

Genom

I dette nummer af Ugeskrift for Læger er der fokus på genomet. Afslutningen af Det Humane Genomprojekt i 2003, hvor basesekvensen af menneskets genom blev fastlagt, markerer samtidig starten på den genomiske æra. Dette, sammen med en teknologisk udvikling i metoderne til DNA-sekventering, har været medvirkende til at forcere en udvikling, der nu gør det muligt at sekventere hele genomet, eller den proteinkodende del af genomet (exomet), i løbet af ganske kort tid, og til en overkommelig pris. Vi kender i dag den genetiske baggrund for ca. 4.000 sygdomme, som det er muligt at undersøge for, og for den enkelte patient/familie har det meget stor betydning at få sat et navn på sygdommen. Med de nye analysemetoder er der også åbnet mulighed for individualiseret og mere målrettet behandling, så bivirkninger kan mindskes.

Implementering af de nye sekventeringsteknologier giver samtidig etiske såvel som juridiske og samfundsmæssige udfordringer. Der påvises sekvensvarianter, hvis betydning vi ikke kender på nuværende tidspunkt, og der er tilfældige eller utilsigtede fund af varianter i gener, der ikke relaterer sig til de symptomer, der indicerede undersøgelsen [1]. Dette har ikke mindst stor betydning ved undersøgelse af børn, der ikke selv kan vælge undersøgelse til eller fra. Mange genetisk betingede sygdomme viser sig netop hos børn. Der er risiko for utilsigtet afsløring af varianter i gener for f.eks. sent debuterende sygdomme som Alzheimers sygdom og frontotemporal demens, som der foreløbig ikke er nogen kausal behandling for. Påvisning af sygdomsdisponerende sekvensvarianter i gener for arvelige hjerte- og kræftsygdomme gør det muligt at tilbyde forebyggende kontrol og behandling, men det kan samtidig få juridiske implikationer for patienten og de nærmeste slægtninge ved f.eks. tegning af forsikring eller pension. Det er derfor yderst vigtigt at der, som foreslået af Det Etske Råd, tilbydes kvalificeret information om fordele og ulemper ved de nye sekventeringsteknologier i form af genetisk rådgivning både før og efter iværksættelse af genom- og exomanalyser [2]. I Danmark har vi ikke taget stilling til, om vi, som foreslået af American College of Medical Genetics and Genomics, ved genom- og exomsekventering skal forpligte os til altid at analysere, fortolke og afrapportere varianter i 57

gener (24 sygdomme), for hvilke der findes behandling eller forebyggelse [3].

En anden anvendelse af sekventeringsteknologierne er f.eks. til undersøgelse af cellefrit DNA i blod. Ved undersøgelse af frit føtalt DNA i maternelt plasma (noninvasiv prænatal testning (NIPT)) er det muligt hos gravide i første trimester at detektere trisomi 21, 18 og 13 hos fosteret med en meget høj detektionsrate (> 99%), samtidig med at falsk positiv-raten er meget lav (< 1%) [4]. En arbejdsgruppe nedsat af Sundhedsstyrelsen har i foråret 2014 foreslået, at NIPT inkluderes i det eksisterende tilbud om risikovurdering i første trimester til gravide med øget risiko for foster med trisomi 21, og som et alternativ til de gravide, der ikke ønsker en invasiv undersøgelse (placentabiopsi eller amniocentese). Analyserne udbydes allerede kommercielt på internettet, og efterspørges af de gravide.

Vores nuværende viden om genomet begrænser sig til den proteinkodende del af genomet, der kun udgør ca. 1%, mens vores viden om genregulation og gen-miljø-interaktioner foreløbig er begrænset. Vi må forvente, at udviklingen går i retning af en større videnskabelig erkendelse af, at genetiske faktorer er involveret i flere og flere sygdomme. Genomisk diagnostik bliver en integreret del af fremtidens sundhedsvæsen med implikationer ikke alene for diagnostik, men også for sygdomsforebyggelse, kontrol og behandling.

Den genomiske æra er således kun lige begyndt.

LITTERATUR

1. Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med* 2014; 370: 2818-2825.
2. Det Etske Råd. Genom-undersøgelser – etiske dilemmaer i diagnostik, i forskning og direkte til forbrugeren. København: Det Etske Råd, 2012.
3. Green RC, Berg JS, Grody WW et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15:565-74.
4. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014;370:799-808.

LEDER

Jens Michael Hertz

Ugeskr Læger

2014;176:V66843

KORRESPONDANCE:

Jens Michael Hertz,
Klinisk Genetisk Afdeling,
Odense Universitetshospital,
Sdr. Boulevard 29,
5000 Odense C. E-mail:
jens.michael.hertz@rsyd.dk

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