

Genetisk integritet och massekvensering av människors hela genom

Rapport från ”HUGO Symposium on Genomics and Ethics, Law and Society. Sequencing of individual Genomes: Impact on Society and Ethics.” i Geneve 1-3 november 2009. (Referat från konferensen kompletteras med enstaka referat av nyligen publicerade artiklar i den vetenskapliga litteraturen.)

Innehåll

Sammandrag	sid 2
Mot tusendollarsgenomet	sid 4
Varför sekvensera många människors genom?	sid 4
Sekvensering på gång	sid 5
En föränderlig omvärld	sid 6
Två grundläggande frågor om genetisk integritet	sid 7
Mer konkreta synpunkter	sid 9
Jämförelse med debatten om Island biobank	sid 10
Sidospår 1: Genomik i tredje världen och etniska gruppers rätt till sina gener	sid 11
Sidospår 2: Vad vet de kunder som köper gentester på postorder?	sid 12
Sidospår 3: Immaterialrätt	sid 12

Sammandrag

Teknikerna för att sekvensbestämna DNA utvecklas nu så snabbt att det bara dröjer ytterligare något år innan kostnaden för att sekvensbestämna ett mänskligt genom sjunker under 1000 USD. Den sekvensbestämning av enstaka människors genom som pågått i ett par år håller därför på att övergå i storskaliga projekt, där många tusentals människors genom sekvensbestäms.

Med tiden kan det leda till att vi ställs inför frågor om hur sekvensbestämning av hela genom kan inlemmas i rutinmässig medicinsk diagnos: Frågan har ställts ifall människor inom en snar framtid vid födseln kommer att få sitt genom sekvensbestämt, och sedan kontinuerligt avstämt mot nya fynd om kopplingar mellan genvarianter och olika möjligheter att förebygga sjukdomar, biverkningar av mediciner etc, och löpande informeras när sådana fynd visas ha bäring på deras egna genvarianter.

För ögonblicket är det dock i första hand frågan om att sekvensbestämna människors genom som ett led i medicinsk grundforskning, närmare bestämt för att hitta de sällsynta men inflytelserika genvarianter som forskarvärlden nu tror bär huvuddelen av ansvaret för arvets bidrag till risken för många folksjukdomar. Arbetet har till exempel påbörjats med att sekvensbestämna 1500 patienter och lika många kontrollpersoner i jakt efter sådana genvarianter inblandade i typ 2-diabetes. Samtidigt har en rad andra projekt sjuösatts där man planerar sekvensbestämna genom på tusentals personer, och lagra sekvenserna i anonymiserade databaser tillsammans med information om sådant som sjukdomar och livsstilsfaktorer. Ett uppmärksammat sådant projekt (Personal Genome Project) skiljer ut sig genom att rekrytera deltagare som tvärt emot att vara anonyma inte bara är beredda att publicera sitt namn och olika hälsodata på nätet invid sekvensen utan också ett fotografi. I början av november 2009 hade över 15 000 frivilliga anmält sig till projektet, varav tio sekvensbestämts.

För att förstå den diskussion om integritet som fördes på konferensen är det viktigt att veta att det vetenskapliga samfundet i ett överraskande och mycket betydelsefullt beslut 1996 slog fast att alla DNA-sekvenser som bestämdes i HUGO-projektet omedelbart skulle offentliggöras på internet, dels för att alla skulle ha lika möjlighet att analysera och utvärdera rådata från sekvensbestämningen, dels för att hindra att dessa sekvenser låstes in i patent. Denna så kallade Bermuda-princip har sedan tillämpats vid i stort sett allt övrigt storskaligt sekvensbestämmande. Det innebär att tiotals namngivna människor idag har sina DNA-sekvenser liggande öppna för vem som önskar att läsa på internet.

När diskussionen fokuserade på integritetsfrågor påpekade många talare för det första att det ofta förekommer medvetna brott mot integritet och uppställda löften om hur biologiskt material ska användas. Ofta har dessa brott haft begripliga motiv. Hanteringen av PKU-registret i jakten på Anna Lindhs mördare nämndes som exempel.

För det andra påpekades att teknisk och vetenskaplig utveckling kan leda till att innebörden i ett stycke information förändras på oförutsägbara sätt. Det handlar inte bara om att det som ena dagen bara är information om en viss DNA-bokstav på ett visst ställe nästa dag kan vara information om en kraftigt ökad eller minskad sjukdomsrisk. Utan också om att utvecklingen av dataprogram på oväntade sätt kan göra det möjligt att tolka information på helt nya sätt: Till exempel har man från databaser där material om många olika människors olika DNA-

bokstäver på ett stort antal ställen lagrats för att ge en bild av vår genetiska variation lyckats filtrera fram information om vad en av de ingående personerna hade för genvariant på ett antal av dessa ställen. Flera av konferensdeltagarna (främst bioetiker) menade därför att det i framtiden inte kommer att vara möjligt att säkert garantera anonymitet åt deltagare i sådana studier.

För det tredje pekade en rad talare på att värderingar snabbt förskjuts i samhället kring vilken information som ska vara privat respektive offentlig: facebook, twitter och dokusåpor nämndes i sammanhanget. Dessutom beskrevs initiativ där stora grupper människor via internet genom antingen ett privat företags (23&Me) eller ideella nätverk (Personal Genome Project) tillsammans gör egna DNA-data och annan information tillgängliga både för forskning och (i olika utsträckning i de två projekten) för varandra/allmänheten.

I diskussionen både på konferensen och i den vetenskapliga litteraturen kan man urskilja tre huvudspår i frågan om hur denna situation kan hanteras: (1) Släppa principen om anonymitet i sådana undersökningar och rekrytera deltagare på premissen att alla som vill kan få veta allt man lämnat ut. (2) Göra det explicit brottsligt att identifiera individen bakom anonymiserade data. (3) Begränsa tillgången till databaserna med något slags licenssystem.

Vart utvecklingen tar vägen ifall ingenting görs antyds av en ledarartikel i den ansedda tidskriften Nature Biotechnology i september 2009. Där hävdas att eftersom (a) forskningen behöver människor som låter sekvensbestämman sitt DNA och delar med sig av sjukjournaler etc, (b) det kan innebära nackdelar för den enskilde att få sådant material publicerat och (c) ekonomiska incitament är en viktig drivkraft i marknadsekonomiska samhällen, så bör stater skapa ekonomiska incitament för människor att delta i sådana studier och göra sitt material offentligt.

Mot tusendollarsgenomet

HUGOs ordförande Edison T. Liu (Executive Director, Genome Institute of Singapore) beskrev hur utvecklingen av tekniker för att sekvensera DNA senaste årtiondena gått lika fort som utvecklingen av datachips: Under 1980-talet kunde man sekvensbestämma runt tusen DNA-bokstäver per experimentomgång, med den metod som användes runt år 2000 (kapillärelektrofores) mellan hundratusen och en miljon, med tekniker som börjat användas idag (massiv parallell sekvensering) runt en miljard och med tekniker som håller på att utvecklas (sekvensering via syntes) över hundra miljarder DNA-bokstäver per experimentomgång. I takt med denna utveckling sjunker kostnaden för att sekvensbestämma en människas hela genom, och man räknar med att det bara är frågan om ett eller ett par år innan priset för detta sjunker under 1000 USD. (Sedan jag började bevaka utvecklingen för nämndens räkning har kostnaden sjunkit med ungefär en tiopotens per år. Strax efter hemkomsten från konferensen rapporterades i tidskriften Science sekvensbestämningar av tre individer till en kostnad av 4400 USD var!)

Under de senaste åren har sekvensen bestämts och rapporterats för en rad personer, där manliga chefer för sekvenseringslaboratorier varit klart överrepresenterade. På konferensen presenterades den nyligen publicerade första sekvensbestämningen av en kvinna, en holländska som valdes ut till projektet dels för att hon var kvinna, dels för att hon doktorerat i genetik (så att ingen skulle kunna ifrågasätta om hon förstod konsekvenserna av sitt tilltag), dels för att hon bar efternamnet Kriek, som hennes (manliga) kollegor tyckte passade väl ihop med att man då nyligen publicerat Jim Watsons sekvens. (Hela presentationen, både från den manlige projektledaren det kvinnliga undersökningsobjektet hade en sexistisk biton. Exempelvis avslutade Kriek sin presentation med ett skämt om hur praktiskt det var att kunna hänvisa till "kan inte köra bil"-genen och "jag har huvudvärk i kväll, älskling"-genen).

I enlighet med de principer om öppenhet och fri tillgänglighet till sekvensdata som vetenskapssamhället enats om läggs sekvensen av de genom som sekvensbestäms och rapporteras i vetenskaplig litteratur ut på internet. De som låter sig sekvensbestämmas har naturligtvis gett sitt samtycke till detta, men ett intrikat dilemma reses ändå, eftersom föräldrar, barn och syskon till försöksobjekten delar hälften av sina DNA-sekvenser med dem som låter sekvenserna publiceras. Kriek fick frågan om hon tillfrågat sina barn innan hon accepterade, och svarade att det barn som var fyra år försökte hon förklara frågan så gott det gick för, medan det barn som låg i hennes mage inte fick något att säga till om. En något äldre manlig forskare i publiken förklarade då att när han blev tillfrågad av sitt laboratorium om han ville sekvensbestämmas frågade han sina tre halv vuxna barn, och då ett av dem inte ville tackade han nej till erbjudandet.

Varför sekvensera många människors genom?

Varför vill forskare börja sekvensbestämma många människors hela genom. I en framtid tänker sig många att det kan bli ett viktigt inslag i sjukvårdens diagnostik, att man sekvensbestämmer hela genomet i ett svep istället för att vid olika tillfällen göra olika gentester. För tillfället är det dock frågan om att forskare vill ha sekvenser av många hela genom för att hitta de gener, som ansvarar för huvuddelen av arvets bidrag till risken för olika sjukdomar.

(De gener man kunnat hitta under de senaste årens explosion av hittade riskgener påverkar nämligen risken väldigt lite vardera, tar ut varandra och svarar tillsammans bara för en liten

bråkdel av arvets bidrag till sjukdomsriskerna. De har nämligen hittats med indirekta metoder som bara kan hitta genvarianter som är relativt vanliga (bärs av mer än 5% av befolkningen), och till forskarnas stora förvåning fanns inte huvuddelen av arvets bidrag till sjukdomsriskerna hos sådana gener. För att hitta sällsyntare genvarianter som forskarna hoppas kan ha stort inflytande på riskerna för olika sjukdomar tror (hoppas?) nu samfundet av medicinska genetiker att enklaste vägen är att sekvensbestämma ett stort antal hela genom både hos dem som drabbas och dem som inte drabbas av en viss sjukdom.)

Detta illustrerades på konferensen tydligast av britten Mark McCarthy (Robert Turner Professor of Diabetes, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism), som är en av världens ledande forskare kring typ 2-diabetes (åldersdiabetes). Han berättade att man till dags dato hittat över 40 gener som påverkar risken för sjukdomen, varav tjugo verifierats i flera oberoende undersökningar. Tillsammans svarar dessa för mindre än 10% av arvets bidrag till risken för typ 2-diabetes. Även om man testade alla dessa gener skulle detta inte märkbart förbättra de prognoser för diabetesrisk som man idag gör utifrån BMI och ålder. Han påpekade att detta genhittande trots detta har stor betydelse för att identifiera de processer i kroppen som är inblandade i sjukdomens uppkomst, och därigenom hitta tänkbara nya behandlingar och läkemedel.

Men vill man kunna förklara hur arvet påverkar risken för olika sjukdomar, kunna göra gentester som ger meningsfull information och utveckla personaliserade förebyggande behandlingar måste man hitta de genvarianter som står för de resterande 90 procenten av ärftligheten. Mark berättade att han räknat ut att om det fanns ett antal sällsynta genvarianter som i genomsnitt fanns hos 1% av befolkningen och ifall dessa i genomsnitt påverkade sjukdomsriskerna tre gånger uppåt eller neråt skulle det räcka med att man hittade 20 sådana genvarianter för att hela den återstående ärftligheten av typ2-diabetes skulle vara förklarad.

Sekvensering på gång

Mark McCarthy berättade att den konstellation av forskare han tillhör därför just börjat sekvensbestämma hela arvsmassan hos 1500 patienter med typ 2-diabetes och lika många friska kontrollpersoner. För att sedan kunna leta genom arvsmassan efter DNA-varianter som oftare eller mer sällan dyker upp hos patienterna än hos kontrollerna. Till en början ska sekvenseringen göras förhållandevis slarvigt (med så kallad 4x täckning) men när tekniken blivit ytterligare någon tiopotens billigare tänker man sig sekvensera alla de 3000 genomen noggrant. Mark berättade för mig i en paus att personerna tidigare gett samtycke till ”genetiska undersökningar” och att han och hans kollegor ansåg att detta samtycke täckte även bestämning av hela DNA-sekvenserna.

När man söker efter kopplingar mellan olika faktorer och sjukdomsrisker finns emellertid metodproblem med att jämföra sådana som redan blivit sjuka då undersökningen började med sådana som vid det tillfället inte fått sjukdomen. Det anses vara säkrare att göra sk kohortstudier, där man följer en stor grupp människor och efter hand ser vilka av dem som får sjukdomen och vilka som inte gör det. Därför påbörjas på flera håll i världen projekt (1000-genomprojektet, 10 000-genomprojektet etc) där man planerar sekvensbestämma genomet hos betydande antal människor och parallellt med detta samlar information om deras sjukdomar, blodtryck, blodvärden och andra liknande medicinska mätdata. Varefter man hoppas kunna använda detta material till att hitta mindre vanliga genvarianter som påverkar risken för olika sjukdomar.

Ett av dessa projekt har initierats av en något excentrisk amerikan (George Church), som helt avvisat den hittills dominerande uppfattningen att människorna i sådana biobanker ska vara anonymiserade. I stället menar han att ju mer personligt material man gör tillgängligt om personerna som ingår i banken, desto större möjligheter öppnas inte bara för forskare som vill studera samverkan mellan arv och miljö utan också för dem som vill studera arvets bidrag till andra egenskaper än sjukdomsrisker. I Personal genome project planerar man därför att sekvensbestämma genomet hos 100 000 personer som gett sitt samtycke till att publicera sekvensen tillsammans med namn, kompletta sjukjournaler, en omfattande presentation av sig själv och ett foto.

Då detta presenterades på konferensen av projektets etiska rådgivare Jeantine Lunshof (Assistant Professor, European Centre for Public Health Genomics, Maastricht University) berättade hon att många hon beskrev projektet för tyckte det hela verkade mycket intressant att delta i fram till dess de fick veta att även ett foto skulle publiceras. Hittills har 10 personers genom sekvensbestämts (alla med minst medicine doktorsgrad som akademisk titel...), 15 000 har redan anmält sig och står i kö. Innan de kan komma i fråga måste de genomgå ett kunskapstest on line för att säkerställa att de verkligen förstår innebörden av vad de ger sig in i, varefter man hittills intervjuat de som valts ut att komma ifråga för sekvensbestämning. Deras identitet har sedan kontrollerats av en oberoende vårdinstitution, som också tagit det blodprov som sekvenseringen utförs från.

En föränderlig omvärld

På konferensen pekades på ett antal omvärldsfaktorer som kan påverka synen på hur man ska hantera frågorna om integritet i samband med storskaligt sekvensbestämmande av många människors genom:

Bermudaprincipen: Bartha Maria Knoppers (Director, Centre of Genomics and Policy, Faculty of Medicine, Department of Human Genetics, McGill University) pekade på att de löften som ges om personlig integritet lätt krockar med konsekvenserna av den så kallade Bermudaprincipen: I början av det humana genomprojektet enades de deltagande laboratorerna och finansierarna vid ett möte på Bermuda om att alla sekvenser som bestämdes omedelbart skulle offentliggöras via internet på öppna databaser för alla intresserade. Därmed skulle man hindra att sekvenserna låstes in i patent, och man skulle göra det möjligt för alla forskare i hela världen att göra olika undersökningar med hjälp av sekvenserna. Denna sk Bermudaprincip har sedan utvidgats till att gälla de allra flesta andra genomsekvenser, och en enorm mängd av andra storskaliga biologiska experimentdata som idag samlas in i olika samarbetsprojekt. (Alla med internetuppkoppling kan nå dem via ett par knapptryckningar, exempelvis från www.ncbi.nih.gov.)

Svårt garantera anonymitet när nya dataprogram skapas: Utvecklingen av mjukvara går så snabbt att många saker som tidigare betraktades som omöjligt nu är möjligt. Till exempel har en artikel publicerats under 2008 där man tack vare smart programmering lyckats fiska upp genetiska data från en enskild person från en databas där DNA-varianter från många olika personer poolats på ett sådant sätt att alla inblandade varit övertygade om att man inte skulle kunna knyta enstaka DNA-varianter till någon av de personer som bidragit till databasen. (PLoS Genet 4: e1000167) Även om en vild diskussion utbrutit om hur mycket information det i praktiken varit möjligt att fiska upp om enstaka personer i detta enskilda fall fäster

händelsen uppmärksamheten på möjligheten att framtida smarta dataprogram ska kunna identifiera personer bakom anonymiserade DNA-sekvenser och sjukdomsdata. En rad bioetiker som framträdde på konferensen (Bartha Maria Knoppers, Jeantine Lunshof och Ruth Chadwick, ordförande i HUGOs etikkommitté, Director for ESRC Centre for Economic and Social Aspects of Genomics, Cardiff University) deklarerade tydligt att de ansåg det omöjligt att i framtiden garantera deltagare i sådana biobanker anonymitet.

Föränderlig syn på integritet och privatliv: En rad föreläsare pekade på att uppfattningen om vad som ska vara privat kontra offentligt förskjuts: Edison T Liu pekade på bloggar, facebook, twitter och dokusåpor, och konstaterade att hans studenters och barns uppfattning om integritet skiljer sig kraftigt från hans egen. Ruth Chadwick pekade på såväl tatueringar och piercing som de ovan nämnda uttrycken för vad hon kallade den nya exhibitionismen, men konstaterade att detta i grunden var en fråga om personligt val från den persons sida som lämnade ut sig. Fast, påpekade hon, även detta utlämnande kan få konsekvenser för andra personer än en själv – när man till exempel hittar foton av sig själv utövande olika ungdomssynder på gamla kompisars facebook-sidor. Därtill pekade hon på en kumulativ effekt där många människors enskilda val förskjuter gränserna för när man förväntas avslöja information om sig själv.

Kan sociala medier smälta samman med datainsamling till forskning? Linda Avey (en av grundarna till gentestföretaget 23&Me) presenterade bakgrunden till skapandet av företaget: konceptet forskning 2,0, som liksom web 2,0 tänks bygga på flervägskommunikation, sociala nätverk mm. De bjuder i princip in sina kunder att på en och samma gång få information om sig själva och att delta i forskning: Man gör omfattande tester av deras DNA på mängder av ställen med kända skillnader mellan olika individer, man talar om för kunderna (en del av) den kunskap som idag finns om dessa ställens betydelse, och kunderna låter samtidigt forskare använda databaser med alla kunders resultat till nya undersökningar där man letar efter kopplingar mellan sjukdomsrisker och DNA-varianter. Kunderna/deltagarna kan sedan via företagets nätplats bilda grupper för utbyte av erfarenheter, och på detta sätt hoppas man med tiden kunna koppla ihop genetiska data med mycket mer detaljerade beskrivningar av exempelvis symptombilder och patienters egen upplevelse av sjukdomen än vad klassiska journaldata kan ge. Företaget hade efter drygt års verksamhet 30 000 kunder, varav 3000 med Parkinson, vilket är tillräckligt många för att man ska kunna göra tillförlitliga studier av koppling mellan gener och olika läkemedels effekt mot sjukdomen. Linda har nu gått vidare med att skapa ett liknande projekt speciellt fokuserat mot Alzheimers sjukdom. Även det tidigare nämnda ”Personal Genome”-projektet bygger på aktivt deltagande genom att deltagarna förväntas kontinuerligt komplettera den personliga information som medföljer själva DNA-sekvenserna. Många av de äldre akademiska genetikerna öste under konferensen kritiska synpunkter över bägge dessa projekt, vid flera tillfällen uppenbarligen utan att ordentligt ha hört på vad som sagts under den föregående presentationen. För mig förblev det oklart om denna kritik reflekterade verkliga problem med den underliggande tanken eller en rädsla för att förlora den kontroll man tidigare haft över det forskningsbara materialet.

Två grundläggande frågor om genetisk integritet

Därmed är vi framme vid det som var själva kärnan för diskussionen: Hur ska vi hantera tanken på personlig integritet när vi går in i en era där det är billigt att sekvensbestämma enskilda människors genom? Tendensen i diskussionen kan anas från titeln på den session där

huvuddelen av denna diskussion fördes: ” Personal Genomics: Redefining Privacy, Choice and the Internet.”

HUGOs ordförande Liu kastade i ett inledande anförande fram ett tänkbart framtidsscenario och en fråga: Kanske vi i framtiden sekvensbestämmer alla människor vid födseln, och allt eftersom nya kunskaper växer fram om kopplingar mellan gener, sjukdomar och tänkbara sätt att förebygga låter man regelbundet dessa nya kunskaper köras mot alla människors genom för att kunna skicka ut meddelanden till den sekvensbestämde när ny kunskap dyker upp som kan vara av intresse för henne – just du kan vara känslig mot just detta läkemedel, just du kan minska risken för en viss sjukdom fem gånger genom att ändra just detta i din kost etc. Och, frågade han, ska genetisk integritet gälla lika för alla? Ska den även gälla presidentkandidater i USA? Eller kan det kanske finnas ett allmänintresse i att veta vilka genvarianter som påverkar de hjärnor som aspirerar på att styra fingret på knappen?

Två fundamentala frågor berördes. Den ena gällde tanken om **genetisk exceptionalism**, att det skulle finnas något speciellt hos just gener som gjorde att genetisk information skulle behöva ett starkare skydd än annan slags information om oss. Bägge de inbjudna talare som ombetts kommentera frågan avvisade tanken på att det fanns någon kvalitativt skillnad mellan genetisk och annan information (Alastair V Campbell, Director, Centre for Biomedical Ethics, Yong Loo Lin School of Medicine, NUS, Singapore samt Thomas H Murray, President and CEO, The Hastings Center for Bioethics. Den senare hade inbjudits, fått förhinder men presenterat sina tankar i ett skrivet abstract). Deras avvisande grundade sig bland annat på påståendet att det senaste årtiondets letande efter riskgener visat att möjligheten att göra förutsägelser utifrån genetisk information är mycket mindre än man tidigare föreställt sig. Ett resonemang som enligt min (Henriks) mening är egendomligt eftersom det forskare uttryckligen säger sig hoppas finna med hjälp av det sekvensbestämmande som diskuteras just är genvarianter som har stor betydelse för att förutsäga olika egenskaper och sjukdomsrisker hos sina bärare.

Den andra grundläggande frågan var: **är integritet ett absolut eller kontextberoende värde?** Ett intressant föredrag hölls av Helen Nissenbaum (Professor, Media, Culture & Communication, New York University), en amerikansk forskare som uttryckligen sade sig inget veta om gener (något som senare bekräftades då jag fick tillfälle att ge henne en snabblektion vid en lunch). Hon har forskat om integritet och informationsteknik, och skapat en teori om kontextuell integritet: Integritet, säger hon, är inte att garantera hemlighet eller rätt att själv kontrollera information, utan att respektera de sociala regler som råder för hur olika slags information ska kunna hanteras, och dessa regler (uttalade och outtalade) skiljer sig inte bara beroende på informationens innehåll utan också mellan olika sammanhang. Varefter hon redogjorde för ett detaljerat schema för olika aspekter som kan beaktas när man plockar fram och väljer ut de olika vikter som ska läggas på respektive sida av vågen för att komma fram till om en handling kränker någons integritet eller ej. Resonemanget fördes som antytts inom ramen för ett utilitaristiskt paradig. Hon protesterade häftigt när en konferensdeltagare frågade om hon hade en relativistisk syn på integritet, men hon menade samtidigt att det inte finns någon kulturoberoende, allmänmänsklig kärna i begreppet. Mot detta vände sig dock Alastair V Campbell, som sade att även om det finns stora skillnader mellan kulturer och generationer om vilken information som är privat var han ändå övertygad om att det finns aspekter av integritet som är kulturellt obundna, fundamentala för människan.

Mer konkreta synpunkter:

Både Chadwick och Campbell påpekade att integritet kring genetisk information utmanas på flera sätt. För det första genom direkta brott mot integriteten, som då man samlar in material för ett syfte och använder den för ett helt annat. Händelserna i Sverige efter mordet på Anna Lindh lyftes vid flera tillfällen som exempel därpå. Men även inom den rena kliniska verksamheten uppstår situationer där man kan diskutera att medvetet åsidosätta integriteten för att uppnå andra syften – till exempel för att informera dem som lämnat ett prov om nya möjligheter att undvika svåra sjukdomar.

För det andra utmanas integritet genom att signifikans och innebörd hos information kan förändras över tiden: När man hittar nya kopplingar mellan sjukdomar och genvarianter kan informationen om att man på ett visst ställe har en viss DNA-bokstav få en helt annan innebörd än den tidigare hade. Genom utveckling av nya dataprogram kan man fiska fram och destillera ut information från ett material på ett sätt man inte trodde var möjligt när materialet skapades. Genom att samköra olika informationer från olika ställen på internet kan enskilda bitar information hamna i sammanhang där de får en innebörd man inte kunnat föreställa sig att informationen ensamt kunnat ha. Chadwick pekade som exempel på ett program för mobiltelefoner, som tänktes användas för att hålla reda på ägarens fysiska aktivitet, som genom att köras mot Google maps och några andra databaser på nätet kunde visa adress och foto på ägarens ytterdörr tillsammans med information om när hon vanligen lämnade hemmet på morgonen. Hon påpekade att ett mobiltelefonbolag nu utvecklar en applikation som regelbundet ska registrera sin bärarens hjärtrytm, andning, blodsocker och syresättning.

Både Chadwick och Campbell tyckte vara ense om att dagens principer för informerat samtycke inte fungerar i den nya situationen: Campbell uttryckte det som att dagens regler kan vara inadekvata, och konstaterade att kärnfrågan är hur individens rättigheter ska balanseras mot det gemensammas bästa när användning av och signifikans hos insamlad information förändras.

Jeanine Lunshof uttryckte sig mer drastiskt och förklarade att forskarna vet att de inte kan garantera den anonymitet de utlovar, och beskrev ett system med ”öppet samtycke” (”open consent”) som skapats för Personal Genome-projektet: Man samtycker då till att alla data hamnar under open access på nätet, att man inte har några garantier om anonymitet, att man är medveten om att frisläppandet av informationen kan orsaka skada både för en själv och andra, att det sannolikt inte ger några fördelar för en själv, samt att man har möjlighet att dra sig ur men inte kan få garantier om att allt material som lagts ut kommer att försvinna eftersom det kan ha kopierats och använts vidare av andra.

I detta sammanhang kan det passa att påpeka att den ledande tidskriften Nature Biotechnology i september 2009 hade en ledare, som hävdade att eftersom forskningen behöver människor som låter sig sekvensbestämmas, detta kan medföra nackdelar för individen, man riskerar få icke-representativa urval om man bara forskar på dem som trots detta frivilligt ställer upp och vi lever i ett marknadsekonomiskt samhälle är det dags att skapa ekonomiska incitament för att förmå många människor att låta sig sekvensbestämmas, och offentliggöra sekvenserna tillsammans med sina sjukjournaler etc (Nature Biotech 27: 777).

Ungefär samtidigt med konferensen publicerade tidskriften PLoS Genetics en artikel där ett antal forskare bjudits in att ge sin syn på hur frågan om integritet kring genomforskning ska hanteras (PLoS Genet 5: e1000665). Tre tänkbara handlingslinjer kunde urskiljas:

- # Minska risken för missbruk och intrång genom något slags licenssystem för de forskare som ska få använda materialet.
- # Behålla dagens system med anonymitet, informerat samtycke och offentliga databaser, men uttryckligen göra det brottsligt att identifiera en person bakom anonymiserade data och samtidigt informera allmänhet om de risker som finns.
- # Övergå till Personal Genomic-projektets system med öppet samtycke.

Jämförelse med debatten om Islands biobank

Den debatt som förde väckte många minnen från den debatt som fördes under 2000-talets första år om deCode Genetics (på Island) och Uman Genomics, och som ledde fram till dagens lag om biobanker:

Då trodde man sig kunna hitta de viktiga riskgenerna genom att ha stora biobanker, där man tagit stora mängder genetiska fingeravtryck (genotypat, SNP-mappat) och leta efter kopplingar mellan speciella ställen o sjukdomar.

Idag har ett stort antal sådana studier genomförts, man har bara till viss del hittat vad man hoppats på, och nu tror många att man ska kunna hitta dessa riskgener med hjälp av storskalig sekvensering från liknande biobanker.

Då menade många i forskarvärlden att det skulle bli alltför omständligt att kräva in informerat samtycke från alla vars material skulle användas i sådana studier.

Idag råder i stort sett konsensus om aktivt informerat samtycke, och trots detta har ett mycket stort antal studier kunnat publiceras som använt material från tiotusentals personer vardera.

Då kritiserades projekten för att de skulle ge privata företag ensamrätt till att göra pengar på information som stammade från oss alla som donerat material till sjukvård, men de offentliga aktörerna sades inte ha råd med de enorma investeringar som krävdes för att göra DNA-undersökningar och organisera materialet.

Idag finns ett stort antal offentligt finansierade sådana biobanker, huvuddelen av de riskgener som upptäckts har hittas i undersökningar av sådana offentliga biobanker, den enda privata aktören (deCode Genetics) stapplar på randen till konkurs och kommer antagligen att tas över av publika aktörer. Den debatt som finns gäller frågan om det kan vara rimligt ur integritetssynpunkt att som idag ALLA ska ha fri tillgång till databankerna.

Då frågade kritiker om det i hackersens tidevarv verkligen skulle vara möjligt att garantera anonymitet i databaserna med sjukjournaldata och DNA-profiler, medan många forskare och biobankbyggare tyckte dessa tvivel och frågor var kränkande.

Idag råder enighet om att det inte går att garantera säkerhet mot hackers och öppen osäkerhet råder kring ifall smart programvara skulle kunna identifiera anonymiserade personer bara genom att analysera de data som lagras öppet och jämföra med andra data som finns tillgängliga på nätet.

Sidospår 1: Genomik i tredje världen och etniska gruppers rätt till sina gener

Gerardo Jiménez-Sánchez (Director General, National Institute of Genomic Medicine, Mexico) berättade att Mexiko för tio år sedan bestämde sig för att göra en stor satsning på genomisk medicin, både för att utveckla den egna hälsovården, den egna biomedicinska industrin och för att mexikaner i och utanför landet (läs i USA) inte skulle drabbas av att läkemedel som utvecklats för andra grupper skulle visa sig vara olämpliga för människor med genvarianter vanliga bland dem. Man har därför gjort en stor kartläggning av genetisk variation både hos den huvudsakliga blandbefolkningen (mestizos) och hos 33 av landets 65 olika ursprungsbefolkningar: 1,5 miljoner ställen med skillnader i basparssekvens eller kopietal av regioner av arvsmassan har kartlagts hos hundratals individer. Med denna kartläggnings hjälp har man sedan kunnat göra flera fynd som visar att man bör hantera vissa mediciner annorlunda i en latinamerikansk än en europeisk eller östasiatisk befolkning.

De har bedrivit ett mycket imponerande arbete för att förankra projektet lokalt: Innan prover skulle tas besöktes berörda delstater och deras universitet, man träffade guvernör och rektor som ofta anmälde sig frivilligt som första provgivare, skapade sedan broschyrer och pedagogiska seriealbum, höll populärvetenskapliga föreläsningar i de delstater där prover skulle tas, i samhällen med ursprungsbefolkning hjälpte man samhällets ålderman att hålla motsvarande föreläsning, vid provtagningstillfällen organiserades endagars populärvetenskapliga seminarier, där sedan de deltagare som så önskade kunde lämna prov. När de första användbara resultaten kom ut ur projektet översatte man den vetenskapliga artikeln till spanska, överlämnade den till presidenten vid en ceremoni på publiceringsdagen, och skapade ytterligare en populärvetenskaplig serie som sedan spreds brett tillsammans med den översatta artikeln.

Professor Raj S Ramesan, (Institute for Infectious Diseases and Molecular Medicine, University of Cape Town) berättade att han förestår ett institut för genomikstudier i Kapstaden, att liknande institut finns i Johannesburg och Kairo men att det i övrigt inte bedrivs speciellt mycket genomforskning på den afrikanska kontinenten. Han berättade att hans institut bland annat hittat en mutation som är vanlig i västra Sydafrika som ger hög risk för tjocktarmscancer, att de identifierat ett antal bärare av denna genvariant och följer upp dessa med ett mobilt team och därigenom halverat dödligheten hos dessa bärare.

Makten över informationen: Ramesan skissade sedan en bild av Afrikas historia där från en kombination av giriga lokala makthavare och roffande mäktigare länder gjort att från kontinenten förts först slavar, sedan mineraler och metaller, nu gener och genvarianter, både mänskliga och från växter. (Dessutom försvinner välutbildade från kontinenten; ett stort antal färdigutbildade läkare och sjuksköterskor lämnar idag Sydafrika för andra kontinenter, ytterst få återvänder.) Han pekade på att ett stort antal studier har gjorts av gendiversitet runt om i Afrika. Från de projekt som avslutats finns inga av proverna kvar i Afrika, och Ramesan tvivlade på att proverna skulle stanna i Afrika från de projekt som fortfarande pågår.

Typiskt, menade han var ett nyligen publicerat projekt där en huvudsakligen amerikansk forskargrupp sekvensbestämt genomet hos fyra individer från en sydafrikansk folkgrupp. Av ett stort antal författare till artikeln var en av sydafrikanskt ursprung; han hade lämnat landet femton år tidigare. Då Ramesan frågat forskarna hur de planerade föra tillbaka kompetens till den folkgrupp som undersökts förklarades att de planerade låta några studenter från ett lokalt universitet komma över för att tränas på det amerikanska institutet, men att man var på ett så

tidigt stadium av arbetet att man inte planerat detta färdigt. Tidigt stadium, kommenterade Ramesan, då en artikel med fyra färdigsekvenserade genom redan publicerats!

Abdallah Daar (Professor of Public Health Science and of Surgery , University of Toronto) gav en översikt över utvecklingen av genomforskning i utvecklingsländer, där det tydligt framgick att både Mexiko och Sydafrika låg långt fram. Han poängterade att om det ska kunna göras genomforskning på ursprungsbefolkningar måste man hantera frågan om rättvisa kring geninformation. Han citerade en sydafrikansk forskare som sagt att om informationen bakom utvecklingen av ett nytt test eller läkemedel kommer från sydafrikanska prover måste vi göra något för att kontrollera att en del av värdet som skapas kommer oss till godo.

Alastair V Campbell anknöt till denna diskussion när han påminde om rapportering i massmedia för en tid sedan om forskare som arbetat med prover från Maorifolket på Nya Zeeland och där hittat den ”krigargen” som förklarade varför människor från denna folkgrupp så ofta hamnade i fängelse. Visserligen visade det sig snabbt att denna rapportering åstadkommit av en olycklig kombination av dålig forskning och dålig vetenskapsjournalistik, men den skapade djup misstänksamhet mot genforskning bland folket ifråga, och reser trots allt principfrågan om vem som ska ha rätt till information som fås fram ur undersökningar av olika folkgruppers gener.

Även ett inlägg av den framstående amerikanska bröstcancerforskaren professor Olufunmilayo Olopade (Director, Center for Clinical Cancer Genetics and Global Health, University of Chicago) tangerade denna fråga: Hon framhöll vikten av att studera genetisk variation i andra grupper än europeiska, så att alla folk kan dra fördel av de tester som utvecklats och kommer att utvecklas. Hade man till exempel, påpekade hon, studerat variationen i bröstcancergenerna BRCA1 och 2 i afrikanska populationer skulle afrikanska kvinnor idag kunna få samma hjälp som europeiska.

Sidospår 2: Vad vet de kunder som köper gentester på postorder?

Vid flera tillfällen uttrycktes från etablerade forskare tvivel på/oro över ifall de människor som köper gentester via postorder direkt från gentestföretag verkligen förstår innebörden i de svar de får från bolagen. Detta föranledde en åhörare, Jennifer Kristin Wagner, doktorand i antropologi vid Penn State University i Philadelphia, att berätta om ännu inte publicerade resultat som hon och en kollega fått: Då de intervjuat och testat kunskaper och förståelse hos dem som köpt sådana tester (Jennifer av tester som påvisar ursprung och släktskap, kollegan av tester som påvisar risker för sjukdomar) visade sig köparna ha förvånansvärt god förståelse både av vad testerna visade respektive inte visade, och av testernas begränsningar.

Sidospår 3: Immaterialrätt.

En session av konferensen handlade om immaterialrättsliga aspekter på genomforskning.

Philippe Ducor (Associate Professor in the Department of Commercial Law, Geneva University) gick genom detaljer i det schweiziska systemet för immaterialrätt kring gener, och menade att patent på gener är ett sätt att åstadkomma open access till dem: Priset för att få ett patent är ju att man offentliggör det man vill patentera så att vem som helst annan ska kunna

utveckla ens idéer vidare eller använda element från dem till andra saker. Bara man under en begränsad tid respekterar patenthavarens ensamrätt att tjäna pengar på det.

Charles Auffray (Professor, Functional Genomics and Systems Biology for Health, CNRS Institute of Biological Sciences - Villejuif – France) påminde om att han redan 1992 hävdade att sekvenser var upptäckter och inte innovationer och därför borde tillhöra public domain, om hur radikal Bermudadeklarationen på sin tid ansågs vara och att det bara är tack vare att det humana genomet i sin helhet blev allmänt tillgängligt för alla som dagens sekvensbestämning av individer över huvud taget blivit möjlig.

Auffray menade att dagens utveckling i systembiologi nödvändiggör att principerna för intellektuell egendom ses över. Detta helt enkelt eftersom egenskaperna hos de biologiska system och deras dynamiska beteenden som nu studeras är något mer än och i grunden skilt från egenskaperna hos deras ingående delar. När vi nu utvecklar nya diagnosmetoder, behandlingar och läkemedel riktar vi frågorna mot hela systemen, inte bara mot deras ingående delar. Då fungerar det inte, menade han, med immaterialrätt på att utnyttja kunskap om enstaka delar.

Därtill pekade Auffrey på att kostnaderna för att utveckla nya läkemedel snabbt stiger, medan antalet genuint nya läkemedel som når marknaden sjunker lika snabbt. Ett sätt att kunna göra något åt detta skulle vara om akademiska och privata laboratorier kunde slå samman sina stora pooler av inte publicerade rådata och resultat från olika experiment, kliniska tester etc, så att alla resultat (och inte bara slutsatserna från dem) blir tillgängliga för alla forskare. Därigenom skulle ett mycket större antal frågor kunna ställas till de undersökningar som gjorts, mycket dubbelarbete undvikas och mycket fler idéer testas mycket enklare och billigare än idag. Detta förutsätter dock, menade Auffray, att den grundläggande beskrivningen av biologiska system ska anses vara fri att utnyttjas för alla, vilket fordrar att man justerar gränserna mellan det som ska kunna patenteras och det som inte ska kunna patenteras. Ett sådant projekt reser, påpekade han, många andra utmaningar: att formatera om informationen så att information om nanometerstora och meterstora objekt och om processer som sker på såväl nanosekunder som år ska kunna hanteras samtidigt och vägas samman. Något som inte bara kräver standardisering av databaser utan att de grundläggande matematiska system som används för att beskriva olika sorters material utvecklas för att kunna harmoniseras med varandra.

Professor **Timothy Caulfield** (Research Director of the Health Law Institute at the University of Alberta) diskuterade invändningar mot patent på gener och förklarade att han avsåg lämna de moraliska/känslomässiga invändningarna därhän, och istället koncentrera sig på de farhågor som rests om att patentsystemet skulle kunna medföra hinder för fortsatt forskning och utveckling, och för tillämpningar av olika innovationer. Han skilde därvid mellan effekter ”uppströms” respektive ”nedströms” om patentet i kedjan från grundforskning till konsumtionen av fungerande produkter på marknaden. Vad gäller nedströmseffekter konstaterade han att det är uppenbart att höga priser på gentester mm kan avhålla dem som inte har råd från att använda innovationen. Det är dock, menade han, hela poängen i avvägningen mellan informationsdelning och patent att man ska kunna göra vinster under en begränsad tid. Det saknas data, förklarade han vidare, om huruvida sådana nedströmseffekter verkligen förekommer i rika länder.

Om effekter uppströms finns skulle detta, menade han, vara ett vägande argument mot dagens system med patent på gener. Därför måste man noga undersöka ifall sådana effekter

uppkommer. Vad man då ofta upptäcker, sade han, är att många forskare är övertygade om att sådana effekter finns, men att det är mycket svårt att hitta forskare som verkligen drabbats av dem. En undersökning har t ex visat att 35% av tillfrågade kanadensiska stamcellsforskare trodde att patent hade en negativ effekt på forskningen men att bara en enda av hundratals tillfrågade själv hade blivit substansiellt bromsad i sitt arbete. 55% trodde att kommersialiseringen gör att forskarna håller tillbaka sina data, men bara två har själv haft problem att få tillgång till patenterat material de önskat använda. Bara en av 400 slumpvis utvalda forskare rapporterar att de råkat ut för mer än en månads försening i att få tillgång till material från en kollega pga patentfrågor. I en studie har man undersökt hur många vetenskapliga artiklar som publicerats om olika gener hos möss, och det går inte att se någon skillnad i intensiteten i forskningen på gener som har patenterats och sådana som inte har patenterats. Trots en rad undersökningar menar Caulfield alltså att man inte kan hitta några empiriska belägg för att patentsystemet skulle skapa hinder för forskning och utveckling ”uppströms” om patentet.

Däremot visar en undersökning av 70 ledare för kanadensiska stamcellsforskningsgrupper att forskare som har patent i mindre utsträckning än andra har formella samarbeten och gemensamma publikationer med andra forskargrupper. Caulfields tolkning är att detta inte är en effekt av patent per se, utan av kommersialiseringen av forskningen, och menar således att dessa data tyder på att kommersialisering av forskning hämmar samarbete. Då jag pratade med Caulfield efter föreläsningen var han lika förvånad som jag över dessa data, som även strider mot hans ”mellan tummen och pekfingret”-erfarenhet att forskare som är skickliga nätverksbyggare ofta också har tagit något eller några patent.