
Samenvatting

Wat is *next generation sequencing*?

Next generation sequencing (NGS) is een term die wordt gebruikt om de technologieën om het snel en relatief goedkoop in kaart brengen van de volledige genetische code van een mens aan te duiden. Dit signalement gaat in op de voordelen en aandachtspunten bij het gebruik van die technologieën in diagnostiek.

Er zijn verschillende niveaus van sequensen. Zo zijn er genenpanels die uit een beperkt aantal genen bestaan die geassocieerd zijn met specifieke aandoeningen, bijvoorbeeld cardiomyopathieën. Een andere mogelijkheid is het sequensen van alle voor eiwitten coderende delen van het DNA, de exonen. Dit wordt *whole exome sequencing* (WES) genoemd. WES wordt gebruikt als er een vermoeden bestaat van een genetische oorzaak van een aandoening, bijvoorbeeld ernstige verstandelijke beperking, maar men weet niet in welk gen of genen het defect zit. Ook het hele genoom met alle coderende en niet coderende delen kan worden gesequenst. Dit heet *whole genome sequencing* en wordt vooral nog voor wetenschappelijk onderzoek gebruikt. Bij WES en WGS is het ook mogelijk slechts een deel van de gesequenste code te analyseren, te vergelijken met een genenpaneel. Sequensen staat dus niet per se gelijk aan analyse van sequenties.

Voordelen

Er zijn verschillende voordelen te noemen van NGS. Een groot voordeel is dat hiermee snel uitgebreide genetische diagnostiek te doen is. Waar voorheen genen één voor één gesequencet moesten worden, kan dat nu met vele genen tegelijk. Dit levert tijdswinst op bij het stellen of uitsluiten van een diagnose en daarmee voor het inzetten van een behandeling. Ook zijn er meer mogelijkheden om te onderzoeken of er een genetische oorzaak is voor een aandoening waarvan niet duidelijk is wat het precies is.

Een ander voordeel is dat met NGS technieken richting en snelheid gegeven kan worden aan behandeling. Zo wordt in de oncologie al veel gebruik gemaakt van NGS om de eigenschappen van tumoren in kaart te brengen, waarop de behandeling dan specifiek is aan te passen.

Voor de langere termijn wordt verwacht dat NGS andere testen kan voorkomen, beperken of vervangen. Zo zou uitgebreid laboratoriumonderzoek, beeldvormend of pathologisch onderzoek minder of niet meer nodig hoeven zijn wanneer meer kennis beschikbaar is over verschillende typen biomarkers en de betekenis van genetische varianten. Steeds vaker wordt ook gesproken over de mogelijkheden van NGS voor screening, zoals brede prenatale of neonatale screening. Hier zitten echter vergaande epidemiologische, technische, kwaliteits- en ethische aspecten aan die goed moeten worden onderzocht voordat tot invoering kan worden overgegaan.

Aandachtspunten

Er is ook een aantal aandachtspunten bij NGS aan te wijzen, zoals bij elke nieuwe medische technologie. Een ervan is dat meer kennis nodig is over de betekenis van genetische variaties. Een ander belangrijk aandachtspunt is de kwaliteit van sequencing. Afhankelijk van de ‘diepte’ (hoe vaak een stukje DNA gesequencet wordt) en de exacte techniek zijn er verschillen in nauwkeurigheid. De beroepsgroepen hebben hierover kwaliteitsafspraken gemaakt, maar aandacht hiervoor blijft belangrijk. De kwaliteit van interpretatie van de bepaalde sequenties is zo mogelijk een nog belangrijker aandachtspunt. Hiertoe wordt gewerkt met in ontwikkeling zijnde databases die niet altijd helemaal up to date zijn, waardoor soms verouderde en incorrecte gegevens worden gebruikt. En veel is ook gewoon nog niet bekend. *Datasharing* is belangrijk om de kennis te vergroten. In verband hiermee is ook de soms wisselende samenstelling van genenpanels per centrum te noemen. Er is al meer aandacht in de beroepsgroepen voor afstemming hiervan.

Aan dataopslag en -verwerking zitten twee aandachtspunten. Het ene is de capaciteit die nodig is voor opslag en verwerking. Nu is dit nog een factor die veel kosten met zich meebrengt, maar de verwachting is dat met de voortschrijdende ICT techniek dit probleem op termijn vanzelf wordt opgelost. Een ander aspect is de privacy; wie mag welke data opslaan en hoe lang en wie mag de data inzien?

In verband met privacy worden ook het omgaan met nevenbevindingen genoemd, evenals informatievoorziening aan patiënten en deelnemers aan wetenschappelijk onderzoek. Wat moet/kan wel en niet worden gerapporteerd en door wie en wanneer? De vervangende grenzen tussen diagnostiek en research (wanneer steeds meer WGS wordt gebruikt) en die tussen diagnostiek en screening (wanneer bij genetische diagnostiek standaard op een aantal genen getest zou worden) maken deze afwegingen niet eenvoudiger. Het verbeteren van de kennis over genetica bij medische professionals en het algemeen publiek is hierbij een belangrijk aandachtspunt. Ziekte is niet uitsluitend genetisch bepaald, maar is een samenspel van genetische en omgevingsfactoren. Het is daarom belangrijk ervoor te waken zich rijk te rekenen met genetische kennis.

Aanbevelingen

De Beraadsgroep Genetica constateert dat NGS al gemeengoed is op de Nederlandse klinisch genetische afdelingen en laboratoria in de UMC's. Zij beveelt aan te investeren in verbetering van de kwaliteit van sequencing en interpretatie en vergroten van de kennis over genetische variatie en het verbeteren van kennis over genetica en NGS bij medische professionals. Hierin spelen de beroepsgroepen een belangrijke rol. Verder beveelt zij aan onderzoek naar en implementatie van nieuwe consentvormen te stimuleren. Het vergroten van publiek kennis is eveneens van belang. Het Erfocentrum kan hierin een belangrijke rol spelen. Tot slot kan de overheid een rol spelen in het coördineren van de discussie over onder meer de wenselijkheid en afbakening van verdere toepassing van NGS technieken in diagnostiek en bevolkingsonderzoek.