

ABSTRACT

Brug af det humane genom i den daglige klinik vinder øget indpas i hospitalsverdenen globalt og giver helt nye muligheder for at individualisere screening, undersøgelser, behandlinger og opfølgning. Den danske strategi for personlig medicin, som er vedtaget af Folketinget, medfører etablering af et nationalt genomcenter, der sikrer en infrastruktur, som er på omgangshøjde med eller bedre end den, vi ser i omgivende lande. Indtil nu har specielt cancer og arvelige sygdomme nydt godt af den nye viden, men indenfor andre hyppige sygdomme opnår man ligeledes et spring fremad med denne strategi. Dette skyldes, at man dels kan finde disponerende ændringer i arvemassen for den enkelte sygdom mhp. screening, dels kan stratificere mange sygdomme til nye molekylære undergrupper, som kræver hver deres behandling. Sidstnævnte går hånd i hånd med udvikling af nye lægemidler til disse undergrupper og med den kommende brug af kunstig intelligens. De etiske og lovgivningsmæssige udfordringer skal adresseres under etableringen med individets selvbestemmelsesret i centrum.

EMNEORD Personalized medicine | genomic medicine | whole genome sequencing | national strategy | ethics.



Korrespondanceansvarlig forfatter:
TORBEN F. ØRNTOFT
orntoft@clin.au.dk

Genetiske undersøgelser i den personlige medicinæra

TORBEN FALCK ØRNTOFT, professor, speciallæge, dr.med., Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, national genområdgiver, Sundhedsministeriet og Nationalt Genom Center

► Accepteret til publikation den 17. januar 2019.

Tandlægebladet 2019;123;xxx-xxx

Vor viden om genomer er øget betragteligt de seneste 20 år. Det skyldes for en stor del udvikling af nye teknologier, der har muliggjort relativt billig sekventering af hele genomer ("the 1000 dollar genome" er nået for det humane genom) baseret på effektivt maskinel, et stort internationalt bioinformatisk samarbejde og tilpasning af etikolegale forhold igennem perioden.

Gennembruddet kom især omkring årtusindskiftet, da man overgik fra gel-baseret sekventering til multiple parallelle sekventeringer på glasplader, der på få kvadratcentimeter kunne huse millioner af små sekvenser. Pludselig var det computerne, der var for langsomme til at opsamle og behandle data, der produceredes med stor hast – og dette gælder ligeledes i dag. Det næste gennembrud vil formentlig kræve ny udvikling af hurtigere mikroprocessorer. Dette skyldes, at genomet består af ca. tre milliarder nukleotider (basepar), der læses ca. 40 gange hver, hvilket betyder, at et enkelt sæt genomdata indeholder 120 milliarder datapunkter. Som kuriositet kan nævnes, at et enkelt genom er printet ud på et institut i London og fylder en hel reolvæg med ringbind.

Det drejer sig om sekvensen på DNA-strengene, men hånd i hånd med dette er der ligeledes opbygget en hastigt øget viden om epigenetik og transkripter fra DNA-strengene. Epigenetik er en modifikation af DNA-strengen (methylering af CpG-øer (cytosin-fosfatdiester-guanin)), der som effekt kan lukke gener ned og ved fravær åbne gener. Dette sker i stort omfang i kræftceller, hvor vigtige gener, der skulle bekæmpe cellens kræftadfærd, slukkes. Det kan også ske i fostertilstanden, hvis den gravide kvinde eksempelvis sulter. Dette kan senere medføre øget risiko for metabolisk syndrom, når fosteret bliver til en voksen person.

Transkripter er produktet af aflæsning af DNA-strengen. De fleste kender messenger RNA, der skal oversættes til amino-

syre, som bliver til et protein. Der er omkring 20.000 gener i genomet indeholdende de proteinkodende nukleotider. Men udover dette er der mange andre transkripter, idet formentlig hele DNA-strengen afskrives – også hvor der ikke er gener. Dette har stor betydning, idet de proteinkodende gener kun udgør 2-3 % af genomet – resten er ikke-kodende, men ofte af betydning som regulator af de kodende områder. Eksempelvis er microRNA'er – små sekvenser på ca. 20 nukleotider – kendte for at kunne regulere gener op og ned. Men også lange ikke-kodende transkripter er nu kendte og synes for nogles vedkommende at fungere som en "svamp", der kan suge microRNA'er til sig enten for at beskytte dem eller for at sende dem til nedbrydning (1).

FAKTABOKS

Genomet: De klassiske to DNA-streng, men i moderne forstand også epigenomet og transkriptomet.

Epigenetik: En til dels arvelig modifikation af DNA-strengen, der er placeret i de områder, hvor regulering af genets udtryk finder sig. Herved kan et gen meget effektivt lukkes ned, som det bl.a. ses for mange gener i cancer, der totalt mister deres udtryk. Kvinder i Holland, der sultede under 2. verdenskrig, fødte børn med ændret epigenetik, som senere udviklede metabolisk syndrom med større sandsynlighed end andre.

Transkripter: Det produkt der opstår, når DNA-strengen afskrives, kan hidrøre fra exons og blive til protein, men også fra ikke-kodende områder, hvorfor man formoder, at hele DNA-strengen afskrives.

INDIVIDETS SYGDOMSAPOKALYPSE

Tager vi en tur i helikopteren og ser på en danskers levnedsløb, fødes de fleste sunde og raske, bliver rådgivet til sygdomsprofylakse igennem livet (motion, kost, ingen rygning), eventuelt udsat for kemoprofylakse (vitaminer, salicylsyre) og tilbudt offentlige screeningsprogrammer (gravide, nyfødte, cancerscreening). Alle bliver på et tidspunkt syge og skal behandles ud fra præcis diagnostik og udvælgelse af den relevante behandling. I efterforløbet efter svære sygdomme er der lange opfølgingsforløb og eventuel palliering.

I hele denne rejse gennem tilværelsen vil genomisk diagnostik fremover vinde indpas, ofte på sigt i samklang med andre data og informationer om det enkelte individ. Dette benævnes internationalt i dag personlig medicin eller præcisionsmedicin (selvom læger og tandlæger altid har justeret behandlinger til den enkelte) (Fig. 1).

Forebyggelse og screening

Man vil fremover på basis af genomisk information på hele befolkningsgrupper kunne udvælge de individer i befolkningen,

Rapporter om personlig medicin



Fig. 1. Figuren afbilder forsiden af nogle af de mange rapporter og indlæg, der har skabt grundlaget for en dansk personlig medicinstrategi. Yderligere oplysninger kan fås på Sundhedsministeriets og Danske Regioners hjemmesider – under "personlig medicin".

Fig. 1. The figure shows frontpages of some of the publications on Personalized Medicine made by public institutions in Denmark, and that formed the basis for the Danish strategy.

der har størst risiko for en given sygdom. Disse vil kunne tilbydes screeningsprogrammer på samme vis, som man i dag screener familier med arvelige tilstande, hvor sygdommen endnu ikke er brudt igennem. Vi kender i dag disponerende gener/nukleotid-varianter for en række sygdomme, fx prostatacancer og flere hjertesygdomme kortlagt ved såkaldte GWAS (Genome Wide Association Studies)-projekter. Skellet imellem et klassisk arveligt syndrom og en ophobet genetisk risiko for sygdom bliver efterhånden vanskeligt at definere. Man kan analysere allerede kendte gener, hvor man ved, at defekter kan give sygdomsrisiko – men ud over dette får vi nu data på små variationer i DNA-strengen (SNP'er single nucleotide polymorphisms), der ikke er sjældne, og som i kombination kan give kraftigt øget sygdomsrisiko. Hver lille SNP (én afvigende nukleotid fx A til G i mere end 1 % af befolkningen) giver et lille bidrag til sygdomsrisikoen, og uheldigvis er de additive, så risikoen kan summeres op, vel at mærke hvis man har det sygdomsfremkaldende nukleotid. Udvalger man fx de 30 SNP'er, der kan give højest risiko for atrieflimren i hjertet, kan man være uheldig at have mange, fx 25, hvilket øger sygdomsrisikoen. Et stort studie på 400.000 bloddonorer i UK viser, at 6 % af befolkningen vil have en risiko for atrieflimren, der er seks gange så stor som resten af befolkningen (2). For prostatacancers vedkommende finder man i familier med mange cancere en akkumuleret risiko på 100 %. Dette muliggør tilpasning af både forebyggelse og screeningsprogrammer til højrisikopopulationer – vel at mærke hvis man kender deres hele genomsekvens! Forebyggelse kan være baseret på generelle gode råd, men også involvere kemoprofylakse – eksempelvis ved at give trombocytthæmmere til ▶

FAKTABOKS

Genomiske risikovarianter forudsiger prostatakræft

Baggrund: 12 % af danske mænd får diagnosticeret prostatakræft. Man vil gerne finde dem, der har højest risiko for dette og screene dem for antigenmarkøren PSA i blodet, og samtidig lade dem, der ikke har en høj risiko, undgå PSA-screening.

Metode: Danske forskere har i internationalt samarbejde screenet hele genomet for varianter, der øger risikoen; der er fundet næsten 200 variationer i DNA'et (SNP'er), der øger risikoen. 33 SNP'er er udvalgt til at analysere blodprøver fra mere end 5.000 patienter i almen praksis og fra urinvejskirurgiske afdelinger. Foreløbige resultater tyder på, at der er mere end tre gange så mange tilfælde af prostatakræft i højrisikogrupperne.

Effekt: En gruppe på 10 % af alle mænd over 50 år bør følges med blodprøver, da de har mere end 30 % livstidsrisiko for at få prostatakræft. Hvis de diagnosticeres tidligt i forløbet, er overlevelsen bedre.

dem, der har stor risiko for atriefibrillen, eller salicylsyre til dem, der har stor tarmkræftsrisiko.

Diagnostik

Arvelige sygdomme og syndromer er i dag for mange sjældnes vedkommende detaljeret beskrevet og forstået, idet vi kan pege på relevante gener med relevante mutationer og rådgive derefter. Vi mangler dog stadig viden om, hvad der regulerer penentransen (arveanlægs evne til at slå igennem) – bliver det et svært tilfælde eller et godartet? Det kommer vi formentlig meget tættere på i de kommende 5-10 år, hvis vi følger sygdommens forløb i databaser. Påfaldende er det, at inden for nogle meget hyppige arvelige tilstande såsom brystkræft finder vi kun forklaringen i ca. halvdelen af de familier, vi undersøger. Der foreligger store muligheder for at forstå de ikke-kodende områder af genomet og hurtigt translatere dette til klinikken.

Et eksempel på den opnåede præcision har vi inden for patienter med dilateret aorta. Dette kan forårsages af ca. 35 kendte syndromer og tilstande, men næsten alle patienter har fået betegnelsen Marfans syndrom. Ved at anvende genomisk sekventering får ca. én ud af fire en ny mere præcis diagnose, der i tilfælde kan afsløre, hvilke andre organer der evt. bliver inddraget i fremtiden, og som bør underkastes billeddannende analyse såsom scanning.

Inden for hjertesygdomme kan man ligeledes ved sekventering af patienter med uventet hjertestop i ung alder ofte finde

forklaringen i gener, der styrer den elektriske overledning, eller hjertemusklaturens tykkelse og sammensætning.

Inden for cancer har sekventering vundet stor udbredelse og er nu godkendt som udredning i mange lande (3). Her sekventeres svulsten og sammenlignes med normalt DNA fra patienten, og de cancerspecifikke ændringer kortlægges. Disse kan anvendes til klassifikation af sygdomme, til prognostisering i visse tilfælde (stadig få) og til udvælgelse af behandling. Når det drejer sig om patienter med metastaser af ukendt oprindelse, anvendes transkriptomet (mRNA) til at fastslå udgangsorganet med størst sandsynlighed, da mRNA-aftrykket er ret organspecifikt.

Behandling

Kræftbehandling bliver i større og større grad udvalgt – når det drejer sig om biologiske lægemidler med kendt target – ud fra om patienten har mutationer, der matcher et lægemiddel. Der er ca. 20 godkendte lægemidler til dette formål og minimum 40 nye på vej i klinisk afprøvning. Endvidere kan immunterapi udvælges på basis af antal mutationer, idet hypermuterede svulster (> 500 mutationer i de kodende gener) oftest reagerer godt på denne terapi. Dette drejer sig eksempelvis om ca. 20 % af alle tyktarmscancere.

Opfølgning og palliering

Programmer for opfølgning er oftest generelle med scanning eller konsultation efter x antal måneder. Men dette bør i fremtiden afløses af en individorienteret plan, hvor mange med mildt sygdomsforløb kan undvære tæt opfølgning, og andre med høj risiko for øget sværhedsgrad af sygdom eller recidiv bør følges nøjere. Der er data for dette indenfor visse kræftsygdomme (4,5), og en del projekter er på vej til stratifikation af patientgrupper bl.a. fra England, hvor der igennem de seneste år har været afsat store summer til forskning i dette. Noget af det mest lovende er opfølgning af kræftpatienter baseret på cancer-DNA i cirkulationen. Her anvendes eksempelvis epigenetikken, idet de epigenetiske aftryk på genomet er meget organspecifikke og derfor kan afsløre, hvor cirkulerende tumor-DNA kommer fra.

Palliering anvendes ved livets afslutning. Det er kendt om end ikke i klinisk brug, at nogle tåler morfika meget bedre end andre uden at dette er genomisk beskrevet – et kommende forskningsfelt?

FREMtiden

Folketinget vedtog en forundersøgelse af feltet i 2016 og en lov om opbygning af et genomcenter i 2018.

Dette under tung inspiration fra udlandet, hvor man i England nu har sekventeret 100.000 patienter og er godt i gang i USA, Frankrig, Holland, Sverige, Estland og Finland. I Danmark opbygges et nationalt genomcenter for at sikre, at infrastrukturen til håndtering af de store datamængder er på plads – teknologisk set – men også ud fra sikkerhedsmæssige og etiske aspekter.

Genomcentret skal muliggøre brug af genomviden i den daglige klinik og forskning i den kliniske brug i fremtiden. Fokus er

FAKTABOKS

Basis for den danske strategi indenfor personlig medicin i årene frem til 2020

1. Den danske indsats inden for Personlig Medicin skal fokusere på patienterne. Genomsekventering skal ske i behandlingsøjemed og i forskningsprojekter.
2. Fortrolighed, individets selvbestemmelse, beskyttelse af oplysninger, og videnskabsetisk godkendelse er afgørende.
3. Anvendelsen af Personlig Medicin som standardtilbud i sundhedsvæsenet skal være evidensbaseret og samfundsøkonomisk bæredygtigt.
4. Genomsekventering og behandling af data skal forankres i offentligt regi.
5. Den nationale infrastruktur og de vedtagne standarder skal anvendes, og data skal deles sikkert til gavn for fremtidig forskning og behandling.
6. Udmøntning af midler til forskning som led i strategien skal ske i konkurrence - og skal som udgangspunkt være landsdækkende.

på danske patienter. Centeret indeholder faciliteter til sekventering af hele genomet, store computeranlæg (HPC, High Performance Computing) og stor lagerkapacitet. Den bioinformatiske ekspertise vil blive etableret dels centralt, dels rundt omkring i landet, og den konkrete tolkning af genomvarianter hos den enkelte patient vil foregå tæt på patienten i multidisciplinære teams, der inddrager alle medicinske specialer.

klinisk relevans

Hvad er den kliniske relevans af denne nye teknologi og nye viden?

Inden for den klassiske kliniske genetik var indsigten i genernes sekvens og organisation et gennembrud, der medførte, at man nu kunne forstå og molekylært beskrive mange velkendte og ofte meget sjældne genetiske sygdomme. Husk på, at i 1990'erne kunne man publicere, at man havde fundet sekvensen på et gen i tidsskriftet Nature! I dag får vi alle 20.000 gener på seks dage, så hurtigt er det gået de sidste 20 år. Med billiggørelse af teknologien og udbygning af bioinformatik og store HPC-anlæg (High Performance Computing) kan vi nu ubesværet anvende genomteknologier i patienthåndtering og i analyser af befolkningen.

Dette store og dyre setup vil på sigt kunne rumme ikke blot genomiske data, men også andre former for data af relevans for et individs sundhed. Udbredelse af kunstig intelligens til diagnostik er på vej i udlandet. Multiple data fra blod-, vævs-, genom- og proteinalyser osv. vil kunne huses i en data-sø – hvorfra der trækkes relevante data baseret på algoritmer, der vil blive udviklet fremover, ikke blot i Danmark og den vestlige verden – men også som et af de 10 områder, Kina vil fremme i de kommende år.

ETIKO-LEGALE PROBLEMSTILLINGER

Der er mange etiske og legale problemstillinger, der skal være afklaret FØR brug af genomiske analyser. Desuden er der allerede truffet beslutning i Folketinget om, hvad den danske strategi skal bygge på, listet i faktaboksen ovenfor. Det er vigtigt, at der er en løbende dialog med befolkningen, og at individets selvbestemmelse overholdes og udmøntes i brugbare retningslinjer for landets behandlere. Eksempelvis kan en patient forlange, at vedkommendes genomsekvens udelukkende må anvendes til vedkommendes behandling, ikke til forskning. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

GENOMIC ANALYSES IN THE PERSONALISED MEDICINE ERA

The understanding of the human genome is now finding its way into the daily clinic in hospitals world-wide. It opens new possibilities for individualized screening, examinations, treatments and follow-up. The Danish Parliament has decided on a strategy for Personalized Medicine in Denmark. It includes the formation of a Danish National Genome Centre that will coordinate the activities, and house many of these. Up to now

mainly cancer and inherited diseases have utilized genomic knowledge, however, several other diseases are now benefiting from this tool also. Risk variants in the genome can be used for screening purposes, and many diseases can be stratified into sub groups based on different genomic components. This is leading to development of new targeted medicine aimed at subgroups. There are ethical and legal challenges that need to be addressed, with the individual's right to make his or her own decision in relation to the focus.

LITTERATUR

1. Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 2013;495:384-8.
2. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219-24.
3. Cheng ML, Berger MF, Hyman DM et al. Clinical tumour sequencing for precision oncology: time for a universal strategy. *Nat Rev Cancer* 2018;18:527-8.
4. Dyrskjöt L, Reinert T, Algaba F et al. Prognostic Impact of a 12-gene Progression Score in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Validation Study. *Eur Urol* 2017;72:461-9.
5. Eich ML, Dyrskjöt L, Netto GJ. Toward personalized management in bladder cancer: the promise of novel molecular taxonomy. *Virchows Arch* 2017;471:271-80.
6. Dadaev T, Saunders EJ, Newcombe PJ et al. Fine-mapping of prostate cancer susceptibility loci in a large meta-analysis identifies candidate causal variants. *Nat Commun* 2018;9:2256.