

”Spørg professoren”

Jørgen E. Nielsen, professor, overlæge, Phd.

Neurogenetisk Klinik & Forskningslaboratorium
Nationalt Videnscenter for Demens
Rigshospitalet,
Københavns Universitet
Danmark





Disposition

- Basal genetik
 - Gener
 - Varianter
 - Konsekvenser
 - Metoder
 - Fortolkning
- Nationalt Genom Center
- Baggrunden for udfordringerne i forhold til behandling
- ”Spørg professoren”



Gener og varianter/mutationer

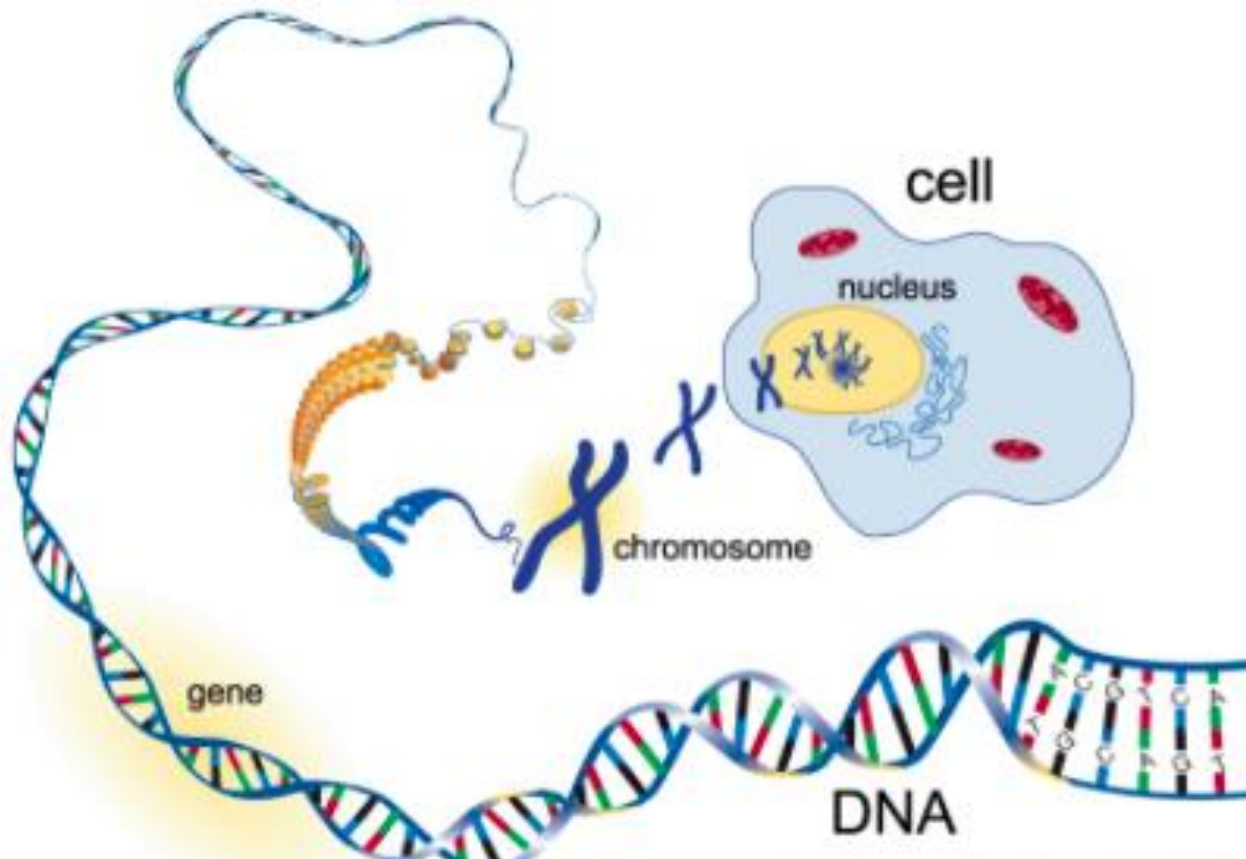
- Arvelige egenskaber og sygdomme nedarves via gener
- Genetisk betingede sygdomme skyldes en eller flere abnormiteter i genomet (monogent betinget: defekt i ét gen)
- Multifaktoriel eller monogen (autosomal recessiv, autosomal dominant eller X-bd)
- Varianter og mutationer
- DNA – gener – kromosomer

Et menneske har 23 kromosom-par

Hvert kromosom-par består af ét kromosom fra mor og ét fra far

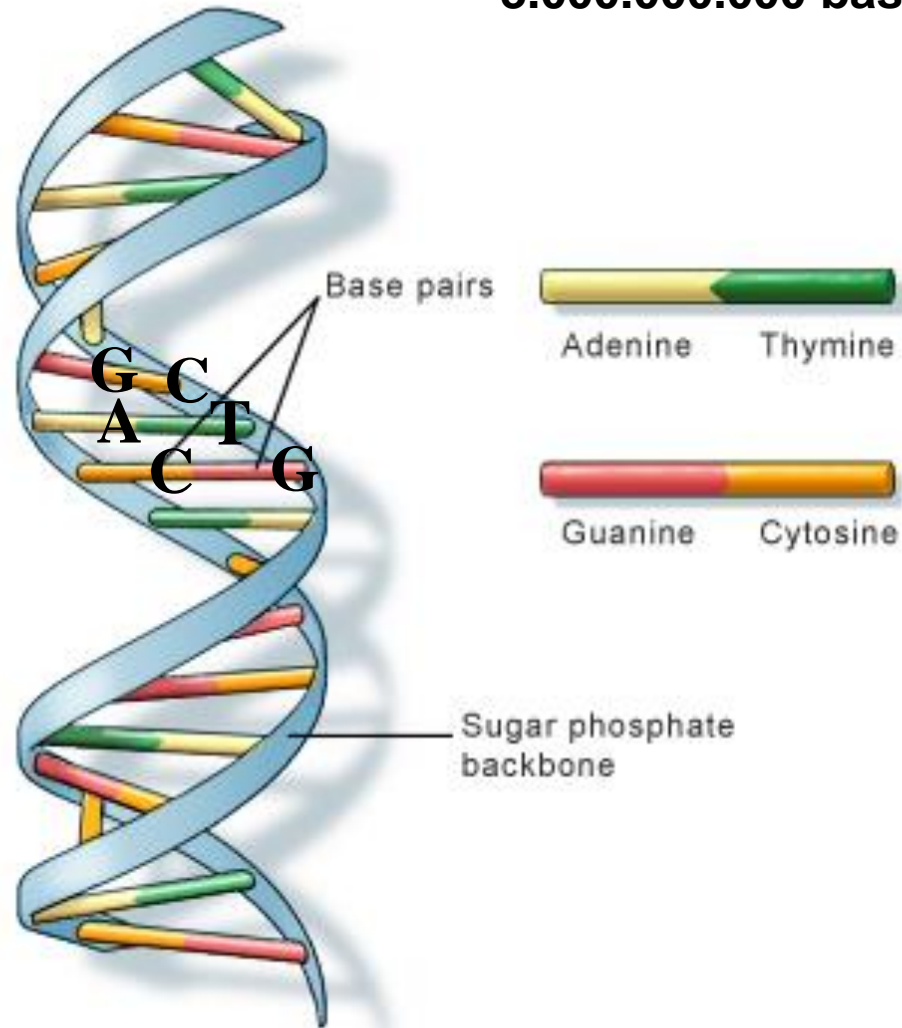


DNA – gener – kromosomer

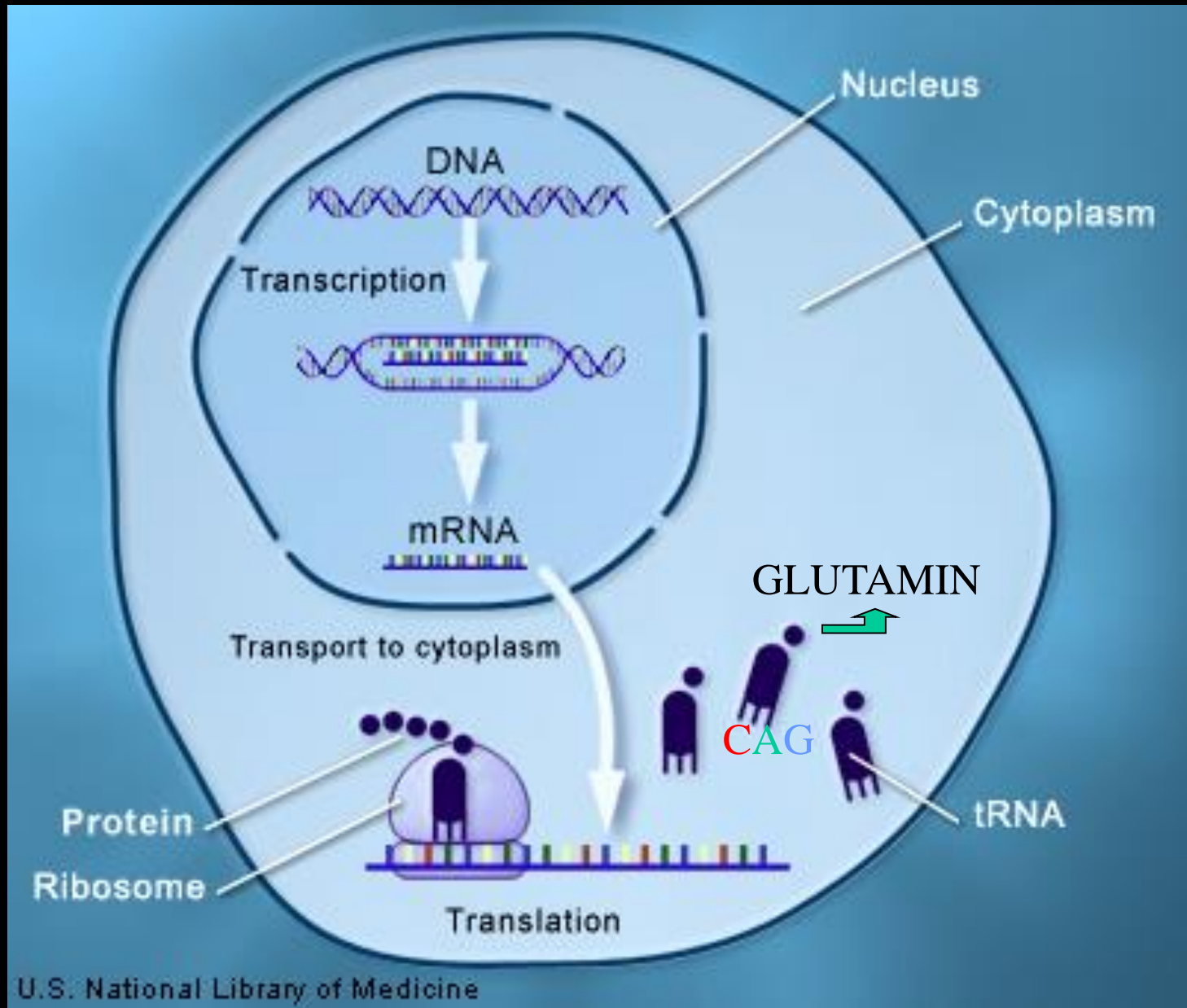


Udsnit af DNA

3.000.000.000 basepar



Fra DNA til protein



Varianter: DNA ændring og konsekvens

Normale sekvens:

DNA: DERKANSTÅTREPARSKOBAGDENGRÅDØR
Protein: DER KAN STÅ TRE PAR SKO BAG DEN GRÅ DØR

Missense mutation:

DNA: DERKANSTÅTREPARSKIBAGDENGRÅDØR
Protein: DER KAN STÅ TRE PAR SKI BAG DEN GRÅ DØR

Udskiftning af aminosyre

Nonsense mutation:

DNA: DERKANSTÅTRXP~~PARSKOBAGDENGRÅDØR~~
Protein: DER KAN STÅ TRX

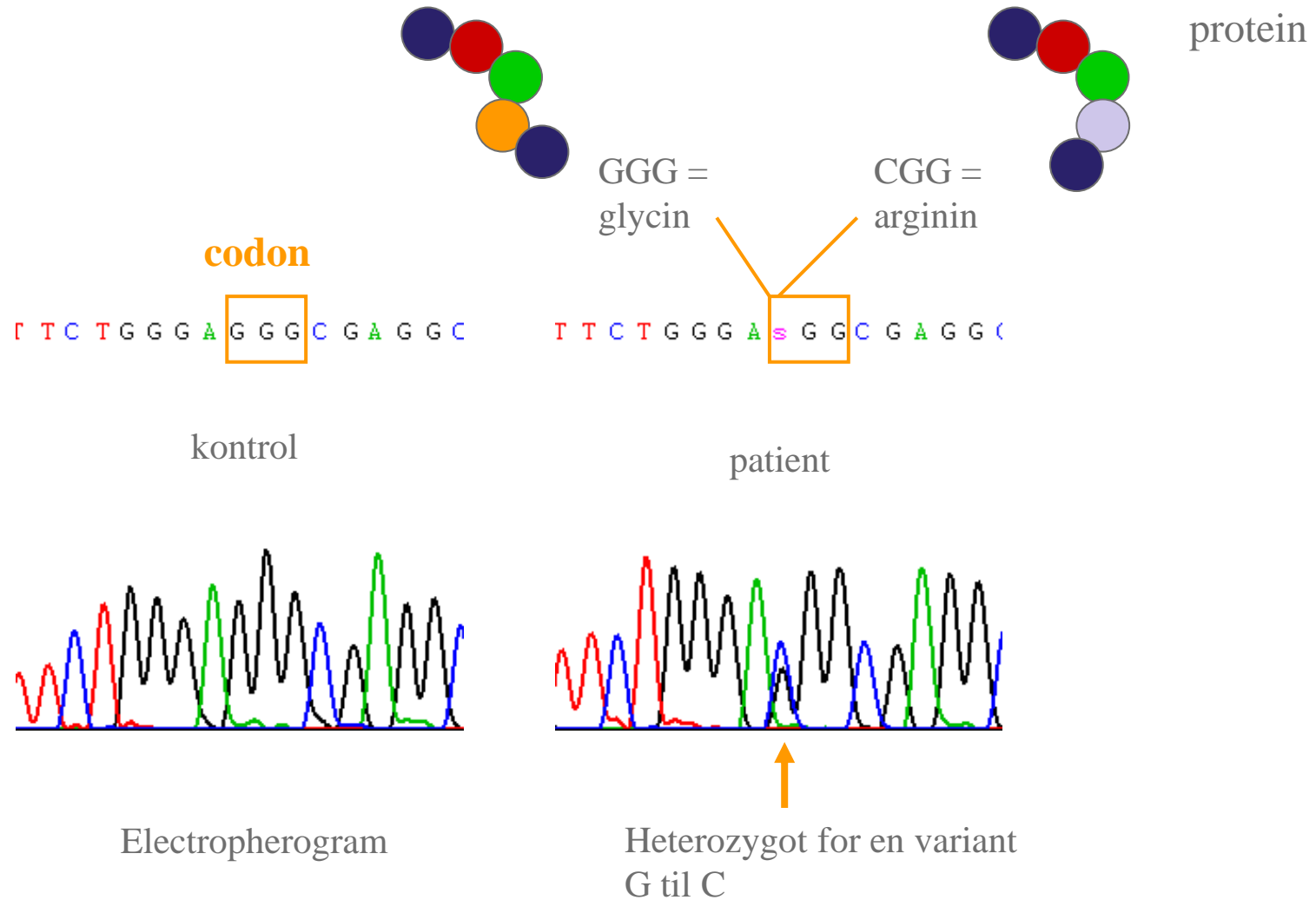
Forkortet protein

TRX = stopcodon

Skift i læseramme (deletion/insertion)

DNA: DERKANSTÅTREPR~~SKOBAGDENGRÅDØR~~
Protein: DER KAN STÅ TRE PRS KOB AGD ENG RÅD ØR

DNA variant i kandidatgen – sygdomsfremkaldende variant?



Metoder - udvikling



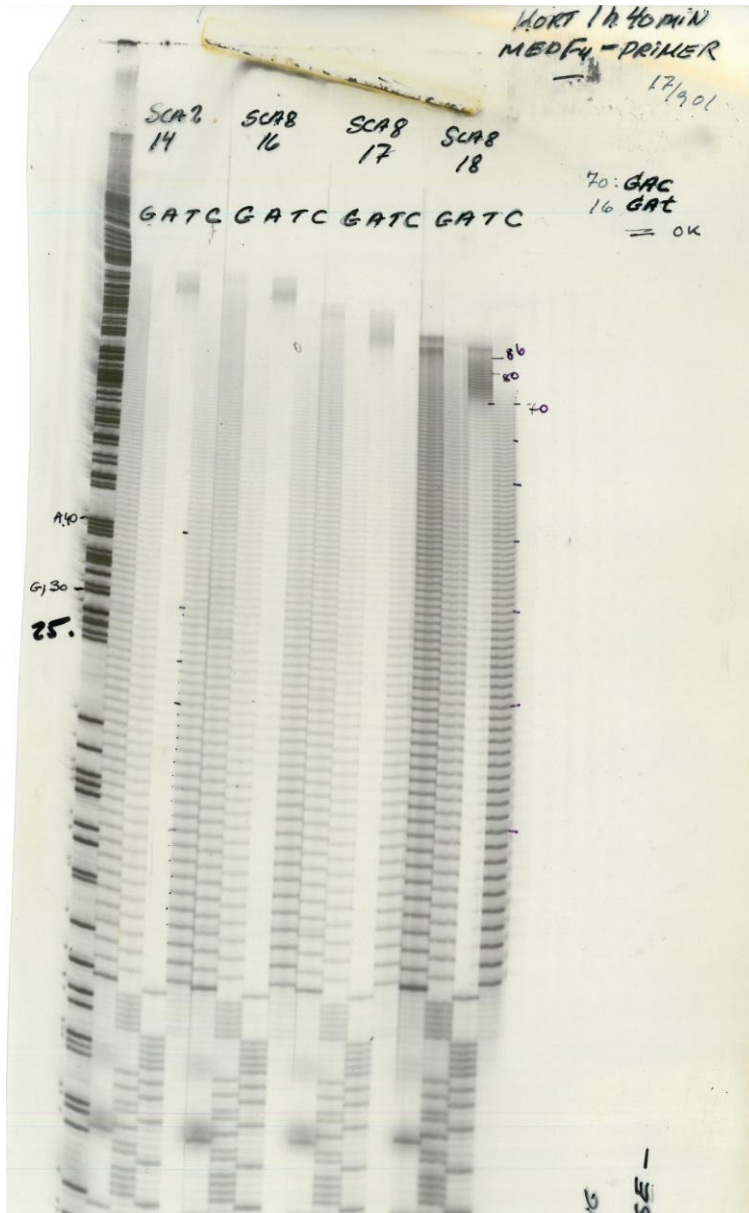
Sanger sekventering



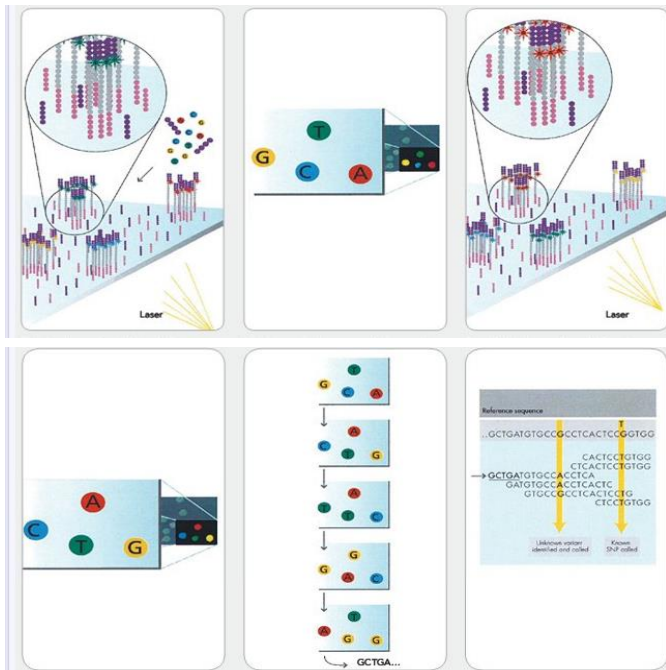
Targeteret sekventering



Exom/genom sekventering



Illumina - Sekventering

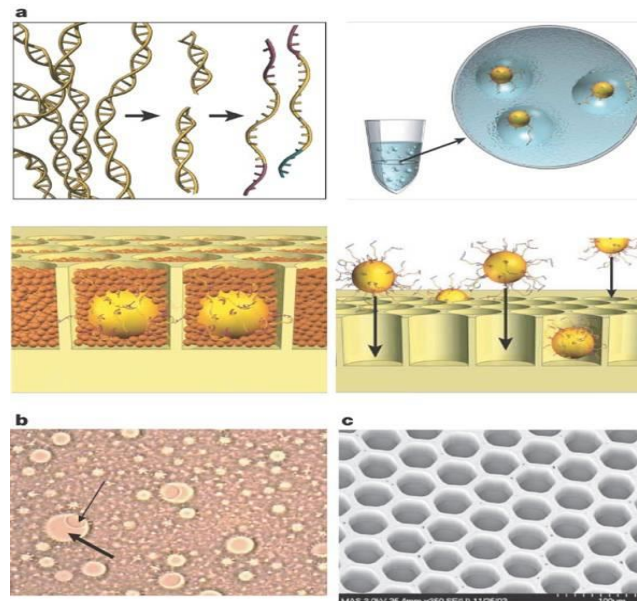


Laser detektion i specifikke clusters af fluorescens mærkede nukleotider



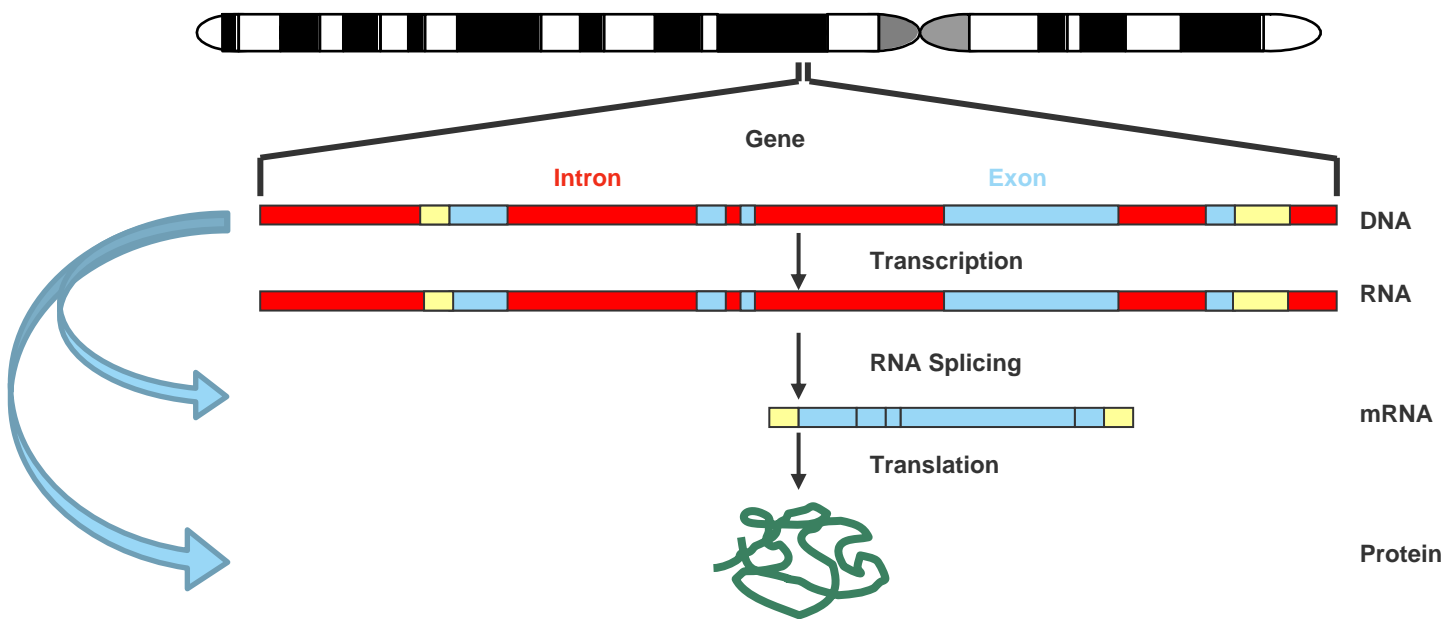
Ion Proton/Life Tech - Sekventering

Multiplex PCR ~294,000 primer pairs across 12 primer pools

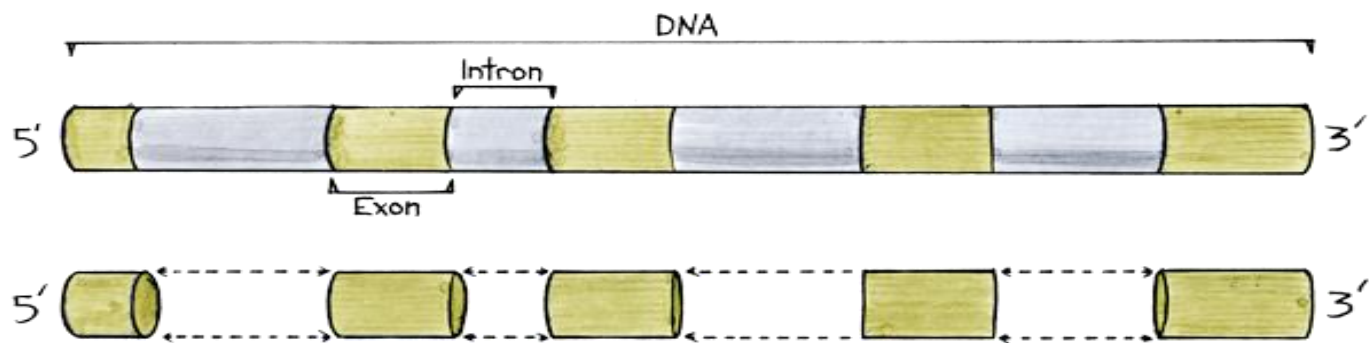


Avanceret pH meter:
Detektion af ændring i pH





Et exom er den proteinkodende del af et genom (30-60 Mb)
 200.000 exons, 85% af sygdomsassocierede variationer i exons
 eller splice site junctions
 20.000 proteinkodende gener



Variant fortolkning og klassifikation

HGMD: Germline mutations in nuclear genes that underlie or are associated with human inherited diseases. Primarily from published literature

OMIM: Focus on the molecular relationship between genetic variation and phenotypic expression. Secondary source of information – reviews literature. Limitations of the curators – experts? Do not routinely correct findings.

RAPID COMMUNICATION

Large Numbers of Genetic Variants Considered to be Pathogenic are Common in Asymptomatic Individuals

Christopher A. Cassa,^{1,2,3,4*} Mark Y. Tong,⁵ and Daniel M. Jordan^{1,2,6}
Received 24 April 2013; accepted revised manuscript 20 June 2013.

Human Mutation



Op mod 25% af ‘kendte’ patogene varianter er formentlig sjældne normalvarianter

Hvordan ser vi forskel på (normal)variation og klinisk relevant patogen variant?

“The challenge with imprecise data in precision medicine”

Kriterier

Trunkerende
Større deletioner
ATG, splice-sites, stop

De novo

Funktionelle studier
Kendt som mutation
Uafhængige fund
Sig. høj prævalens i patienter

Lokaliseret i hot-spot region
Fravær i kontroller
I trans med kendt mutation (ved AR sygdomme)
Anden kendt mutation i samme kodon
In frame del/dup
Få varianter kendt i genet
In silico prædiktioner

Segregerer med fænotypen
Allel-frekvens

5-klasser af varianter

Patogen

Sandsynlig patogen

Variant med usikker klinisk betydning (VUS)

Sandsynlig benign

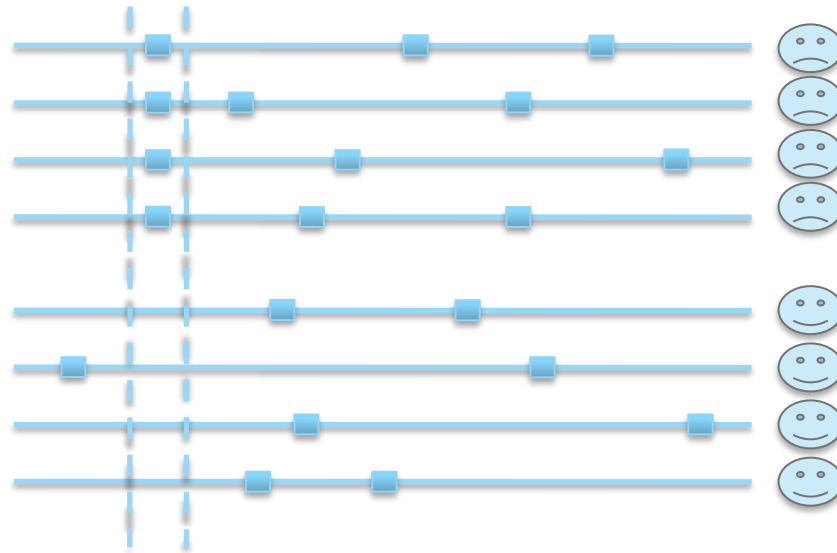
Benign

© American College of Medical Genetics and Genomics **ACMG STANDARDS AND GUIDELINES** | Genetics
inMedicine
Submitted 28 January 2015; accepted 28 January 2015; advance online publication 5 March 2015. doi:10.1038/gim.2015.30

Standards and guidelines for the interpretation of sequence
variants: a joint consensus recommendation of the American
College of Medical Genetics and Genomics and the
Association for Molecular Pathology

Manuel vurdering

Ideelle scenarie



- Varianten er tilstede hos alle afficerede og fraværende hos alle uafficerede
- Varianten er lokaliseret i et gen med kendt funktion og ødelægger proteinet.

Eksempler på begrænsninger ved exomsekventering (WES):

- 1. Nogle få exons er ikke med i analysen
- 2. Gener i mitochondrielle genom
- 3. Strukturelle afvigelser (ex. translokationer/inversioner)
- 4. Repeatsygdomme
- 5. Andre CNV'er
- 6. Gener i introns
- 7. Gen-gen interaktioner (fx SMN1/SMN2)
- 8. Epigenetiske ændringer (ex methylering)
- 9. Coverage

Helgenomsekventering (Whole Genome Sequencing, WGS)

- Reelt 95-98% af genomet (WES: 2%)
- Bedre og mere ensartet coverage
- Længere reads (bedre detektion af kopitalsvarianter (CNV'er))
- WES giver ingen information om regioner udenfor exomet (fx regulatoriske regioner) men er billigere og mere målrettet
- Kapacitet og svartid en udfordring
- Nationalt Genom Center



Om Nationalt Genom Center

I december 2016 lancerede regeringen og Danske Regioner den nationale strategi for personlig medicin. En central drivkraft for strategien var oprettelsen af det Nationale Genom Center, der sikrer, at en række initiativer fra strategien føres ud i livet.

Det Nationale Genom Center er omdrejningspunkt for en visionær og balanceret udvikling af personlig medicin i Danmark. Nationalt Genom Center er oprettet som en selvstændig organisation under Sundhedsministeriet. Regeringen har i alt afsat 100 mio. kr. i 2017-2020 på finansloven for 2017 til at medfinansiere arbejdet med personlig medicin.

Nationalt Genom Centers opgaver

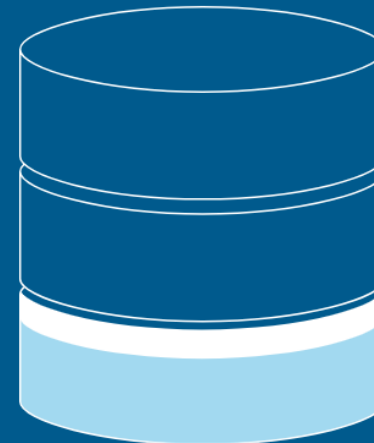
Vores overordnede opgave i Nationalt Genom Center er at skabe grundlag for udvikling af bedre diagnostik og mere målrettede behandlinger ved hjælp af genetiske analyser (genomsekventering). I tæt samarbejde med blandt andet de sundhedsfaglige miljøer i regionerne, forskningsverdenen og fonde er vi med til at virkeliggøre den nationale strategi for personlig medicin. Vi opbygger blandt andet en fælles teknologisk infrastruktur - en fælles ressource - til dataanalyse, lagring og videndeling, som har kapacitet til at opbevare og kombinere store mængder af forskellige data.

I Nationalt Genom Center medvirker vi også til at sikre, at borgere og patienter inddrages i udviklingen af personlig medicin i Danmark, og at vi får belyst de etiske og juridiske aspekter, der er forbundet med en øget anvendelse af teknologier inden for genetiske analyser (genomsekventering).



Antal genomer i den
nationale genomdatabase

19.275



14.319

genomer med finansiering af Novo Nordisk Fonden har bidraget til patientbehandling



4.956

genomer er indberettet til Nationalt Genom Center og har bidraget til patientbehandling eller forskning i personlig medicin

Per 16.10.2023

Patientgrupper

En række patientgrupper er udvalgt til at blive tilbudt en omfattende genetisk analyse (helgenomsekventering) via Nationalt Genom Center. Herunder kan du læse om de faglige anbefalinger for de patientgrupper, der er i drift, og som er udarbejdet af de nationale specialistnetværk. Find også oversigten over samtlige udvalgte patientgrupper, samt læs om, hvordan patientgrupperne er udvalgt.

Faglige anbefalinger for patientgrupper i drift

Se de nationale specialistnetværks faglige anbefalinger, herunder indikationer og kriterier, for klinisk anvendelse af omfattende genetiske analyser (helgenomsekventering) for patientgrupperne.

[Faglige anbefalinger for patientgrupper i drift](#)

De valgte patientgrupper

- Arvelige hjertesygdomme
- Arvelig hæmatologisk sygdom, inkl. børn og unge med uafklaret cytopeni (patienter med blodsygdomme)
- Arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme
- Audiogenetik
- Endokrinologiske patienter (fx patienter med visse stofskiftesygdomme)
- Fetal medicin (diagnostik af fostre)
- Hæmatologisk kræft (fx visse typer af leukæmi)
- Kræft hos børn og unge (op til 18 år)
- Kræft hos unge voksne (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne
- **Neurogenetiske patienter (fx visse former for (arvelige) muskelsygdomme)**
- Nyrsvigt
- Oftalmologi
- Primær immundefekt (fx patienter, der lider af gentagne infektioner)
- Psykiatri børn og unge
- Sjældne sygdomme hos børn og voksne
- Svære arvelige hudsygdomme
- Udbredt og uhelbredelig kræft

Processen for valg af patientgrupper

Information til rekvirenter



Abonner på opdateringer om patientgrupper. Du modtager en bekræftelsesmail.

E-mail *

Skal ændres til: E-mail

Tilmeld →

Fremeld →

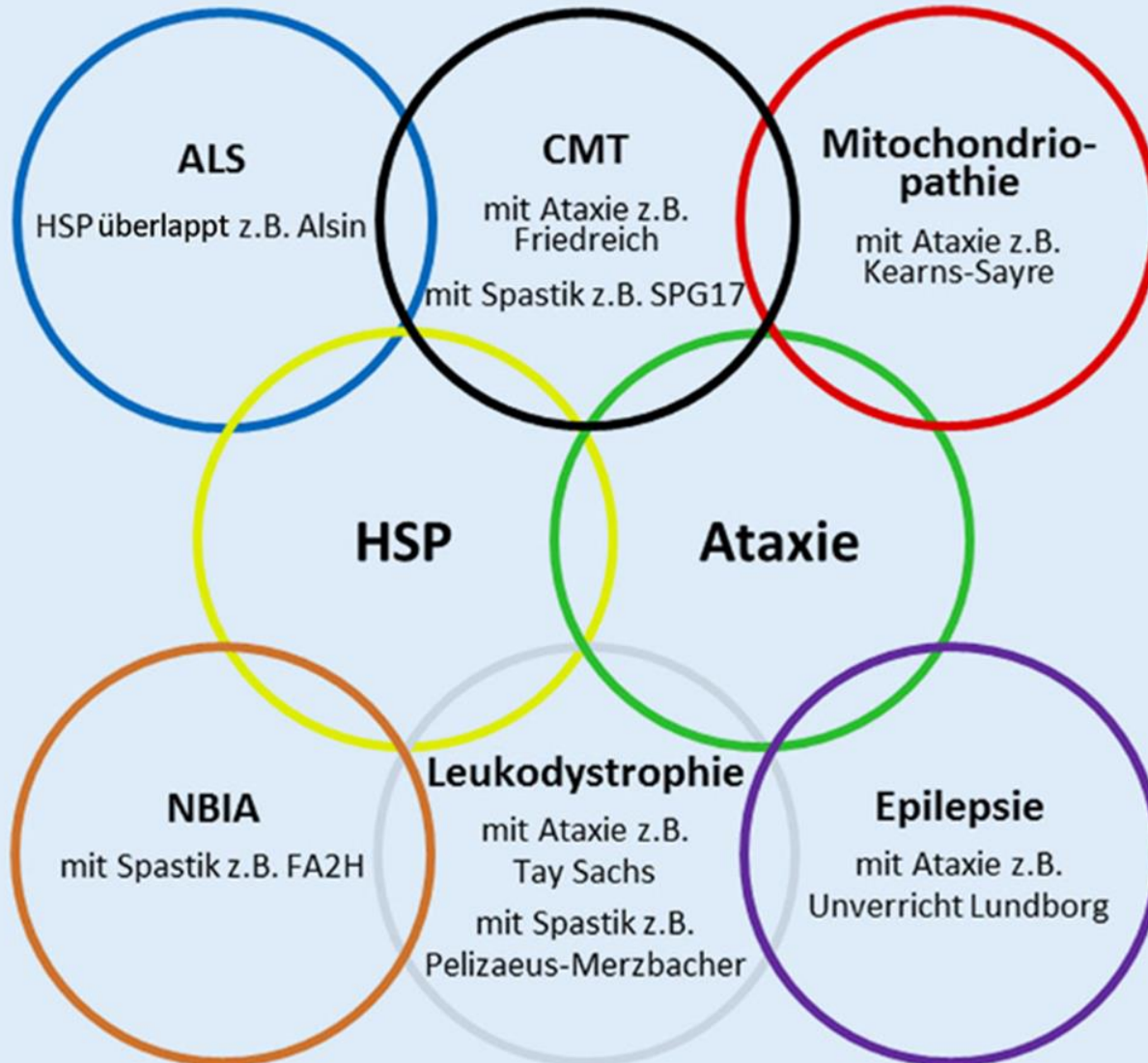
Du accepterer NGC's persondatapolitik: [Vilkår for abonnement](#)

Felter med (*) skal udfyldes

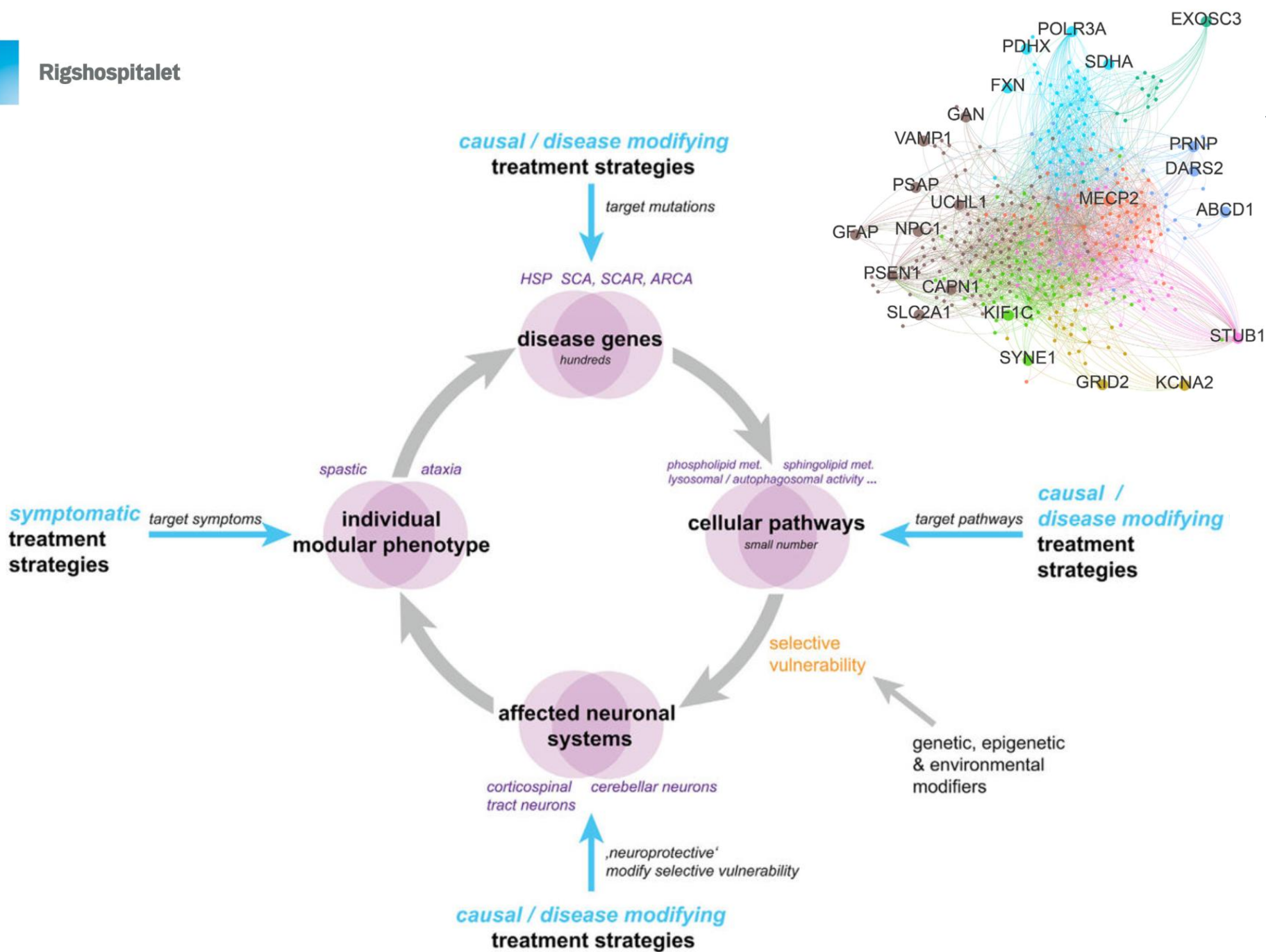
Neurogenetiske patienter Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer

Indikationer	Patientgruppen neurogenetik indeholder følgende seks indikationer:
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidligt debuterende demenssygdom 2. Hereditær neuropati 3. Hereditær ataksi og spastisk paraplegi 4. Mistanke om arvelig muskelsygdom 5. Arvelig basalgangliesygdom 6. Mistanke om arvelig epilepsi
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet 1390 per år. Det er derudover estimeret, at 650 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering.</p> <p>Der skal benyttes 1790 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter og familieanalyser (trio). Derudover ønsker specialistnetværket at der benyttes yderligere 714 helgenomsekventeringer til tidligere henviste patienter samlet over de første år.</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<p>Det anbefales, at helgenomsekventering erstatter nuværende genetiske diagnostik for alle indikationer.</p>
Diagnostisk udbytte	<p><u>Nuværende diagnostik</u></p> <p>For indikationerne Tidligt debuterende demenssygdom, hereditær ataksi og spastisk paraplegi og hereditær neuropati får ca. 30% procent af patienterne en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik.</p>



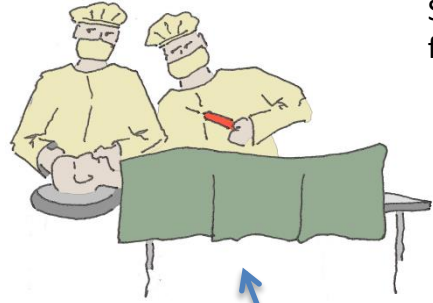
- 125 HSP-gener
- 184 Ataksi-gener



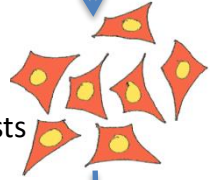
Patient with inherited AD, FTD, HD, HSP, SCA.....



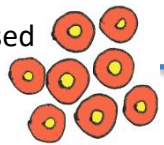
Cell-based therapy



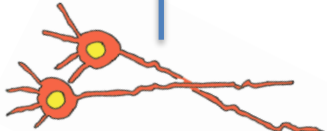
Skin fibroblasts



Diseased iPSC

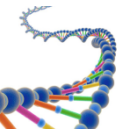


Development of medical drugs



Diseased neurons

Correction of potential mutation

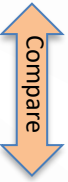


Healthy neural progenitor cells

Healthy iPSC



Studies of molecular pathology



Healthy neurons