dienen te worden opgeslagen in beveiligde gegevensbanken. Onderzoekers dienen een *code-of-conduct* te tekenen waarin wordt aangegeven dat genomische data enkel voor onderzoeksdoeleinden mogen worden gebruikt en waarin wordt aangegeven dat gegevens niet vrijelijk ter beschikking worden gesteld. Toegang tot dergelijke databanken kan dan via een netwerk van collega-onderzoekers worden veiliggesteld. Gegevens van een dergelijke gegevensbank kunnen aldus ook worden uitgewisseld met eventuele andere beveiligde gegevensbanken.

Volgens de werkgroep is het vrij toegankelijk zijn van genomische gegevens, al dan niet geassocieerd met andere (klinische) gegevens, voor onderzoekers een prerogatief voor efficiënt onderzoek. De verwerking van gegevens zal niet enkel de patiënt ten goede komen, maar de hele gemeenschap. We stellen dan ook dat het maatschappelijk dient te worden aangemoedigd dat genomische data en patiëntengegevens zo vrijelijk mogelijk ter beschikking worden gesteld voor wetenschappelijk onderzoek.

De werkgroep benadrukt andermaal dat transparantie, informatie en openheid naar de patiënt toe uiterst belangrijk zijn. Indien de patiënt uitdrukkelijk vraagt zijn gegevens niet te hergebruiken, moet dit gerespecteerd worden.

Wat kan een patiënt van onderzoekers verwachten voor wat betreft niet-gezochte bevindingen? Naast de verplichting tot veiligheid van de gegevens en gebruik enkel voor wetenschappelijke vraagstellingen, rijst de vraag of de onderzoeker ook verplichtingen heeft om gegevens terug te bezorgen aan de patiënt. In onze visie is het belangrijk om in de discussie over de verplichtingen van de professionele expert een onderscheid te maken tussen onderzoekers die geen contact hebben met patiënten maar wel genoombrede tests doen op materiaal van patiënten enerzijds, en klinici die regelmatig contact hebben met de patiënten anderzijds, en dezelfde analyses uitvoeren maar dan met het oog op een diagnostische oppuntstelling van de patiënt.

Binnen de werkgroep is er een consensus dat van de eerste groep onderzoekers niet verwacht mag worden dat zij actief op zoek gaan naar niet-gezochte bevindingen, en dit zowel om technische als om conceptuele redenen. Allereerst is het omwille van privacyredenen niet evident voor onderzoekers om de betrokkenen te contacteren wanneer ze niet-gezochte bevindingen zouden doen.

Ten tweede kan de onderzoeker niet op de hoogte zijn van de volledige klinische situatie van de patiënt-deelnemer, of welke informatie hij al ontvangen heeft van de klinisch geneesheer. Indien de onderzoeker van mening is dat er niet-gezochte bevindingen gevonden zijn, kan hij enkel de behandelende arts contacteren, nooit de patiënt zelf. Het moge duidelijk zijn dat er in verband met niet-gezochte bevindingen door de onderzoekers duidelijke paden ontwikkeld moeten worden (zie hoger voor onze bespreking van de verschillende modellen) die aangeven hoe met niet-gezochte bevindingen zal omgegaan worden in het concrete onderzoek. Dit moet verwerkt worden in de informatiebrochures die elke deelnemer aan het onderzoek ontvangt.

Wat betreft het omgaan met niet-gezochte bevindingen door klinici die rechtstreeks en vaak nauw contact hebben met de patiënt-deelnemer, stellen zich ook duidelijke uitdagingen. Genoombrede analyses en toevallige bevindingen zetten het traditionele onderscheid tussen onderzoek (kennis vergroten) en klinische zorg (gezondheidswinst bevorderen) nog meer onder druk dan voorheen het geval was. Niet-gezochte bevindingen vermengen deze twee contexten, niet in het minst door een tendens in de richting van steeds bredere tests, mogelijkerwijze deels gedreven door de steeds toenemende vraag van wetenschappers naar meer gegevens. Voor klinische onderzoekers zal het een moeilijke oefening zijn om hun plaats hierin te bepalen: in hun zoektocht om de wetenschappelijke kennis te vergroten zijn zij in de eerste plaats onderzoeker; in hun contact met de patiënt om diens gezondheidszorg te verbeteren zijn zij in de eerste plaats arts.

5. STELLINGEN

Stelling 1. De genomische (r)evolutie tegenhouden kan niet.

Stellingen rond de (klinische) zorg

Stelling 2. In het debat is het essentieel om een onderscheid te maken tussen een niet-geïnterpreteerde genomsequentie en geïnterpreteerde genomische informatie.

Stelling 3. De (niet-geïnterpreteerde) genomsequentie is een annex van het medisch dossier met een aparte status als niet-geïnterpreteerde data.

Stelling 4. De arts kan de genomsequentie bevragen, enkel vanuit een welbepaalde klinische vraagstelling waarvoor hij bevoegd is.

Stelling 5. De genomsequentie en genomische informatie worden confidentieel behandeld.

Stelling 6. Het wordt mogelijk om systematisch bijkomende genomische informatie met klinische utiliteit te genereren, los van een specifieke medische vraag. Het is echter niet haalbaar om voor iedereen en op individuele basis de noodzakelijke, uitgebreide counseling te voorzien binnen de huidige georganiseerde gezondheidszorg.

Stelling 7. De genomsequentie wordt bewaard en zo kan de medische zorg voor een specifiek medisch probleem geoptimaliseerd worden door een continue interpretatie van de genomsequentie op basis van nieuwe inzichten.

Stelling 8. Totale genoomanalyse op minderjarigen is enkel te verantwoorden indien het belang van de minderjarige vooropgesteld wordt.

Stelling 9. Omdat genetische analyses meestal maar één keer in een leven uitgevoerd worden, maken foutnegatieve en foutpositieve testresultaten een enorm verschil. De technieken moeten dus op punt staan vooraleer ze van onderzoek naar kliniek worden overgeheveld en de service moet aan hoge kwaliteitseisen voldoen.

Stelling 10. Het gebruik van totale genoomanalyse binnen de context van screening (bevolkingsonderzoek) heeft enkel zin indien dit leidt tot gezondheidswinst voor de persoon die deze test ondergaat.

Stelling 11. Het gebruik van totale genoomanalyse binnen de context van screening moet gebeuren na een vrijwillige en geïnformeerde toestemming.

Stelling 12. Het gebruik van totale genoomanalyse is enkel te verantwoorden indien de kosten-effectiviteitsbalans gunstig is ten opzichte van andere vormen van screening.

Stelling 13. Het behoort uitdrukkelijk tot de taak van de overheid om toe te zien dat een testaanbod dat naast de reguliere gezondheidszorg gebeurt door private actoren kwalitatief verantwoord is, en daarvoor een regulatief kader te ontwikkelen dat de kwaliteitscontrole daartoe kan garanderen.

Stelling 14. Het is essentieel dat ondanks de ontwikkelingen van totale genoomanalyse burgers voldoende beschermd blijven tegen misbruik van deze informatie in de context van werk, carrière of verzekeringen. In de

huidige omstandigheden lijkt het Belgische beleid, waarbij het gebruik van genetische informatie door private verzekeraars verboden wordt, verdedigbaar.

Stelling 15. In het licht van de groeiende hoeveelheid informatie zal een grotere nood ontstaan aan voldoende opgeleide professionals die in staat zijn genetische informatie te interpreteren en te koppelen aan algemene gezondheidsinformatie en omgevingsfactoren. Bovendien zal het ook nodig zijn het grote publiek te informeren over de kansen en beperkingen van genetische informatie.

Stellingen rond het onderzoek

Stelling 16. Het dient maatschappelijk aangemoedigd te worden dat genomische data en patiëntengegevens zo vrijelijk mogelijk ter beschikking worden gesteld voor wetenschappelijk onderzoek.

Stelling 17. Om het systeem van *peer review* in het wetenschappelijke proces te kunnen behouden, is het noodzakelijk dat genomische gegevens kunnen worden uitgewisseld tussen onderzoekers.

Stelling 18. Wetenschappers onderschrijven het confidentialiteitsprincipe. Dit vereist de oprichting van wetenschappelijk toegankelijke databanken met gecontroleerde toegang tot genomische data.

Stelling 19. Niet-gezochte bevindingen bestaan niet vanuit een wetenschappelijke vraagstelling.

Stelling 20. Transparantie is nodig in de relatie tussen onderzoeker, arts en deelnemer. Deze relatie is bovendien delicaat wanneer de onderzoeker tevens de (behandelende) arts is van de patiënt.

Stellingen rond de omgang met totale genomanalyse

Stelling 21. Een totale genomanalyse vanuit een persoonlijk of *lifestyle* interesse helpt de consument vandaag niet vooruit.

Stelling 22. Ook al betalen de mensen zelf, het is niet duidelijk wie de kwaliteit controleert. Er is een (inter)nationale regulator nodig die waakt over de kwaliteit van wat wordt aangeboden via het internet.

Stelling 23. De huisarts triert: hij krijgt een centrale rol in het bepalen van de instroom van patiënten en gezonde individuen naar de genomische diagnostiek.

Stelling 24. Mensen die toch op eigen initiatief (commercieel) een genoom hebben laten analyseren en daarbij ernstige vragen hebben, moeten terechtkunnen in een speciale service, die niet door de gezondheidszorg wordt vergoed.

Stelling 25. Omdat kan verondersteld worden dat er (terecht of ten onrechte) in de maatschappij een grotere klemtoon zal komen te liggen op de individuele verantwoordelijkheid voor preventie, moet er veel aandacht besteed worden aan de begeleiding van zwakkere socio-economische groepen.

6. TOEVOEGING

We herhalen dat dit document geen zuivere academische tekst is, maar een weerslag van gesprekken en discussies die werd aangevuld met gegevens uit de wetenschappelijke literatuur. Het resultaat is een ontwerp van een visietekst, maar het spreekt vanzelf dat er individueel verschillende visies kunnen zijn.

Verschillende thema's zijn niet behandeld in deze tekst of tijdens de discussie, maar komen wellicht in een vervolg aan bod. Hier zijn enkele voorbeelden.

- Wat is de impact van genomische informatie op het gedrag van mensen?

Kennis over ons genoom zal een (psychologische) impact hebben op het individu maar ook op de ruimere familie. Binnen het huidige debat is er hieromtrent dringend meer wetenschappelijk onderzoek nodig (o.a. onderzoek omtrent interactie tussen genetische factoren en de omgeving, levensstijl, familiale, sociale en culturele contexten, onderzoek naar *coping*-stijlen binnen families omtrent omgaan met genomische informatie, enzovoort). Er moet tevens een dialoog tot stand komen tussen genetici, artsen, gezondheidswerkers, patiëntengroeperingen en het brede publiek. Binnen de werkgroep werd dit al aangehaald, maar dit zal in de nabije toekomst verder uitgewerkt en bediscussieerd moeten worden.

- Patenten op genen en genetische testen.

Er rusten patenten op een deel van de menselijke genen. Zo'n patent kan aanleiding geven tot een monopolie op het gebruik van de overeenkomstige gensequentie voor diagnostische doeleinden, of tot een vraag om betaling van *royalties* voor een bepaalde test. Bij een totale genoomanalyse komt dat systeem onder druk te staan: het is praktisch niet mogelijk om licenties aan te vragen bij de honderden eigenaars van de bestaande patenten. Dit probleem, dat is aangehaald maar niet besproken tijdens de discussies, vraagt wel om een (internationale) oplossing.

- Geslachtselectie.

In de tekst werd prenataal onderzoek besproken. Vanuit klinische context denkt men dan aan het identificeren van genetische defecten en het vermijden of corrigeren van aangeboren afwijkingen. Uiteraard zouden zulke testen ook misbruikt kunnen worden voor prenataal paterniteitsonderzoek of voor geslachtselectie van baby's. Dit is een realiteit en een belangrijk probleem, maar is niet specifiek voor genoomonderzoek. We hebben deze vraag niet expliciet behandeld.

Nota in druk: zeer recent werd ook in Groot-Brittannië een lijvig document gepubliceerd over de rol en mogelijke gevolgen van totale genoomanalyse (61).

7. REFERENTIES

1. Najmabadi H, Hu H, Garshasbi M, Zemojtel T, Abedini SS, Chen W, Hosseini M, Behjati F, Haas S, Jamali P, Zecha A, Mohseni M, Püttmann L, Vahid LN, Jensen C, Moheb LA, Bienek M, Larti F, Mueller I, Weissmann R, Darvish H, Wrogemann K, Hadavi V, Lipkowitz B, Esmaeeli-Nieh S, Wieczorek D, Kariminejad R, Firouzabadi SG, Cohen M, Fattahi Z, Rost I, Mojahedi F, Hertzberg C, Dehghan A, Rajab A, Banavandi MJ, Hoffer J, Falah M, Musante L, Kalscheuer V, Ullmann R, Kuss AW, Tzschach A, Kahrizi K, Ropers HH. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature*. 2011; 478(7367):57-63.
2. Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, Huff CD, Shannon PT, Jabs EW, Nickerson DA, Shendure J, Bamshad MJ. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet*. 2010 Jan;42(1):30-5.
3. Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, Hannibal MC, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Beck AE, Tabor HK, Cooper GM, Mefford HC, Lee C, Turner EH, Smith JD, Rieder MJ, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Niikawa N, Nickerson DA, Bamshad MJ, Shendure J. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet*. 2010; 42(9):790-3.
4. Hoischen A, van Bon BW, Gilissen C, Arts P, van Lier B, Steehouwer M, de Vries P, de Reuver R, Wieskamp N, Mortier G, Devriendt K, Amorim MZ, Revencu N, Kidd A, Barbosa M, Turner A, Smith J, Oley C, Henderson A, Hayes IM, Thompson EM, Brunner HG, de Vries BB, Veltman JA. De novo mutations of SETBP1 cause Schinzel-Giedion syndrome. *Nat Genet*. 2010; 42(6):483-5.
5. O'Roak BJ, Deriziotis P, Lee C, Vives L, Schwartz JJ, Girirajan S, Karakoc E, Mackenzie AP, Ng SB, Baker C, Rieder MJ, Nickerson DA, Bernier R, Fisher SE, Shendure J, Eichler EE. Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. *Nat Genet*. 2011; 43(6):585-9.
6. Cooper GM, Shendure J. Needles in stacks of needles: finding disease-causal variants in a wealth of genomic data. *Nat Rev Genet*. 2011 Aug 18;12(9):628-40.
7. Majewski J, Schwartzentruber J, Lalonde E, Montpetit A, Jabado N. What can exome sequencing do for you? *J Med Genet*. 2011 Sep;48(9):580-9.
8. Bainbridge MN, Wiszniewski W, Murdock DR, Friedman J, Gonzaga-Jauregui C, Newsham I, Reid JG, Fink JK, Morgan MB, Gingras MC, Muzny DM, Hoang LD, Yousaf S, Lupski JR, Gibbs RA. Whole-genome sequencing for optimized patient management. *Sci Transl Med*. 2011; 3(87):87re3.
9. Vissers LE, de Ligt J, Gilissen C, Janssen I, Steehouwer M, de Vries P, van Lier B, Arts P, Wieskamp N, del Rosario M, van Bon BW, Hoischen A, de Vries BB, Brunner HG, Veltman JA. A de novo paradigm for mental retardation. *Nat Genet*. 2010 Dec;42(12):1109-12.
10. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med*. 2011; 364(12):1144-53.
11. Samani N, Tomaszewski M, Schunkert H. The personal genome – the future of personalised medicine? *The Lancet*. 2010;375:1497-98.
12. Biesecker LG. Exome sequencing makes medical genomics a reality. *Nat Genet*. 2010 Jan;42(1):13-4.
13. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Hadley DW, NISC Comparative Sequencing Program, Teer JK, Cherukuri PF, Hansen NF, Cruz P, Young AC, Blakesley RW, Lanpher B, Mayfield Gibson S, Sincan M, Chandrasekharappa SC, Mullikin JC. Personalized genomic medicine: Lessons from the exome. *Mol Genet Metab*. 2011 Jul 5.
14. Dondorp W, De Wert G. The 'thousand dollar genome': an ethical exploration, Publicatienummer Gezondheidsraad: 2010/15, online beschikbaar op www.ceg.nl. Ook beschikbaar in het Nederlands (Het 'duizend dollar genoom': een ethische verkenning.)
15. De Jong A, Dondorp WJ, Frints SGM, De Die-Smulders CEM, De Wert GMWR. Advances in prenatal screening: the ethical dimension. *Nat Rev Genet* 2011;12:657-663.

16. Wolf S, Paradise J, Caga-anan C. The law of incidental findings in human subjects research: establishing researchers' duties. *Journal of Law, Medicine and Ethics*. Summer 2008;36(2):361-383.
17. Parker L. The future of incidental findings: should they be viewed as benefits? *Journal of Law, Medicine and Ethics*. Summer 2008;36(2):341-351.
18. Howard HC, Borry P. Direct-to-consumer genetic testing: more questions than benefits? *Personalized Medicine*. 2008;5:317-320.
19. Janssens ACJW et al. A Critical Appraisal of the Scientific Basis of Commercial Genomic Profiles Used to Assess Health Risks and Personalize Health Interventions. *The American Journal of Human Genetics*. 2008;82:593-599.
20. Janssens ACJ, Van Duijn CM. An epidemiological perspective on the future of direct-to-consumer personal genome testing. *Investigative genetics*. 2010;1:10.
21. Hunter DJ, Khoury MJ, Drazen JM. Letting the Genome out of the Bottle - Will We Get Our Wish? *The New England Journal of Medicine*. 2008;358:105-107.
22. Wade CH, Wilfond BS. Ethical and clinical practice considerations for genetic counselors related to direct-to-consumer marketing of genetic tests. *American Journal Of Medical Genetics Part C Seminars In Medical Genetics*. 2006;142C:284-292discussion 293.
23. Howard HC, Borry P. Personal genome testing: do you know what you are buying? *The American journal of bioethics*. 2009;AJOB 9:11-3.
24. Berg C, Fryer-Edwards K. The Ethical Challenges of Direct-to-Consumer Genetic Testing. *Journal of Business Ethics*. 2008;77:17-31.
25. Howard HC, Borry P. Is there a doctor in the house? The presence of physicians in the direct-to-consumer genetic testing context. *Journal of Community Genetics*. 2011.
26. Mitchell JM. Do financial incentives linked to ownership of specialty hospitals affect physicians' practice patterns? *Medical Care*. 2008;46:732-737.
27. McGuire AL, Diaz CM, Wang T, Hilsenbeck SG. Social networkers' attitudes toward direct-to-consumer personal genome testing. *The American journal of bioethics*. 2009;AJOB 9:3-10.
28. Howard HC, Knoppers BM, Borry P. Blurring lines. The research activities of direct-to-consumer genetic testing companies raise questions about consumers as research subjects. *EMBO reports*. 2010;11:579-82.
29. Borry P, Howard HC, Sénécal K, Avard D. Direct-to-consumer genome scanning services. Also for children? *Nature reviews. Genetics*. 2009;10:8.
30. Borry P, Howard HC, Sénécal K, Avard D. Health-related direct-to-consumer genetic testing: a review of companies' policies with regard to genetic testing in minors. *Familial cancer*. 2010;9:51-9.
31. Howard HC, Avard D, Borry P. Are the kids really all right? *European journal of human genetics: EJHG*. 2011;1-5:.doi:10.1038/ejhg.2011.94.
32. Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Dierickx K. Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG Recommendations. *European journal of human genetics: EJHG*. 2009;17:711-9.
33. Motluk A. Anonymous sperm donor traced on internet. *New Scientist*. 2005;6. <<http://www.newscientist.com/article.ns?id=mg18825244.200>>
34. Borry P, Stultiens L, Nys H, Cassiman JJ, Dierickx K. Presymptomatic and predictive genetic testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Clinical genetics*. 2006;70:374-81.
35. Davis DS. Genetic dilemmas and the child's right to an open future. *The Hastings Center Report*. 1996;27:7-15.
36. Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. A vision for the future of genomics research. *Nature*. 2003;422:835-47.
37. Human Genetics Commission Profiling the newborn: a prospective gene technology? London, 2005.
38. De Bot. Verwerking van persoonsgegevens. Antwerpen, 2011, 403.
39. Kuner C. *European Data Protection Law*. Oxford, 2007, 552.
40. Graux H, Dumortier J. *Privacywetgeving in de praktijk*. Antwerpen, 2009, 439.

41. Charter of Fundamental Rights of the European Union (as amended by the treaty of Lisbon). 2010/C 83/02.
42. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data.
43. Wet van 8 december 1992 tot bescherming van de persoonlijke levenssfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens.
44. Article 29 Working Party 'The Future of Privacy', Joint contribution to the Consultation of the European Commission on the legal framework for the fundamental right to protection of personal data, 1 December 2009, WP 168, http://ec.europa.eu/justice_home/fsj/privacy/index_en.htm, 6-10.
45. Wilson D. Acquisition and disclosure of genetic information under alternative policy regimes: an economic analysis. *Health Economics, Policy and Law*. 2006;1:263-76.
46. Macdonald A, Tapadar P. Multifactorial genetic disorders and adverse selection: epidemiology meets economics. *Journal of Risk and Insurance*. 2010;77:155-82.
47. Hoy M, Witt J. Welfare effects of banning genetic information in the life insurance market: the case of BRCA1/2 genes. *Journal of Risk and Uncertainty*. 2007;74:523-46.
48. Viswanathan K, Lemaire J, Withers K, Armstrong K, Baumritter A, Hershey J, Pauly M, Asch D. Adverse selection in term life insurance purchasing due to the BRCA1/2 genetic test and elastic demand. *Journal of Risk and Insurance*. 2007;74:65-86.
49. Tabarrok A. Genetic testing: an economic and contractarian analysis. *Journal of Health Economics*. 1994;13:75-91.
50. Cutler D, Lleras-Muney A. Understanding differences in health behaviors by education. *Journal of Health Economics*. 2010;29:1-28.
51. Horstman K, de Vries GH, Haveman O. Gezondheidspolitiek in een risicocultuur. *Burgerschap in het tijdperk van de voorspellende geneeskunde*. Den Haag, 1999.
52. Verweij M. Medicalization as a Moral Problem for Preventive Medicine. *Bioethics*. 1999;13:89-113.
53. Raad voor de volksgezondheid en zorg Screening en de rol van de overheid. *Screening (Raad voor de volksgezondheid en zorg)*. Den Haag, 2008.
54. Schwartz LM, Woloshin S, Fowler FJ, Welch HG. Enthusiasm for cancer screening in the United States. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2004;291:71-8.
55. Gezondheidsraad Screening: tussen hoop en hype. *Screening*. Den Haag, 2008.
56. Andermann A, Blancquaert I, Déry V. Genetic screening: a conceptual framework for programmes and policy-making. *Journal of health services research & policy*. 2010;15:90-7.
57. Godard B, ten Kate L, Evers-Kiebooms G, Aymé S. Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. *European journal of human genetics: EJHG*. 2003;11Suppl2:49-87.
58. National Screening Committee Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. *Screening*. 2003.
59. Nuffield Council on Bioethics Genetic screening. *Ethical issues*. *Occupational Medicine* 47. London, 1993.
60. Nuffield Council on Bioethics Genetic Screening: a Supplement to the 1993 Report by the Nuffield Council on Bioethics. *Bioethics*. London, 2006.
61. PHG Foundation, Next steps in the sequence: the implications of whole genome sequencing for health in the UK, Cambridge, 2011.