

Takkeforelæsning i forbindelse med overrækkelse af videnskabsetisk hæderspris d 18. september 2014

Intro

Det er en stor glæde og ære at modtage den videnskabsetiske hæderspris på vegne af Kennedy centret. Det ser jeg som en anerkendelse af Kennedy Centrets helhedsorienterede tilgang til forskning og patientrådgivning. Samt en anerkendelse af Kennedy Centrets bestræbelser på at tage højde for de nye etiske implikationer af vor tids genomforskning.

Tæt integration af forskning med diagnostik, behandling og rådgivning, har været et særkende for Kennedy Centrets opgavevaretagelse lige siden starten i 1967, hvor det hed John F Kennedy instituttet.

(Dias1)

Den teknologiske udvikling inden for genforskningen med mulighed for omfattende undersøgelser af hele genomet har ført til nye etiske udfordringer, og stiller nye krav til kommunikationen med de patienter der indgår i forskningsprojekter, og dermed til forskerne. Det har vi på KC været særdeles opmærksomme på, og har haft drøftelser om dette, som har ført til fælles udformning af videnskabsetisk regelsæt. DNVK kender vores forskningsprojekter for indtil efteråret 2013 har alle projekter med omfattende kortlægning af genomet skullet forelægges DNVK. I 2013 har vi været i dialog med komiteen om ikke mindre end 6 projekter, der indebærer omfattende hel-genom kortlægning.

Det er på sin plads at fremhæve nogle navne her. En drivende kraft og ildsjæl i KCs genomforskning er forskningsprofessor og forskningsleder, Zeynep Tümer. Seniorforskerne Karen Grønskov og Lisbeth Birk Møller samt læge Mette Bertelsen har været vigtige drivkræfter og tovholdere for protokoludformninger og projektplanlægning. Læge Laura Roos og post doc Cathrine Jespersgaard har ligeledes bidraget væsentligt til opstilling af modeller for tilbagerapportering af forskningsresultater fra genomforskning, og gennemtænkt argumentation for gennemførelse af svære projekter på følsomme områder, fx med DNA prøver fra inhabile eller afdøde.

Men alle Kennedy centrets medarbejdere har grund til at glæde sig over prisen, for alle har del i æren, både de stjerner, der figurerer på publikationernes forfatterlister, og de, der bidrager til at tingene fungerer i hverdagen, hvad enten de er ledere eller menige medarbejdere. Som mangeårig leder af KC indtil 2013 glæder jeg mig i særdeleshed, og den nye Klinikledelse har også udtrykt stor glæde, og er repræsenteret her i dag.

Genetik, humangenetik og medicinsk genetik og etik: Begyndelsen og de unge år.

Jeg vil starte med tage jer med i et ganske kort historisk tilbageblik over genetik og etik for at vise den enorme udvikling der er sket på godt hundrede år.

(Dias 2.

Genetik er en ung videnskab med rødder tilbage i midten af 1800 tallet. Den østrigske Munk Gregor Mendels krydsningsforsøg med ærteplanter førte til det, vi kender som de fundamentale arvelove, som gælder for planter, dyr og mennesker, men Mendel vidste intet om det fysiske grundlag for de arvelige egenskaber. Genetikken begynder først at tage fart i det 20 århundrede, og senere tider vil i et historisk tilbageblik nok se det 20 århundrede som genetikens århundrede.

(Dias 3)

Begreberne gen, genotype og fænotype, blev skabt af en dansk genetiker, den navnkundige Wilhelm Johannsen, W. Johannsen kaldet, professor i plantefysiologi omkring år 1900. Hans lærebog "arvelighedslærens elementer" og den tyske oversættelse fra 1909 er et skelsættende værk.

Vi ved i dag at de fleste sygdomme har et genetisk bidrag, når lige frases dem, der skyldes ulykker og forgiftning, men det er kun en lille del af dem, de såkaldt monogene sygdomme, der arves stricte efter de klassiske mendelske love. De almindelige sygdomme som hjertekarsygdomme, diabetes, kræft, demens og psykiatriske sygdomme, er for det meste komplekse og multifaktorielle, med samspil af ofte mange bidrag fra mange gener sammen med miljøfaktorer. Det er vi først ved at begynde at forstå med nutidens genomforskning. Fremtidens genetiske forskning vil i høj grad skulle dissekere krydsfeltet mellem arv og miljø.

Den humane genetik tog sin spæde begyndelse med studiet af medfødte stofskiftesygdomme i begyndelsen af 1900tallet. Begrebet medicinsk genetik forekommer første gang i en lærebog fra 1931, men det var faktisk en lang proces der førte genetikens grundlæggende videnskabelige principper ind i medicinen. Og i ganske mange år var der en tæt forbindelse mellem den eugeniske bevægelse og dele af humangenetikken.

(Dias 4)

Den eugeniske bevægelse indebar at man skulle fremme at personer med gode gener fik børn, og forhindre at personer med mindre gode gener forplantede sig. Den eugeniske tankegang var for så vidt udbredt og respekteret både i Europa og USA i 1920erne og 30erne, men den hvilede på et uvidenskabeligt grundlag, ikke mindst i definitionen af hvem der var egnede, og hvem der ikke var egnede til at få børn.

Som vi alle ved førte det i nazitiden til uhyrligheder, som gjorde ordet eugenik særdeles negativt ladet, og som efterkrigstidens genetikere tog skarpt afstand fra.

Det har sikkert også været medvirkende til at princippet om non-direktiv genetisk rådgivning blev knæsat meget tidligt herefter, altså neutral, værdifri rådgivning af familier med arvelige sygdomme og understregning af retten til selvbestemmelse, hvilket var noget relativt nyt, da de fleste andre medicinske områder dengang var autoritativt og paternalistisk orienteret.

Danmark var tidligt ude med grundlæggelse af arvebiologisk institut med professor Tage Kemp allerede i 1938. Meget sigende var instituttets første navn: Institut for human arvebiologi og eugenik-, så også her ser vi en slagskygge fra eugenikken, siden blev bare til Arvebiologisk Institut. Tage Kemp var en pioner, der som en af de første i verden oprettede et register over arvelige sygdomme, og samtidig en genetisk rådgivningsvirksomhed i mere moderne forstand. Han tog klart afstand fra nazisternes racehygiejne.

(Dias 5)

Den videnskabelige udvikling tog fart. DNA's dobbelthelix struktur blev opklaret med Watson og Crick 1953, og den genetiske kode få år efter. Kromosomanalyser af mennesker blev mulige fra slutningen af 1950'erne. Fra midten af 1960'erne var der teknologier til undersøgelse af kromosomer i fostervandsprøver, og programmer for biokemisk screening af nyfødte for arvelige stofskiftesygdomme tog form. Herved blev grundlaget for et egentligt medicinsk speciale, medicinsk genetik skabt. Men det tog en hel del år i de fleste lande før medicinsk genetik/klinisk genetik blev anerkendt som selvstændigt medicinsk speciale. Danmark måtte vente helt til 1996, før vi fik specialet klinisk genetik. Først i 2011 er medicinsk/klinisk genetik blevet anerkendt i EU som selvstændigt speciale.

Genetisk rådgivning ved arvelige sygdomme er en vigtig praktisk anvendelse af den humangenetiske videnskab, og dette er og bliver en kerneydelse i medicinsk/klinisk genetik.

(Dias 6)

Også i dag er princippet om non-direktiv genetisk rådgivning en hjørnesteen, og respekten for patienters autonomi helt grundlæggende, men det anerkendes også at patienter og familier behøver støtte og hjælp til at træffe svære beslutninger om fx fosterdiagnostik og gentestning, hvilket også afspejles i en ny definition på genetisk rådgivning fra 2006 fra National Society of Genetic Counsellors.

: Genetisk rådgivning skal hjælpe personer til at forstå og håndtere de medicinske, psykologiske og familiemæssige implikationer af det genetiske bidrag til sygdom. Fra 30'ernes arvehygiejne er der således en udvikling som respekterer familiernes selvbestemmelse, men samtidig har en bredere forståelse af patienternes og familiernes behov.

Dias 7

Det humane genomprojekt, HGP. 1990-2003

I 70'erne kom der nye molekylærgenetiske metoder til at studere generne enkeltvis, og man begyndte i 1980'erne at identificere generne for de kendte arvelige sygdomme, fx Huntingtons sygdom og cystisk fibrose. Kennedy Centret har også bidraget til identifikation af flere sygdomsgener.

Det humane genomprojekt er efter månelandingen udnævnt til et af menneskehedens største satsninger. Planlægningen startede i 1980'erne i USA, og i 1990 begyndte det internationale genomprojekt, som fandt sin afslutning i 2003 med offentliggørelse af kortlægning og sekventeringen, dvs bestemmelse af rækkefølgen af alle 3 milliarder DNA basepar, som udgør menneskets arvmasse, genomet. Det blev samtidig klarlagt at antallet af gener, dvs de proteinkodende dele af genomet, kun er ca 20-25 000. Desuden findes et stort antal varianter, såkaldte SNPs, single nucleotide polymorphisms, hvoraf nogle er almindeligt forekommende, andre særdeles sjældne. Disse varianter er med til at bestemme vores individuelle forskellighed.

Allerede tidligt i det humane genomprojekt var man opmærksom på såkaldte ELSI effekter, ethical, legal, social issues, og der har sideløbende været diskussioner og forskning omkring fx de psykologiske virkninger af præsymptomatisk gentestning, fortrolighed af genetiske data, karakteren af det informerede samtykke, risiko for stigmatisering og diskriminering, samt de særlige forhold vedr gentest af børn. Det har ført til en række guidelines på området. I Danmark har vi en lovgivning som forbyder forsikringselskaber at spørge

om resultater af genetiske test. For ganske nyligt er danske guidelines vedrørende gentest af børn og præsymptomatisk test af neurodegenerative sygdomme sendt i høring af DSMG, dansk selskab for medicinsk genetik.

#### Dias 8

Det tog altså 13 år og kostede milliarder af dollars at fremstille denne første version af det humane genom, som er et reference-genom man nu kan sammenligne med. Som spin-off af genomforskningen fik man fra ca 2005 nye teknologier og tekniske platforme som gør det muligt at sekventere et menneskes arvemasse på få dage, og til en overkommelig pris. Disse teknologier kaldes med fællesbetegnelse NGS, next generation sequencing, og har revolutioneret DNA diagnostik og sygdomsdiagnostik. Et nyt ord er dukket op, genomisk medicin, og genomundersøgelser i form af såkaldt exomsekventering er dukket op som et klinisk diagnostisk værktøj. Exomet er genernes proteinkodende sekvens, og udgør omkring 1 procent af arvemassen.

#### Dias 9

Helgenom undersøgelser, hvad enten de foregår som led i forskning eller som led i en diagnostisk undersøgelse, adskiller sig fra andre genetiske test ved at man kan få information om meget mere end man primært eftersøger. Her kommer de såkaldte utilsigtede eller uventede eller tilfældighedsfund ind. Det kan være at der påvises en mutation i et cancer gen, fx et af BRCA generne som disponerer til brystkræft.

#### Dias 10

Tilfældighedsfund er ikke noget nyt i genetisk diagnostik. Genetikere har ved anlægsbærer undersøgelser for en arvelig sygdom set at dna mønstret ikke passer med den opgivne far, false paternity. Det er nu ikke så hyppigt som journalister ind i mellem vil have os til at tro. Det er ligeledes velkendt at man kan opdage et ekstra x eller y kromosom hos en dreng, der får lavet en kromosomanalyse af anden årsag . Og fra de almindelige dna analyser er vi blevet fortrolige med muligheden af at finde sekvensvarianter med ukendt betydning, dvs man kan ikke afgøre om de er sygdomsfremkaldende eller måske harmløse varianter. Alle disse situationer kræver omtanke i håndteringen og hensyntagen til familien.

Det nye er, at man ved helgenomundersøgelser må være forberedt på at tilfældighedsfund optræder meget hyppigere.

#### Dias 11

Der har rejst sig mange nye etiske spørgsmål i kølvandet på genomforskningen - både omkring tilbagerapportering af tilfældighedsfund og omkring det informerede samtykke, og også spørgsmål om fortrolighed, opbevaring af data og anvendelse af biobanker kræver en etisk diskussion og håndtering.

#### Dias 12

Hvilke slags tilfældighedsfund kan forekomme? Det kan være mutationer i højrisiko gener fx for kræft, eller varianter der giver en vis disposition for almindelige sygdomme, eller anlægsbæretilstand for arvelige sygdomme, som betyder risiko for at ens børn kan blive syge. Hvordan skal man håndtere disse nye situationer? Hvad skal rapporteres tilbage? Er der overhovedet noget der skal rapporteres, og hvad med patientens autonomi?

Der har internationalt været meget store diskussioner om dette. Kennedy Centrets forskere har naturligvis lyttet med. Vi har bl.a. set på hvordan vores samarbejdspartner fra Nijmegen universitetshospital i Holland har tacklet dette. Deres genetiske afdeling har været pioner i exomsekventering i klinisk regi, og har aktuelt udført omkring 1000 exomsekventeringer.

Dias 13

Dias 14

Her ses deres consent form- samtykke formular og uddrag heraf. Samtykke formularen til exomsekventering indeholder en passus om at der (sjældent) kan forekomme tilfældighedsfund, og at de, såfremt de er af væsentlig sundhedsmæssig betydning, vil blive rapporteret tilbage, efter vurdering af et ekspertpanel.

Dias 15

Kennedy Centrets strategi er, at patienten informeres på forhånd om at disse fund kan forekomme, og man kan frabede sig information herom, som vidtgående vil blive respekteret. Men at lægeløftet gør, at vi som læger i visse situationer er moralsk forpligtet til at tilbagerapportere, uanset ønsket om ikke-viden. Det drejer sig om situationer hvor der er tale om livstruende sygdomme, der kan forebygges eller behandles. Det må samtidig understreges at deltagere i forskningsprojekter når som helst kan vælge at trække sig ud af projektet.

Dias 16

Her ses flowdiagram, der illustrerer informationsprocessen. Bemærk at kun sikkert sygdomsfremkaldende genfund med klinisk betydning vil blive tilbagerapporteret. Alle fund vurderes af ekspertpanel mhp om det har klinisk relevans. Ekspertpanelet har både klinisk genetikere, fagspecialister og molekylærbiologer.

Dias 17

De etiske diskussioner fik en "lynmodning", da det amerikanske videnskabelige selskab, ACMG, American College of Medical Genetics, i 2013 kom med nogle opsigtsvækkende anbefalinger vedrørende exomsekventering, som var både modige og nok også lidt præmature.

En arbejdsgruppe i ACMG er efter nøje granskning kommet frem til at laboratorier, der udfører exomsekventering, er forpligtet til at tilbagerapportere sygdomsfremkaldende mutationer i 56 definerede gener, der omfatter 24 genetiske sygdomme. Fælles for disse er: det er alvorlige eller livstruende sygdomme, hvor forebyggelse eller behandling er mulig. Det drejer sig om nogle arvelige kræftsygdomme, visse hjerterytmeforstyrrelser og andre arvelige hjertesygdomme og visse andre, som malign hypertermi. Disse fund skal rapporteres til den rekvirerende læge, som derefter tager det op med patienten. Der blev

lagt op til, at patienten IKKE kan frabede sig at laboratorierne rapporterer. Også fund hos børn skal tilbagerapporteres.

Der kom efter udmeldingen en syndflod af kommentarer og indvendinger. Det største stridspunkt vedrører patientens autonomi og ret til ikke at vide. ACMG har i 2014 trukket i land og udsendt en erklæring om patienters mulighed for såkaldt opt-out, altså til at frabede sig information. Vi har ikke set eller hørt det sidste i denne diskussion, som er af største vigtighed både for patienter og for forskningen. Det vil også være vigtigt at diskutere forskellen på at være forsøgsperson i en videnskabelig undersøgelse og være patient der får foretaget exomsekventering som led i sygdomsudredning. Det er næppe sandsynligt at one-size-fits all. Patienternes ønsker og forventninger skal der også lyttes til.

Dias 18

Spørgsmålet om hvor mange tilfældighedsfund man kan forvente kan ikke besvares helt entydigt. Det afhænger af hvad man mener med sygdomsassocieret sekvensvariant. Hvis man som ACMG foreslog kun tilbagerapporteres kendte mutationer der fører til alvorlige eller livstruende sygdomme, vil det kun omfatte få procent af dem, der får foretaget helgenomundersøgelser. Hvis man medtager alle varianter som kan give fx en lettere forhøjelse af en risiko for livsstilssygdom, så vil stort set alle blive omfattet. Der er således ingen tvivl om, at debatten fremover netop vil dreje sig om "gulvet og loftet", er der et minimum af fund, der skal tilbagerapporteres, og tilsvarende en øvre grænse?

Kennedy Centrets forskning

Dias 19

Forskningsgenstandsfelt er genetiske årsager til medfødte udviklingsforstyrrelser, og arveligt synshandicap. Diagnostik og forskning er gået hånd i hånd, den diagnostiske virksomhed med bl.a. kromosom- og DNA-analyser samt rådgivningsvirksomheden, har genereret patientmaterialer som underlag for yderligere forskning. Da der er tale om arvelige sygdomme, som kan videreføres gennem generationer, har KC af datatilsynet fået tilladelse til ekstraordinær lang opbevaring af patientprøver, helt op til 30 år.

Forskningen har rettet sig mod at finde nye gener og genetiske mekanismer og dermed potentielt nye behandlingsmetoder. Selv om Danmark er et lille land kan vi samle unikke patientmaterialer takket være vores gode registre, også af sjældne genetiske sygdomme. Internationalt samarbejde er en integreret del af forskningen, som tæller samarbejdspartnere fra hele verden.

En meget væsentlig faktor er samarbejdet med familierne som er meget interesserede i at bidrage med deres celler og DNA, ud fra et ønske om at gennembrud i den genetiske forskning kan føre til nye muligheder for forebyggelse og behandling, med varig og radikal forbedring af livskvaliteten.

Dias 20

Jeg vil nævne et enkelt eksempel, som viser hvor vigtigt det er at kunne gå tilbage til familierne når der kommer nye metoder. Det viste stamtræ, som kun er et udsnit, er en familie som første gang kom til KC i 1980'erne. En kvinde var meget bekymret over at der tilsyneladende var en arvelig form for åndssvaghed

som ramte drenge i flere generationer. Ved optegnelse af stamtræet sås det at de afficerede drenge (sorte firkanter) har raske mødre, og nedarvingen er forenelig med såkaldt X-bunden arv, dvs man kunne formode at de ramte drenge har en genfejl på x-kromosomet, og at deres mødre er anlægsbærere. Der er i årenes løb udført utallige genetiske analyser, for at finde en årsag, men uden held. Kennedy Centret har haft forbindelse med familien gennem årene, hver gang en ny generation af unge kvinder skal have børn, er der bekymring og fornyede spørgsmål- kan det ske igen? For nyligt er en DNA prøve fra en afficeret undersøgt med NGS, med analyse primært af ca 400 gener involveret i udviklingshæmning, og der er med stor sandsynlighed påvist en sygdomsfremkaldende mutation. Der skal laves yderligere undersøgelser, men vi forventer at det betyder, at vi nu vil kunne påvise hvem af kvinderne der er anlægsbærer, og hvem der er gået fri, og også fosterdiagnostik vil være mulig. Dette viser hvor stærkt et værktøj de nye NGS teknologier er.

Af mange igangværende forskningsprojekter vil jeg blot nævne to store- dels vedrørende kortlægning af Tourette syndrom og et vedrørende kortlægning af arvelige nethindesygdomme i Danmark. Begge inddrager exom/genomsekventeringer.

#### Kennedy centrets historie

Kennedy centret blev grundlagt som John F Kennedy instituttet i en tid med en rivende udvikling inden for medicinsk genetik, og dermed havde mange af instituttets aktiviteter i starten pioneragtig karakter. Historien bag instituttets oprettelse er den at det danske folk ønskede at rejse et mindesmærke for præsident Kennedy efter mordet i Dallas i 1963.

#### Dias 21

Man nedsatte en komite for mindeindsamlingen, og efter forskellige rådslagninger, herunder også med Kennedy familien, besluttede man for det indsamlede beløb at opføre en institution der skulle forske og rådgive omkring årsager til åndssvaghed. John F Kennedy havde blandt sine 8 søskende en søster, Rosemary, der var udviklingshæmmet, så Kennedy familien syntes det var et værdigt mindesmærke for den afdøde præsident.

#### Dias 22

Instituttet blev opført på en grund i Glostrup ejet af Statens Åndssvageforsorg og indviet i 1967, og den første opgave var behandling af stofskiftesygdommen phenylketonuri, PKU kaldet, også kendt som Føllings sygdom. Man havde få år inden i udlandet bevist at en særlig diæt med begrænset proteinindtag kunne forhindre udvikling af den svære åndssvaghed der ellers er den uundgåelige virkning af den medfødte genfejl. Alle børn med PKU i DK er siden blevet behandlet på KC og opnår en normal tilværelse med skolegang, uddannelse og arbejdsliv.

Fra at være en ganske lille socialministeriel statsinstitution med en overlæge, en forstanderinde, en konsulent og nogle medhjælpere, ekspanderede og udviklede KC sig til en internationalt anerkendt genetisk forskningsinstitution med kromosomlaboratorium og fra 1980erne et molekylærgenetisk laboratorium.

I 2003 blev institutionen administrativt fusioneret med en anden lille statsinstitution, Statens Øjenklinik, men først i 2008 flyttede den samlede institution ind i et nye domicil på grunden i Glostrup, og skiftede navn til Kennedy Centret.

Dias 23

I de allerseneste år er der sket yderligere organisatoriske ændringer, idet institutionen af Ministeriet for sundhed og forebyggelse i 2012 er blevet overdraget til Region Hovedstaden, og herefter fusioneret med klinisk genetik på Rigshospitalet, dog for øjenklinikens vedkommende med Glostrup Øjenafd.

Vi er stadig en samlet fysisk enhed i Glostrup, men nu med nyt organisatorisk tilhørsforhold og ledelse.

Dias 24

KC er dermed gået ind i en ny fase med forandringer, og hvad det præcis kommer til at betyde er ikke ganske klart. Fremtiden det som bekendt svært at spå om. Mit håb er at forskningen og forskningsenheden vil blive anerkendt og tilgodeset, så det gode forskningsmiljø kan fortsætte med at skabe ny viden og dermed bedre liv for en række små handicap grupper.

Tak til DNVK, til ministeren og alle jer der deltog.