

# Next-generation sequencing: heeft de volgende generatie nog recht op een open toekomst?

M.C. de Vries, A.L. Bredenoord

## Samenvatting

Door de dalende kosten en de steeds snellere technologie komen we in een tijdperk waarin *next-generation sequencing* (NGS) onderdeel zal worden van routine genetische diagnostiek. Met name *whole-genome* en *whole-exome sequencing* zijn zeer krachtige diagnostische technieken, maar ze leiden tegelijkertijd tot een ongekeerde hoeveelheid genetische (risico-)informatie over een individu. In dit artikel wordt een van de meest prangende ethische vragen behandeld die voortkomt uit die overdaad aan informatie: op welke wijze kan een terugkoppelbeleid van genetische bevindingen op een verantwoorde manier worden vormgegeven? Deze vraag is met name relevant bij kinderen, voor wie tot nu toe een zeer restrictief terugkoppelbeleid werd gehanteerd.

## Inleiding

Door de dalende kosten en de steeds snellere technologie komen we in een tijdperk waarin *next-generation sequencing* (NGS) onderdeel zal worden van routine genetische diagnostiek. Door middel van *whole-genome* en *whole-exome sequencing* (WGS/WES) kan ons hele genoom worden afgelezen, inclusief zeldzame mutaties en genen die een rol spelen in de expressie van veelvoorkomende ziekten. Tot dusverre wordt dergelijk genombreed onderzoek met name in het kader van wetenschappelijk onderzoek ingezet, maar diagnostische toepassingen vinden steeds breder plaats.<sup>1-3</sup> Genombreed onderzoek leidt tot een ongekeerde hoeveelheid genetische informatie over een individu, ongekeerd in zowel betekenis als kwantiteit.<sup>4</sup> Deze informatie kan nuttig zijn voor diagnostiek, behandeling of preventie, bijvoorbeeld bij diagnostiek van ziekten waarvan de genetische achtergrond nog niet bekend is. Genombreed onderzoek impliceert echter ook dat er veel meer genetische informatie aan het licht komt dan waarnaar aanvankelijk werd gezocht.<sup>5</sup> Een groot deel van deze informatie zal gaan over kansen en risico's, niet over zekerheden. Er kunnen gezochte genetische va-

rianten gevonden worden, maar ook ongevraagde bijproducten ('bijvangst'). Voorts kunnen genetische varianten gevonden worden waarvan de betekenis bekend is, maar ook varianten waarvan niet bekend is of, en zo ja voor welke aandoening ze coderen.<sup>6</sup> Welke informatie genombreed onderzoek precies oplevert, wat de betekenis hiervan is, of de informatie mogelijk klinisch relevant is: dit alles kan van tevoren niet worden voorspeld. Dit leidt tot een scala van ethische vragen: Kunnen mensen nog gericht en voldoende geïnformeerd worden als er zoveel factoren in het spel zijn? En als het genoom eenmaal in kaart is gebracht, welke genetische informatie moet dan worden teruggekoppeld, en hoe en door wie? Moet het persoonlijk genoom van mensen bewaard worden, en zo ja, waar en door wie?

Ook in de kindergeneeskunde lijkt NGS onderdeel te gaan worden van routinematig genetische diagnostiek. Enerzijds kan NGS ouders een jarenlange zoektocht naar het onverklaarde fenotype van hun kind besparen en zo sneller tot passende zorg voor het kind leiden. Anderzijds levert NGS ook hier informatie op die niet oorspronkelijk werd gezocht, wat in de kindergeneeskunde nog gevoeliger ligt dan bij volwassenen, aangezien kinderen meestal geen stem hebben in de beslissing om tot NGS over te gaan, maar wel in de toekomst moeten leven met de kennis die dit heeft opgeleverd.<sup>3</sup>

In dit artikel wordt een van de meest prangende ethische vragen besproken: Welke informatie zou moeten worden teruggekoppeld aan (ouders van) kinderen en op welke wijze kan een terugkoppelbeleid van genetische bevindingen op een verantwoorde manier worden vormgegeven?

## Een schets van het ethisch landschap

Waar het traditionele (mendeliaanse) genetisch onderzoek zich richtte op de identificatie van

zeldzame monogenetische mutaties met een hoge predictieve waarde, richt genomics-onderzoek zich op de identificatie van kandidaat-genen en risicofactoren voor veelvoorkomende complexe ziekten zoals kanker, diabetes en hart- en vaatziekten. In de kindergeneeskunde richt het NGS-onderzoek zich op ziekten als mentale retardatie, groeistoornissen en congenitale hartafwijkingen. Zoals gezegd, zal dit niet alleen klinisch relevante en bruikbare informatie genereren, maar ook ruis en lastig te interpreteren informatie.

Tot nu toe was internationaal het standpunt dat kinderen alleen getest moeten worden op vroeg in het leven optredende ('early-onset') ziektebeelden waarvoor een behandeling of preventieve maatregelen bestaan. Alle andere tests worden pas verricht als het kind zelf in staat is om de aard en de gevolgen van de resulterende genetische informatie te begrijpen en zelf kan beslissen over wel of niet testen.<sup>7</sup> Twee belangrijke ethische concepten liggen ten grondslag aan deze consensus. Aan de ene kant 'het belang van het kind'. Dit concept is een centrale notie in alle zorg voor kinderen.<sup>8</sup> In de context van genetisch testen spoort het de arts aan om te testen op klinisch relevante en behandelbare aandoeningen.

Aan de andere kant het principe van een 'recht op een open toekomst' ('right to an open future').<sup>9</sup> Dit principe werd in 1980 voor het eerst beschreven door de politiek filosoof Joel Feinberg. Feinberg stelt dat kinderen een unieke klasse van rechten bezitten, namelijk rechten die ze nu nog niet kunnen uitoefenen, maar wel wanneer ze volwassen zijn ('rights-in-trust') – tenminste de kinderen van wie het redelijkerwijs te verwachten is dat ze zich tot wilsbekwame volwassenen zullen ontwikkelen. Ouders zouden zo weinig mogelijk beslissingen moeten nemen die de toekomstige mogelijkheden van hun kinderen beperken, maar in plaats daarvan ruimte laten voor het kind om, zodra het volwassen is, persoonlijke levenskeuzes te maken. Dit recht is dus een manier om de toekomstige autonomie van het kind te beschermen. In de genetica betekent het openhouden van toekomstige keuzes dat er niet getest zou moeten worden op later in het leven optredende ('adult-onset') ziekten en dragerschap, totdat het kind daar zelf over kan beslissen.

Dit ethische kader is relatief makkelijk te volgen wanneer het mendeliaans genetisch onderzoek betreft. Maar is het ook houdbaar in een tijdperk

waarin het onderzoeksterrein het gehele genoom is?

Er komen steeds meer voorbeelden van NGS-studies die ouders de optie bieden om van hun kind de aanleg voor 'adult-onset' ziekten en dragerschap te weten te komen.<sup>10-12</sup>

In reactie op deze studies hebben auteurs ook de positie ingenomen dat ouders de vrijheid moeten hebben om te beslissen of ze deze informatie willen hebben.<sup>11</sup> Het argument dat wordt gebruikt is enerzijds dat ouders altijd al de bevoegdheid krijgen om beslissingen te nemen in het kader van de gezondheid van hun kind. Anderzijds wordt gesteld dat een restrictieve benadering niet realistisch is in de nabije toekomst, wanneer het waarschijnlijk goedkoper zal zijn om het hele genoom te bekijken in plaats van om individuele genen te sequencen.<sup>12</sup> Het overnemen van dit 'oudergerichte' standpunt zal leiden tot een totaal verschillende benadering van NGS dan het kindgerichte 'recht op een open toekomst'-standpunt.

### Genetisch terugkoppelbeleid

Het is duidelijk dat de reikwijdte en betekenis van genetische risico-informatie die gegeneerd wordt door NGS aanzienlijk zijn veranderd, maar het is niet meteen duidelijk waarom het 'recht op een open toekomst'-principe daarmee zou moeten worden afgeschaft. Een van de belangrijkste ethische vragen is derhalve hoe in het NGS-tijdperk een verantwoord terugkoppelbeleid eruit moet zien, rekening houdend met de twee leidende principes: het belang van het kind en zijn recht op een open toekomst.

Bij volwassenen is er al uitgebreid nagedacht over terugkoppelen van genetische informatie. Een van de onderzochte opties is om de resultaten van genoombreed onderzoek getrapd terug te koppelen in een soort keuzemenu van pakketten.<sup>6,13</sup> Het aanbieden van pakketten is een variant van 'generic consent', bedoeld om enerzijds de autonomie van mensen zowel te respecteren als te bevorderen, en anderzijds te voorkomen dat ze geen beslissingen kunnen nemen omdat ze kopje-onder gaan in de hoeveelheid van complexe informatie.<sup>6</sup> Bredenoord e.a. beschrijven een aantal pakketten: het standaardpakket bevat levensreddende informatie en gegevens van direct klinisch nut die een significant gezondheidsprobleem omvatten.<sup>6,14</sup> Het zal hier vaak gaan om hoog-penetrante mutaties die coderen voor levensbedreigende aandoeningen, waarvoor preventieve of therapeutische maatregelen

beschikbaar zijn. De resultaten moeten analytisch en klinisch valide zijn, hetgeen betekent dat de mutatie in kwestie ook daadwerkelijk geïdentificeerd wordt en het genotype voldoende voorspellend is voor het fenotype.<sup>15</sup> Een voorbeeld is de APC-mutatie die codeert voor familiale adenomateuze polyposis (FAP): 95% van de mensen met mutaties in dit gen ontwikkelt darmkanker, waaraan ze zullen overlijden indien ze niet gescreend en behandeld worden.

Aanvullende pakketten bevatten informatie van potentieel of bescheiden klinisch nut (bijvoorbeeld varianten die geassocieerd zijn met een verhoogd ziekterisico, zoals het krijgen van een beroerte, diabetes of kanker), informatie die van reproductieve betekenis voor mensen kan zijn (bijvoorbeeld dragerschap van dominante mutaties, zoals een borstkankergen als BRCA1/2, of autosomaal recessieve mutaties, zoals cystische fibrose) en informatie die van persoonlijk of 'recreationeel' nut kan zijn (bijvoorbeeld afstamming).

Eenzelfde benadering van getrapte terugkoppelen zou ook in de pediatrie setting toegepast kunnen worden.<sup>16,17</sup> Zolang het kind niet zelf kan meebeslissen over het verkrijgen van informatie zou alleen het standaardpakket aan ouders teruggekoppeld moeten worden. Daarnaast zou ook de informatie die van reproductieve betekenis is, gemeld kunnen worden, indien dit van belang is voor gezinsplanning. Dit speelt bijvoorbeeld niet wanneer het gezin al compleet is. Tijdens de toestemmingsprocedure, moeten de standpunten van de adolescent expliciet worden bevraagd en deze dienen ook

zodanig gewicht te krijgen, als past bij zijn of haar leeftijd en ontwikkeling ('assent').<sup>18</sup> De aanvullende pakketten worden pas aangeboden of inzichtelijk gemaakt als het kind daar zelf volledig over kan beslissen. In de praktijk lijkt het het meest eenduidig om daarbij minimaal de wettelijke leeftijdsgrens van 16 jaar aan te houden. Op dat moment mag het kind juridisch zelfstandig beslissen over medische (be)handelingen. In tabel 1 worden aanbevelingen gedaan voor een verantwoord terugkoppelbeleid. Deze aanbevelingen zijn onder andere ontleend aan het P<sup>3</sup>G International Paediatrics Platform.<sup>17</sup>

Natuurlijk zijn dit slechts schetsen van een mogelijk NGS-terugkoppelbeleid in de kindergeneeskunde. Er is dringend een verdere interdisciplinaire discussie nodig over dit thema. Vragen die nog beantwoord moeten worden, zijn onder andere: Wat te doen als men een genetische variant vindt die relevant is voor de gezondheid van de ouders? En als we alleen direct relevante informatie vrijgeven, moeten we dan de overige gegevens opslaan (bijvoorbeeld in een biobank) zodat het kind later alsnog de mogelijkheid heeft om de gegevens te verkrijgen? Of moeten we aanbieden het kind als volwassene nogmaals te testen? En hoe zou dit moeten worden georganiseerd, vooral ook als er in de toekomst mogelijk op nieuwe varianten getest kan gaan worden? Is er een morele verplichting om de gegevens te herinterpreteren? Zouden biobanken deze gegevens voor wetenschappelijk onderzoek mogen gebruiken? Er zijn ook empirische studies nodig om het voorgestelde terugkoppelbeleid te evalueren en om de voorkeuren en ervaringen van ouders en kinderen te onderzoeken.

**Tabel 1:** Aanbevelingen voor het terugkoppelen van NGS-resultaten<sup>16,17</sup>

- 1 De kwestie van de mogelijke terugkoppeling (of niet) van NGS-resultaten moet in de loop van het proces van informed consent worden besproken.
- 2 Tijdens de toestemmingsprocedure moeten de standpunten van de adolescent expliciet worden bevraagd en deze dienen ook zodanig gewicht te krijgen, als past bij zijn of haar leeftijd en ontwikkeling (assent).
- 3 NGS-resultaten die wetenschappelijk valide en klinisch bruikbaar zijn en ziektebeelden aantonen die te voorkomen zijn of te behandelen in de kindertijd, moeten worden teruggekoppeld.
- 4 Mutaties die predisponeren voor een late-onset ziektebeeld moeten niet worden teruggekoppeld, ook niet als deze per ongeluk worden ontdekt. Hierdoor kan het kind op het moment dat het volwassen is zelf beslissen over wel of niet ontvangen van de resultaten.

### Afsluitend: de rol van de kinderarts

Het moge duidelijk zijn dat de gezondheidszorg zich zal moeten voorbereiden op de opkomst van genoombreed onderzoek. In dit artikel is met name stilgestaan bij de vraag welke genetische informatie moet worden teruggekoppeld naar (ouders van) kinderen. Concluderend: hoewel de reikwijdte en betekenis van genetische risico-informatie gegenereerd door NGS aanzienlijk zijn veranderd, zijn de leidende ethische principes dat niet: 'A difference in degree does not always constitute a difference in kind.'<sup>16</sup>

Naarmate genoombreed onderzoek zijn opmars in de kliniek zal maken, zal de kinderarts in toenemende mate geconfronteerd worden met vragen omtrent erfelijkheid. Nu is het de klinisch geneticus die erfelijkheidsvragen met (ouders

van) patiënten doorneemt, in de toekomst kan en moet ook de kinderarts een rol gaan spelen in het doornemen van het persoonlijk genoom van zijn patiënten en het samen met de klinisch geneticus counsellen van ouders. Het is onredelijk om van een kinderarts het kennisniveau van een klinisch geneticus te eisen – voor gespecialiseerde vragen kan doorverwezen blijven worden – maar voldoende kennis van de genetica is een noodzaak. Omdat NGS gepaard zal gaan met de interpretatie van grote hoeveelheden complexe gegevens zal interdisciplinair overleg een manier kunnen zijn om NGS op een verantwoorde wijze in de kliniek te introduceren.

#### Auteurs

Mw. dr. M.C. de Vries, fellow kinderendocrinologie en medisch ethicus, LUMC, Willem-Alexander Kinderziekenhuis, Leiden. Mw. dr. A.L. Bredenoord, assistent professor medische ethiek, UMCU, Divisie Julius Centrum, afdeling Medical Humanities, Utrecht.

Correspondentieadres: Dr. M.C. de Vries, LUMC, Willem-Alexander Kinderziekenhuis, stafsecretariaat J6-S, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, m.c.de\_vries@lumc.nl.

#### Literatuur

- 1 Ligt J de, Willemsen MH, Bon BWM van, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med.* 2012; 367:1921-9.
- 2 Mefford HC. Diagnostic exome sequencing – are we there yet? *N Engl J Med.* 2012;367:1951-3.
- 3 Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, et al. Clinical evaluation incorporating a personal genome. *Lancet.* 2010;375:1525-35.
- 4 Kaye J, Boddington P, Vries J de, et al. Ethical implications of the use of whole genome methods in medical research. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:398-403.
- 5 Gezondheidsraad. Het ‘duizend dollar genoom’: een ethische verkenning. Signalering ethiek en gezondheid 2010/2. Den Haag: Centrum voor Ethiek en Gezondheid, 2010.
- 6 Bredenoord AL, Onland-Moret NC, Delden JJM van. Feedback of individual genetic results to research participants: in favor of a qualified disclosure policy. *Hum Mutat.* 2011;32:1-7.
- 7 American Society of Human Genetics and American College of Medical Genetics. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet.* 1995;57:1233-41.
- 8 Verenigde Naties. Verdrag inzake de rechten van het kind, artikel 3. New York: VN, 1989.
- 9 Feinberg J. The child’s right to an open future. In: Feinberg J. Freedom & fulfillment. Philosophical essays. Princeton: Princeton University Press, 1992. p. 76-97.
- 10 Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med.* 2011;13:255-62.
- 11 Mayer AN, Dimmock DP, Arca MJ, et al. A timely arrival for genomic medicine. *Genet Med.* 2011;3: 195-6.
- 12 Wilfond B, Ross LF. From genetics to genomics: ethics, policy, and parental decision-making. *J Pediatr Psychol.* 2009;34:639-47.
- 13 Rothstein MA. Tiered disclosure options promote the autonomy and well-being of research subjects. *Am J Bioeth.* 2006;6:20-1.
- 14 Bredenoord AL. Ethiek van het persoonlijk genoom. *Huisarts Wet.* 2012 (speciale serie Bijblijven: genetica).
- 15 Knoppers BM, Laberge C. Return of ‘accurate’ and ‘actionable’ results: yes! *Am J Bioeth.* 2009;9:107-9.
- 16 Bredenoord AL, Vries MC de, Delden JJM van. Next generation sequencing: does the next generation still have a right to an open future? *Nat Rev Genet.* 2013;14:306.
- 17 Knoppers BM, Avard D, Sénécal K, et al. Return of whole-genome sequencing results in paediatric research: a statement of the P<sup>3</sup>G international paediatrics platform. *Eur J Hum Genet.* 2014;22:3-5.
- 18 Giesbertz NAA, Bredenoord AL, Delden JJM van. Clarifying assent in pediatric research. *Eur J Hum Genet.* 2013 Jun 12. [Epub ahead of print]

#### Summary

Next-generation sequencing (NGS) is expected to lead to a new era in paediatric research and diagnosis. Whole-exome and whole-genome sequencing are powerful diagnostic tools but also bring with them a deluge of genetic information, including genetic data that are solicited and unsolicited, validated and non-validated, highly and poorly predictive and more or less probabilistic. One of the most urgent ethical challenges is therefore whether to disclose such genetic risk information to parents of children undergoing NGS. This question is particularly relevant for conditions that do not have immediate consequences for the health of the child, since up till now a very restrictive disclosure policy was used for these conditions.