

Epigenetica en de toekomst van ethisch verantwoord bevolkingsonderzoek naar kanker

Nieuwe epigenoomtechnologieën bieden in potentie de mogelijkheid om snel en betrouwbaar het gehele epigenoom te screenen op risicofactoren voor verschillende typen kanker. Daarmee kunnen bevolkingsonderzoeken naar kanker in de toekomst mogelijk worden verbeterd. Het epigenoom kan echter ook moreel gevoelige informatie opleveren. Omdat het wordt beïnvloed door omgevings- en leefstijlfactoren, kan het mogelijk specifieke oorzaken van het ontstaan van kanker aanwijzen, en daarmee schuldvragen oproepen.

Bovendien is het epigenoom veranderlijk, waardoor gezondheidseffecten van aanpassingen van de leefstijl over tijd kunnen worden gemonitord. Enerzijds zou dat burgers en patiënten kunnen motiveren een gezondere leefstijl aan te nemen of bepaalde blootstellingen te vermijden, anderzijds zouden zij steeds meer (onterecht) verantwoordelijk kunnen worden gehouden voor hun gezondheid. In dit artikel wordt epigenetica als nieuw wetenschapsgebied geïntroduceerd, en worden ethische implicaties besproken van mogelijke toekomstige toepassing van epigenoomtechnologie en risicostratificatie in bevolkingsonderzoek naar kanker. Dat is nodig om een belangrijke voorwaarde voor een verantwoord screeningsaanbod – geïnformeerde toestemming – in de toekomst te kunnen blijven waarborgen.

Epigenetica – letterlijk: bij of op genetica – verwijst naar een groep biologische mechanismen die verantwoordelijk zijn voor genregulatie. Epigenetische mechanismen worden wel vergeleken met schakelaars op het DNA, die genen aan of uit kunnen zetten. Tijdens de embryonale ontwikkeling en ook later in het leven zorgen epigenetische mechanismen er mede voor dat de ene cel differentieert tot bijvoorbeeld een huidcel, en de andere cel tot een zenuwcel. Epigenetische mechanismen zijn ook betrokken bij afwijkende proliferatie van lichaamscellen, en daarmee bij het ontstaan van kanker. Inzicht in het epigenetisch profiel van een individu zou het risico op kanker kunnen helpen voorspellen. Epigenoomtechnologie kan in de klinische zorg worden toegepast, bij diagnose en stadiëring van kanker (Mannens, 2019), maar in de toekomst moge-



ELINE BUNNIK, PHD
Associate professor
Erasmus MC Rotterdam
Dept Medical Ethics and Philosophy of
Medicine
E-mail: e.bunnik@erasmusmc.nl



INEKE BOLT, PHD
Assistant professor
Erasmus MC Rotterdam
Dept Medical Ethics and Philosophy of
Medicine
E-mail: i.bolt@erasmusmc.nl

lijk ook in het bevolkingsonderzoek. In bloed zouden individuele risico's op verschillende – of uiteindelijk misschien alle – typen kanker kunnen worden bepaald. Het is belangrijk om ethische implicaties van beoogde toepassingen van epigenoomtechnologie in het bevolkingsonderzoek naar kanker te onderzoeken. Willen gezonde burgers op deze manier wel inzicht krijgen in hun kankerrisico's? Zullen zij daar baat bij hebben? Aan welke ethische voorwaarden zou een epigenetisch screeningsprogramma moeten voldoen?

Epigenetische markers hebben drie bijzondere eigenschappen. Ten eerste kunnen omgevings- en leefstijlfactoren zoals slaap, lichaamsbeweging, voeding en middelengebruik van invloed zijn op het epigenoom. Ook kan blootstelling aan giftige stoffen op het werk of in de leefomgeving, zoals luchtvervuiling, sporen nalaten in het epigenoom (Chung & Herceg, 2020). Dat geldt ook voor psychisch lijden en trauma in de eerste levensjaren (Cunliffe, 2016), en blootstelling aan alcohol en tabak in de zwangerschap (Ladd-Acosta & Fallin, 2019). Door het verband met omgevings- en leefstijlfactoren zou informatie over een epigenetisch kankerrisico in potentie kunnen wijzen op specifieke causale factoren die aan het ontstaan van kanker hebben bijgedragen. Epigenetische tests zouden bijvoorbeeld kunnen uitwijzen dat een voorstadium van darmkanker bij een individu het resultaat is van jarenlang roken (Limsui e.a., 2010), terwijl een

verhoogd risico op borstkanker het resultaat is van voedingstekort tijdens de vroege embryonale ontwikkeling (Santana da Cruz e.a., 2020). Hoewel de relaties tussen omgevings- en leefstijlfactoren en ziekterisico's – via epigenetische mechanismen – veelal nog zullen moeten worden opgehelderd de komende jaren, zijn epigenetische markers inmiddels klinisch gevalideerd voor bijvoorbeeld de screening en stadiëring van darmkanker, en worden zij reeds gebruikt in de kliniek (Grady e.a., 2021).

Ten tweede is epigenetica – in tegenstelling tot genetica – omkeerbaar of beïnvloedbaar. Onder invloed van omgevings- en leefstijlfactoren kunnen epigenetische markers door de tijd heen veranderen. Door een gezondere leefstijl en het vermijden van blootstellingen zou het epigenetisch risico kunnen normaliseren. De veranderlijkheid van epigenetische markers leent zich ook voor lange-termijn monitoring van kankerrisico's en de effectiviteit van risico-reducerende maatregelen.

Ten derde is epigenetica gedeeltelijk erfelijk (Xavier e.a., 2019). De epigenetische sporen die door een ongezonde leefstijl of sociale achterstand worden veroorzaakt, kunnen dus worden doorgegeven aan kinderen en kleinkinderen. Er is echter nog veel onzekerheid rond inter- en met name transgenerationale overerving bij mensen: het is nog niet duidelijk hoe epigenetische markers (intergenerationeel) worden doorgegeven na blootstelling aan bepaalde omgevingsfactoren bij een zich ontwikkelende foetus (bij de eerste generatie nakomelingen) of in de geslachtsellen van de foetus (waaruit een tweede generatie nakomelingen ontstaat), en al helemaal niet hoe die markers (transgenerationeel) worden doorgegeven aan de generatie die daarop volgt (de derde generatie nakomelingen), die zelf niet is blootgesteld aan de betreffende omgevingsfactoren. Het is nu dus nog niet mogelijk om bepaalde gezondheidsuitkomsten (zoals kanker) in een individu terug te leiden naar specifieke omgevingsfactoren of blootstellingen bij ouders of grootouders.

Epigenoomtechnologie in het bevolkingsonderzoek

In de eerste jaren van de 21^e eeuw werden genetische technologieën ontwikkeld die het mogelijk maakten om op een betaalbare manier het hele DNA in kaart te brengen. Op een vergelijkbare manier werd er de afgelopen jaren gewerkt aan nieuwe technologieën om het hele *epigenoom* in kaart te brengen. Het is daardoor tegenwoordig mogelijk om relatief snel, gemakkelijk en betrouwbaar het hele epigenetische profiel van een cel te analyseren. Daarmee is grootschalig onderzoek naar het epigenoom binnen handbereik gekomen. Door onderzoekers over de hele wereld wordt op dit moment onderzoek gedaan naar de relatie tussen epigenetische

Het aanbod aan screeningstests wordt steeds groter. Kunnen burgers zich nog onttrekken aan screening?

markers en risicofactoren voor en (voor)stadia van allerlei typen kanker.

Onderzoeksgroepen zijn bezig met het ontwikkelen van epigenoomtechnologieën ter vervanging van bestaande testmodaliteiten in screeningsprogramma's, bijvoorbeeld voor de vroege opsporing van baarmoederhalskanker (Van Leeuwen e.a., 2019). Het Europese consortium FORECEE ontwikkelt een screeningstest waarmee het risico op vier vormen van kanker bij vrouwen – borstkanker, ovariumkanker, endometrium- en baarmoederhalskanker – kan worden voorspeld op basis van (poly)genetische en epigenetische markers in een uitstrijkje (Widschwendter e.a., 2018). Deze screeningstest zou vooral voor ovariumkanker een doorbraak betekenen, omdat voor deze vorm van kanker op dit moment geen screeningsmodaliteiten beschikbaar zijn, en deze ziekte vaak pas in een vergevorderd stadium wordt ontdekt en dan niet goed meer te behandelen is. Ook zijn onderzoeksgroepen bezig met het valideren van op epigenetica gebaseerde screeningstests op risico's voor 'alle' – of in ieder geval meerdere – typen kanker (Cohen e.a., 2018). In theorie zou het epigenetisch profiel ieder jaar kunnen worden bepaald in uitstrijkjes, urine, ontlasting, speeksel, wangslimvlies of bloed (ook wel *liquid biopsy* genoemd) om het risico op allerlei typen kanker te monitoren. Programma's voor dergelijke jaarlijkse *all-cancer screening* zijn voorlopig nog toekomstmuziek, ook omdat nog onduidelijk is in hoeverre epigenetische markers, bijvoorbeeld in bloed, geschikt zijn voor de vroege opsporing van kanker elders in het lichaam.

Epigenetische markers kunnen – in combinatie met andere markers, zoals genetische markers of polygene risicoscores en imaging data – gebruikt worden voor risicostratificatie in bevolkingsonderzoeken. Risicostratificatie kan belangrijke voordelen hebben, doordat het screeningsorganisaties in staat stelt de algemene populatie op te delen in groepen met gedeelde risico's. Deze groepen kunnen vervolgens een op hun risico afgestemd screeningsadvies krijgen, waarbij de frequentie en de screeningsmodaliteit afhangen van hun individuele risico's. Individuen met een laag risico worden dan bijvoorbeeld pas na tien jaar weer opgeroepen voor screening, terwijl individuen met een hoog risico jaarlijks worden opgeroepen. Risicostratificatie is niet nieuw. In het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker worden uitstrijkjes sinds 2017 eerst

op humaan papillomavirus (HPV) getest voordat ze cytologisch worden beoordeeld. In studieverband werd risicostatificatie ook al toegepast in het bevolkingsonderzoek naar borstkanker, waar vrouwen met zeer dicht borstweefsel aanvullend beeldvormend onderzoek aangeboden kregen (Bakker e.a., 2019). Internationaal wordt er gewerkt aan risicovoorspellende modellen voor borst- en ovariumkanker op basis van polygenetische risicoscores en andere (leefstijl)factoren, die gebruikt kunnen worden voor risicostatificatie in bevolkingsonderzoeken (Lee e.a., 2019). In FORECEE wordt beoogd vrouwen ‘gepersonaliseerde’ (dat wil zeggen: op de risicogroep afgestemde) screeningsadviezen te geven, per type kanker, en ook aanbevelingen te doen voor andere preventieve maatregelen, zoals aanpassing van de leefstijl, maar ook belastende en risicovolle maatregelen zoals profylactische mastectomie of chemopreventie (Pashayan e.a., 2020).

Als bevolkingsonderzoek haar programmatische karakter verliest, wordt het moeilijker om de kwaliteit ervan te waarborgen en betrouwbare gegevens te verzamelen

Risicostatificatie en het ‘personaliseren’ van het screeningsaanbod kan leiden tot een efficiënter programma en een positievere verhouding tussen voor- en nadelen van screening. Een efficiënter programma zou leiden tot minder ‘overdiagnose’ en minder overbehandeling, en zou de druk op de zorg en op screeningsorganisaties – die tijdens de COVID-19 pandemie is toegenomen – kunnen helpen verlichten.

Ethische vragen

Er zijn echter ook risico’s en nadelen verbonden aan epigenetische screening. Om te kunnen bepalen of een verantwoorde inzet van epigenoomtechnologie in bevolkingsonderzoek mogelijk is, moeten ethische kwesties vroegtijdig worden besproken.

Ten eerste geldt voor een moreel verantwoord screeningsaanbod dat er overtuigend bewijs moet zijn dat screening gezondheidswinst oplevert voor de doelgroep. Dit vereiste vloeit voort uit de tien criteria van Wilson en Jungner (1969), die van oudsher leidend zijn bij de ethische beoordeling van bevolkingsonderzoek; de voordelen van screening moeten opwegen tegen de nadelen. Als risicostatificatie leidt tot betere

monitoring van hoog-risicogroepen, dan zou dat, mits er effectieve behandelopties beschikbaar zijn, kunnen leiden tot betere gezondheidssuitkomsten. Als de inzet van epigenetische screeningstests echter louter leidt tot ‘personalisering’ van algemene preventieve leefstijladviezen is dat vooralsnog onduidelijk. Eerder onderzoek heeft geen of slechts bescheiden effecten laten zien van de communicatie van genetische en gepersonaliseerde ziekterisico’s op risico-reducerend gedrag, zeker als er geen verdere ondersteuning wordt geboden bij leefstijlverandering (French e.a., 2017, Hollands e.a., 2016). Voor veel mensen is het veranderen van de eigen leefstijl niet zo eenvoudig als het lijkt (Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid, 2017). Aan de andere kant is epigenetica – in tegenstelling tot genetica – dynamisch, en kunnen de positieve effecten van risico-reducerende maatregelen zichtbaar worden gemaakt in het bloed. Onderzoek onder beoogde doelgroepen zal moeten uitwijzen of epigenetische risico-informatie aanzet tot een gezonde leefstijl en bijdraagt aan een gezondere populatie. En hoewel de inzet van epigenetische screeningstests onder andere bedoeld zal zijn om overdiagnose te voorkomen, en daarmee ook de kosten van de gezondheidszorg beheersbaar te houden, zou risicostatificatie op basis van epigenetische risico’s ook kunnen leiden tot méér testen in hoog-risicogroepen – of meer *behoefte* aan testen in die groepen – en is nog niet gezegd dat dergelijke toepassingen kosteneffectief zullen blijken.

Ten tweede is epigenetica onbekend en complex, en zal het lastig zijn voor burgers om geïnformeerde keuzes te maken ten aanzien van deelname aan epigenetische screening (Alblas e.a., 2019). Het vereiste van geïnformeerde toestemming houdt in dat burgers die wilsbekwaam zijn, vrij van dwang of drang en op basis van adequate informatie, zelf moeten kunnen bepalen of zij wel of niet deelnemen aan bevolkingsonderzoek. Geïnformeerde toestemming is een belangrijke ethische voorwaarde voor bevolkingsonderzoek, vooral omdat bevolkingsonderzoek gezonde burgers ongevraagd confronteert met een aanbod van geneeskundig onderzoek, waaruit zou kunnen blijken dat zij ziek zijn of gezondheidsrisico’s lopen. Omdat dit aanbod wordt gedaan aan mensen die in principe (dachten) gezond (te) zijn, kan het aanbod schadelijke gevolgen hebben. Zij moeten zich tegen ongewenste en mogelijke schadelijke informatie kunnen wapenen. De vereiste van geïnformeerde toestemming biedt hen daartoe de mogelijkheid, maar veronderstelt dat zij goed geïnformeerd zijn over de gevolgen van een beslissing om wel of niet deel te nemen. Het zal gezien de complexiteit van epigenetische risico-informatie voor leken, maar ook voor zorgprofessionals, ech-

ter niet gemakkelijk zijn om zich een goed beeld te vormen van de gevolgen van het wel of niet ontvangen van – en handelen op geleide van – dergelijke informatie. Zorgen rond geïnformeerde toestemming worden nog eens uitvergroot bij screeningsprogramma's voor meerdere verschillende typen kanker tegelijkertijd, en als er kans bestaat op nevenbevindingen. Mogelijk komt er in de toekomst een grotere taak bij de huisarts – of een speciaal daartoe op te leiden zorgprofessional – te liggen, om burgers en patiënten te informeren en te begeleiden bij de besluitvorming over het groeiende aanbod aan bevolkingsonderzoeken en de daaruit voortvloeiende preventieve maatregelen.

Ten derde veronderstelt geïnformeerde toestemming niet alleen dat deelnemers relevante informatie goed begrijpen, maar ook dat hun keuzes vrijwillig zijn. Die vrijwilligheid staat onder druk in een samenleving waarin het aanbod aan screeningstests steeds groter wordt. Kunnen burgers zich nog onttrekken aan screening? Gezien de relatie met specifieke omgevings- en leefstijlfactoren zou epigenetische screening verder kunnen bijdragen aan de neiging binnen de samenleving om individuen verantwoordelijk te houden voor hun gezondheid. Door inzicht te geven in de precieze oorzaken van ziekten, zo wordt gevreesd, zou de inzet van epigenetische tests kunnen leiden tot 'blaming the victim' of beschuldiging van ouders, grootouders of anderen, en tot stigmatisering en discriminatie (Vears & Abramo, 2018). Vrijwilligheid kan onder druk komen te staan als individuen met een hoog risico op kanker, die hun leefstijl niet veranderen en zich niet houden aan de aangeboden gepersonaliseerde screeninginterventies, ter verantwoording worden geroepen (Bolt e.a., 2020). Dat geldt eigenlijk nu al voor leefstijl-gerelateerde risicofactoren, zoals roken en overgewicht, waarvan al lang bekend is dat ze – op populatieniveau – risico's verhogen op allerlei complexe aandoeningen, waaronder kanker. Het verschil met een epigenetische test, althans in theorie, is dat die op individueel niveau zou laten zien welke specifieke leefstijlfactoren (hebben) bij(ge)dragen aan het ontstaan van ziektes. Wie nu rookt of overgewicht heeft, weet dat het niet gezond is, maar hoopt de dans wellicht te ontspringen. Dat kan niet meer als een epigenetische test heeft uitgewezen dat het ziekteproces al gaande is ten gevolge van het roken.

Ten vierde leidt de toepassing van *multi- of all-cancer screening* mogelijk tot een nieuwe conceptualisering van kanker. Epigenetische screening is niet zozeer gericht op het detecteren van ziekte in een vroeg stadium, zoals bij de meeste bevolkingsonderzoeken, en leidt niet tot een binair resultaat (dat wil zeggen, wel of geen kanker); veeleer is het gericht op

het bepalen van risico's *voordat* er sprake is van ziekte, en het resultaat kan een spectrum beslaan van geringe tot zeer hoge risico's op ziekte. Hoe zullen dergelijke resultaten in de samenleving worden gezien? Er is een kans dat een kankerrisico in de beleving van burgers en artsen als een (asymptomatische of preklinische) ziekte-toestand wordt ervaren, en zo leidt tot psychische belasting of schade. Dat zal niet altijd terecht zijn, omdat er (nog) geen sprake is van ziekte, en omdat ziekte in de toekomst mogelijk niet zal ontstaan of kan worden afgewend door aanpassing van de leefstijl of andere preventieve maatregelen. Om te voorkomen dat gezonde individuen epigenetische risico-informatie onterecht gaan beschouwen als een presymptomatische kankerdiagnose, zal mogelijk aanpassing nodig zijn van de informatieverstrekking en begeleiding na een screeningsuitslag. Het blijkt bijvoorbeeld dat verschillende terminologieën voor dezelfde aandoening ('een hoog risico-aandoening' versus 'kanker') van invloed is op voorkeuren onder patiënten voor bepaalde typen behandelingen (invasief of niet-invasief) (Omer e.a., 2013). Ook bij goede informatievoorziening en communicatie blijft het risico bestaan dat screeningsdeelnemers risico-informatie als belastend zullen ervaren. Dat geldt overigens ook voor allerlei andere vormen van screening die bij de huisarts of via commerciële kanalen worden aangeboden.

Epigenetische gegevens kunnen wijzen op causale factoren voor het ontstaan van kanker, en daarmee schuld- of aansprakelijkheidsvragen neerleggen bij het individu zelf

Ten vijfde heeft de toepassing van epigenetische technologie en risicostratificatie gevolgen voor de manier waarop bevolkingsonderzoek wordt beoordeeld en georganiseerd. Het ethisch kader van Wilson en Jungner is ontwikkeld voor een programmatisch aanbod van bevolkingsonderzoek voor bevolkingsonderzoek naar een *ziekte*, niet naar *risico's* op ziekte. Dat houdt in dat sommige criteria (zoals 'Er moet een herkenbaar latent of vroeg symptomatisch stadium van de ziekte zijn' of 'Er moet overeenstemming bestaan over wie behandeld moet worden' (Wilson & Jungner, 1968)) niet zonder meer toepasselijk zijn. Bovendien worden screeningsprogramma's organisatorisch complexer, zeker als er niet op basis van één risico wordt gestratificeerd, maar

op basis van risico's voor vier of acht of meer ziekten, en screeningsprogramma's zodoende worden opgeknipt in meerdere sub-programma's. Als bevolkingsonderzoek haar programmatische karakter verliest, wordt het moeilijker om de kwaliteit te waarborgen en betrouwbare gegevens te verzamelen over de kosten-effectiviteit van sub-programma's. Vaak zijn gegevens uit prospectieve gerandomiseerde, gecontroleerde studies met veel deelnemers benodigd om goed inzicht te krijgen in de voor- en nadelen van een screeningsprogramma. Het opzetten van dergelijke grootschalige studies zal niet altijd mogelijk zijn bij kleiner wordende subpopulaties met gedeelde risico's. Het zal daarom ingewikkelder worden om wetenschappelijk aan te tonen dat de voordelen van 'personalised' screening opwegen tegen de nadelen. Verder zal bevolkingsonderzoek steeds meer gaan lijken op (preventieve) zorg, als screeningsdeelnemers op hun individuele risico's afgestemde aanbevelingen krijgen om hun gezondheid te verbeteren, en als de effecten van hun inspanningen op hun gezondheidsrisico's door de tijd heen kunnen worden gevolgd. Screeningsorganisaties zullen dan steeds meer op de stoel van de arts komen te zitten. Het is de vraag of screeningsorganisaties op een dergelijke rol zijn toegerust. Screening en vraag-gestuurde individuele patiëntenzorg zijn immers altijd stikt gescheiden domeinen geweest, elk met een eigen ethisch-juridisch kader en een eigen financieringsstructuur.

Burgers moeten bereid zijn om te handelen op basis van de resultaten van epigenetische screening, terwijl deelname aan screening ook vrijwillig moet zijn en blijven

Ten slotte zijn er zorgen rond de bescherming van gegevens en daarmee ook de privacy van deelnemers aan bevolkingsonderzoek. Hoewel uitvoerders van bevolkingsonderzoek zorg zullen (moeten) dragen voor een veilige opslag van persoonsgegevens, zouden bijvoorbeeld bij nader gebruik van gepseudonimiseerde gegevens voor medisch-wetenschappelijk onderzoek toch problemen kunnen ontstaan. Net als genetische gegevens kunnen epigenetische gegevens worden gebruikt om individuen te (her)identificeren, waarna gevoelige persoonsgegevens in het publieke domein terecht kunnen komen (Dupras & Bunnik, 2021). Epigenetische gegevens kunnen mogelijk wijzen op

causale factoren voor het ontstaan van kanker, en daarmee schuld- of aansprakelijkheidsvragen neerleggen bij het individu zelf of mogelijk bij derden, zoals werkgevers of overheden. Zorgen rond de bescherming van de privacy van deelnemers kunnen wellicht deels worden ondervangen door het *design* van de screeningstest: als een screeningstest slechts een handvol epigenetische markers in kaart brengt, die zijn geselecteerd opdat ze louter betrekking hebben op het kankerrisico en geen informatie geven over de wijze waarop – de leefstijl- of omgevingsfactoren waardoor – dat risico is ontstaan, dan zullen de resultaten van de screeningstest minder gevoelige informatie bevatten dan als de screeningstest het hele epigenoom of grote delen daarvan in kaart brengt. Als de resultaten van een dergelijke smallere test worden opgeslagen of hergebruikt voor onderzoekdoeleinden, zullen de risico's voor de privacy van deelnemers minder groot zijn.

Besluit

Zoals dat ook geldt voor een verantwoorde toepassing van andere screeningsmodaliteiten, moeten de voordelen van epigenetisch bevolkingsonderzoek naar kanker opwegen tegen de nadelen. Of die balans wordt gevonden, zal afhangen van de sensitiviteit en specificiteit van epigenetische screeningstests, maar ook van de te bereiken gezondheidswinst op lange termijn, en van de eigenschappen en uitkomsten van beschikbare alternatieven, zoals (poly)genetische en beeldvormende screeningsmodaliteiten. Voor een verantwoord screeningsaanbod zal epigenetische risico-informatie ook 'actionable' moeten zijn, dat wil zeggen dat er effectieve maatregelen beschikbaar moeten zijn voor burgers om hun kankerrisico's te reduceren. Bovendien moeten burgers bereid zijn – en in staat worden gesteld – om te handelen op basis van de resultaten van epigenetische screening, terwijl deelname aan screening ook vrijwillig moet zijn en blijven. Om het ethische vereiste van geïnformeerde toestemming te waarborgen, moeten informatievoorziening, educatie en de mogelijkheden voor ondersteuning bij de besluitvorming op peil worden gebracht. Het informeren van de bevolking over epigenetica vraagt om een brede inzet van screenings-, arts- en patiëntenorganisaties. Ten slotte vereist toepassing van risicostratificatie bij screening – op basis van epigenetische en/of andere biomedische gegevens – een andere aanpak, infrastructuur en organisatie van bevolkingsonderzoek, en mogelijk een nieuwe rol voor de (huis)arts.

Verantwoording

Dit artikel komt voort uit een onderzoeksproject getiteld 'Epigenome-wise: ethical, legal and societal

issues of new assays for DNA-methylation in cancer diagnostics and screening' (313-99-332), dat werd gefinancierd door de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), binnen het Maatschappelijk Verantwoord Innoveren (MVI) programma.

Literatuur

- Abblas M, Schermer M, Vergouwe Y, Bolt I. Autonomy challenges in epigenetic risk-stratified cancer screening: How can patient decision aids support informed consent? *Journal of Personalized Medicine* 2019; 9(1): 14.
- Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, Mann RM, Peeters PHM, Monninkhof EM, Emaus MJ. Supplemental MRI screening for women with extremely dense breast tissue. *New England Journal of Medicine* 2019; 381: 2091-2102.
- Bolt LLE, Bunnik EM, Tromp K, Pashayan N, Widschwendter M, de Beaufort I. Prevention in the age of personal responsibility: epigenetic risk-predictive screening for female cancers as a case study. *Journal of Medical Ethics* 2020 Nov 18; doi: 10.1136/medethics-2020-106146 [Online ahead of print].
- Chung FFL & Herceg Z. The promises and challenges of toxico-epigenomics: environmental chemicals and their impacts on the epigenome. *Environmental Health Perspectives* 2020; 128(1): 015001.
- Cohen JD, Li L, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, Douville C, e.a. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018; 359: 926-930.
- Cunliffe VT. The epigenetic impacts of social stress: how does social adversity become biologically embedded? *Epigenomics* 2016; 8(12): 1653-1669.
- Dupras C, Bunnik EM. Toward a framework for assessing privacy risks in multi-omic research and databases. *The American Journal of Bioethics* 2021; DOI: 10.1080/15265161.2020.1863516 [Online ahead of print].
- French DP, Cameron E, Benton JS, Deatin C, Harvie M. Can communicating personalised disease risk promote health behaviour? A systematic review of systematic reviews. *Annals of Behavioral Medicine* 2017; 51(5): 718-729.
- Grady WM, Yu M, Markowitz SD. Epigenetic alterations in the gastrointestinal tract: current and emerging use for biomarkers of cancer. *Gastroenterology* 2021; 160: 690-709.
- Hollands GJ, French DP, Simon J, Prevost AT, Sutton S, King S, Marteau TM. The impact of communicating genetic risks of disease on risk reducing health behaviour: Systematic review with meta-analysis. *British Medical Journal* 2016; 352: i1102.
- Ladd-Acosta C & Fallin D. DNA methylation signatures as biomarkers of prior environmental exposures. *Current Epidemiology Reports* 2019; 6(1): 1-13.
- Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, de Villiers CB. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genetics in Medicine* 2019; 21(8): 1708-1718.
- Leeuwen RW van, Oštrbenk A, Poljak M, van der Zee AGJ, Schuurin E, Wisman GBA. DNA methylation markers as a triage test for identification of cervical lesions in a high risk human papillomavirus positive screening cohort. *International Journal of Cancer* 2019; 144(4): 746-754.
- Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Weisenberger DJ, Laird PW e.a. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; 102(14): 1012-1022.
- Mannens MAM. Klinische implicaties van epigenetische veranderingen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2019; 163: D4123.
- Omer ZB, Hwang ES, Esserman LJ, Howe R, Ozanne EM. Impact of ductal carcinoma in situ terminology on patient treatment preferences. *JAMA Internal Medicine* 2013; 173(19): 1830-1831.
- Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, Esserman LJ, Easton DF, French D e.a. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2020; 17(11): 687-705.
- Santana da Cruz R, Chen E, Smith M, Bates J, de Assis S. Diet and transgenerational epigenetic inheritance of breast cancer: the role of the paternal germline. *Frontiers in Nutrition* 2020; 7: 93.
- Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR). *Weten is nog geen doen: Een realistisch perspectief op zelfredzaamheid*. Den Haag: WRR, 2017.
- Vears DF & Abramo F. Health, wealth and behavioural change: an exploration of role responsibilities in the wake of epigenetics. *Journal of Community Genetics* 2018; 9: 153-167.
- Widschwendter M, Jones A, Evans I, FORECEE (4C) Consortium. Epigenome-based cancer risk prediction: rationale, opportunities and challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2018; 15(5): 292-309.
- Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers*. Geneva: WHO, 1968; 34.
- Xavier MJ, Roman SD, Aitken RJ, Nixon B. Transgenerational inheritance: how impacts to the epigenetic and genetic information of parents affect offspring health. *Human Reproduction Update* 2019; 25(5): 518-540.

SAMENVATTING

Recente technologische ontwikkelingen geven artsen en onderzoekers steeds meer inzicht in de relaties tussen epigenetica en het ontstaan van kanker. In de toekomst kunnen epigenetische tests mogelijk worden ingezet in bevolkingsonderzoeken. Het epigenoom kan echter ook moreel gevoelige informatie opleveren over specifieke oorzaken van het ontstaan van kanker en daarmee schuldvragen oproepen. Bovendien is het epigenoom veranderlijk, waardoor gezondheidseffecten van aanpassingen van de leefstijl over tijd kunnen worden gemonitord, maar individuen ook steeds meer verantwoordelijk kunnen worden gehouden voor hun gezondheid. Dit artikel bespreekt ethische implicaties van mogelijke toekomstige toepassingen van epigenoomtechnologie in bevolkingsonderzoek naar kanker.

Trefwoorden: *epigenetica, bevolkingsonderzoek, risicostatificatie, kanker, maatschappelijk verantwoord innoveren.*

SUMMARY

Recent technological developments in epigenetics offer physicians and researchers insights into the relationships between the epigenome and cancer risks. In the future, epigenomics tests may be implemented in population screening programmes. The epigenome, however, contains morally sensitive information about specific causative exposures in an individual's past, thereby raising blame questions. Also, as epigenetic changes are dynamic and reversible, the health effects of lifestyle adaptations can be monitored over time, which may lead to increasing (and undue) responsabilisation of individuals for health outcomes. This paper discusses the ethical implications of potential future applications of epigenomics technologies in population screening for cancer.