

8 eksempler på genetisk diagnostik der gør en forskel for patienterne

Nationalt Genom Center har via bestyrelsen for Personlig Medicin indsamlet en række anonymiserede eksempler på anvendelsen af genetisk testning og genetisk information i diagnostik og behandling af patienter og i forskning.

Her præsenteres 8 af de indsamlede eksempler. Eksemplerne er udvalgt for at give et indblik i nogle af de områder, hvor der er opnået stor succes med genetisk diagnostik - både med undersøgelse af store dele af arvemassen og med undersøgelse af allerede kendte kandidatgener. Det er forventningen, at helgenomsekventering fremover kan bidrage betydeligt til videreudviklingen inden for genetisk diagnostik til gavn for patienterne.

Eksemplerne er beskrevet af Nationalt Genom Center på basis af beretninger fra klinikere og forskere.

Eksemplerne er repræsentative for hele landet, idet de udføres på flere forskellige diagnostiske centre i Danmark i dag:

- Genetisk monitorering kan opspore tilbagevendende kræftceller langt før eksisterende metoder (side 3)
- To eksempler på exomsekventering som redskab til diagnostik af sjældne sygdomme (side 5)
- Arvelig hjertesygdom - når genetisk diagnostik kan redde liv (side 6)
- Ny teknologi diagnosticerer langt flere patienter med sjældne sygdomme i immunsystemet end tidligere (side 8)
- Klinisk anvendelse af gensekventering til fastlæggelse af specifik diagnose hos børn med kronisk nyresygdom (side 9)
- Genetisk udredning af arvelig brystkræft (side 10)

FAKTABOKS

Sekventering: aflæsning af den genetiske kode i et bestemt stykke DNA, dvs. rækkefølgen af baser i DNA

Kandidatgen: Et gen, hvori variationer på forhånd er kendt som årsag til en specifik sygdom

Exom: den del af arvemassen som indeholder gener der koder for proteiner. Exomet udgør cirka 2% af genomet for mennesker

Exomsekventering: sekventering af exomet

Genom: den komplette genetiske information indeholdt i kromosomerne

Trio-exomsekventering: exomsekventering af patient, dennes mor og far. En metode der bruges til kunne sortere data med henblik på hovedsageligt at kunne finde genetiske varianter hos patienten, som er nyopståede (de novo) eller varianter der er nedarvet fra begge forældre (recessiv arvegang)

FORSKNING:

Genetisk monitorering kan opspore tilbagevendende kræftceller langt før eksisterende metoder

Et eksempel på et forskningsprojekt der snart kan få potentiel stor betydning for tarmkræftpatienter.

Problemstilling

Omkring to tredjedele af alle tarmkræftpatienter opereres med henblik på at blive helbredt, men på trods af operation får 25-30 % af dem tilbagefald.

Risikoen for tilbagefald kan reduceres med kemoterapi, men da kemoterapi er forbundet med betydelige bivirkninger, gives behandlingen kun til patienter med stor risiko for tilbagefald. I dag vurderes risikoen på basis af den fjernede tumor. Risikomarkørerne er ikke helt optimale, og derfor bliver mange patienter i dag overbehandlet med kemoterapi (ville aldrig få tilbagefald men fik kemoterapi alligevel), mens andre underbehandles (får tilbagefald men fik ikke kemoterapi).

For at finde tilbagefaldene og behandle dem, undersøges patienterne i dag med CT-scanning efter 12 og 36 måneder. Desværre betyder denne strategi, at mange tilbagefald først opdages, når der ikke længere er mulighed for helbredende behandling.

Forskningsprojektet

I et forskningsprojekt er der siden 2014 udtaget blodprøver efter omkring 650 patienters operation, og blodprøverne er undersøgt for forekomst af kræft-DNA. Undersøgelsen viser, at hvis der stadig er solide tumorer i patienten, frigiver de kræft-DNA, som kan måles i blodet.

Resultaterne viser, at hvis en patient har kræft-DNA i blodet efter operationen, er risikoen for at få tilbagefald meget stor (~100 procent). Forekomsten af kræft-DNA i blodet er således en meget bedre indikator af risikoen for fremtidig tilbagefald end den tumorundersøgelse, der anvendes i dag.

Kræft-DNA-undersøgelsen har potentiale til at blive den markør, der fremover vil blive anvendt til at afgøre, hvilke patienter der skal have kemoterapi.

Resultaterne af forskningsprojektet viser, at hos de patienter, hvor behandlingerne vurderes at have haft klinisk effekt, er niveauet af kræft-DNA i blodet faldet tilsvarende. Det vil sige, at *kræft-DNA kan bruges som markør for behandlingsrespons*. Samtidig viser resultaterne, at *kræft-DNA målinger i blodprøverne finder tilbagefaldene ca. 10 måneder før, de opdages med CT-scanning*. Det har potentielt set stor klinisk betydning, at opdage tilbagefaldene tidligt, da der er flere og bedre behandlingsmuligheder, jo tidligere tilbagefaldet opdages.

Nyt stort studie i 2018

I 1. kvartal af 2018 opstartes et stort nationalt studie, hvor 1.800 patienter vil blive inkluderet og løbende få taget blodprøver. Der er flere mål med studiet, men samlet set er det at vise, at individualiseret og personlig opfølgning ved hjælp af sekventering af løbende indsamlede blodprøver, kan føre til:

- færre underbehandlinger, da undersøgelsen af kræft-DNA i blodet er en meget bedre markør for tilbagefaldsrisiko, end de markører der i dag anvendes.
- færre overbehandlinger med kemoterapi, og dermed en reducere af andelen af patienter der behandles unødigt, som derfor slipper for komplikationer og bivirkninger.
- hurtig opdagelse af tilbagefald, og dermed mere effektiv tilbagefaldsbehandling.
- en samlet bedre overlevelse for patienter med tarmkræft.
- en bedre udnyttelse af sundhedssystemets ressourcer ved at anvende disse til behandling af patienterne med størst risiko.

Konklusion

Forskningsstudiet har været en stor succes, og intet af ovenstående havde været muligt, hvis ikke der kunne anvendes sekventering til at undersøge for kræft-DNA i blod. Kræft-DNA-undersøgelsen har potentiale til at blive den markør, der fremover vil blive anvendt til at afgøre, hvilke tarmkræftpatienter der skal have kemoterapi.

Patienternes holdning til brugen af genetisk information

Både patienter og klinikere har været tilfredse med at deltage. Patienterne viser generelt interesse for at blive fulgt så effektivt som muligt efter operationen. De er bekymrede for bivirkningerne ved kemoterapi og risikoen for at få tilbagefald. Der har ikke været ængstelse eller modstand mod sekventeringsundersøgelsen.

DIAGNOSTIK:

To eksempler på exomsekventering som redskab til diagnostik af sjældne sygdomme

Eksempel 1: Hvordan sekventering af store dele af arvemassen kan afslutte flere års diagnosejagt ved fund af sjældne sygdom - og dermed give forældre vished og mulighed for fosterdiagnostik ved fremtidige graviditeter.

Problemstilling

Et barn med mental sygdom har fået foretaget adskillige genundersøgelser gennem sin barndom uden resultat. Som led i genetisk udredning blev patienten henvist til en klinisk genetisk afdeling for at finde den korrekte diagnose og rådgive forældre om gentagelsesrisiko.

Der blev foretaget exomsekventering på både patient og begge forældre (trio-exomsekventering) for at kunne finde genetiske varianter hos patienten, som enten er nyopståede eller varianter nedarvet fra begge forældre.

Sekventeringsresultat

Ved trio-exomsekventering fandt man en nyopstået genfejl hos patienten, som medførte den sjældne sygdom. Exomsekventeringen, hvor alle gener i arvemassen blev undersøgt, gav således et resultat, der ikke ellers ville være opnået.

Konsekvens

Forældrene har nu fået en forklaring på, hvorfor deres barn er lider af en sygdom, og at det drejer sig om en nyopstået genfejl, hvilket betyder, at risikoen for at de får et barn mere med samme sygdom er minimal. .

Patientens og de pårørendes holdning til brugen af genetisk information

Forældrene blev informeret om, at den anvendte analysestrategi kan medføre tilfældighedsfund, men at risikoen herfor er lille. De valgte at acceptere undersøgelsen.

Selvom det ikke er alle patienter med sjældne sygdomme, der kan behandles, kan en diagnose give patienten og de pårørende ro og tryghed, fordi de får vished om årsagen til sygdommen.

Eksempel 2: Hvordan exomsekventering kan finde årsag til mange forskelligartede symptomer hos en patient, kan lede til behandling og til efterfølgende målrettet fosterdiagnostik

Problemstilling

Et barn, der ellers forekom sund og rask udviklede balanceproblemer, og lægerne fik mistanke om en arvelig sygdom. Efterfølgende udviklede barnet alvorlig sygdom. Da moderen blev gravid igen, var parret nervøse for, om det ventede barn kunne fejle det samme som deres ældste barn. Forældrene kom derfor til genetisk rådgivning.

Sekventeringsresultat

Der blev foretaget en exomsekventering, som viste, at barnet har en arvelig sygdom.

Konsekvens

Fordi årsagen til barnets sygdom blev identificeret, var det muligt at foretage en målrettet behandling af barnet og genetisk fosterdiagnostik på den kommende søskende.

DIAGNOSTIK:

Arvelig hjertesygdom - når genetisk diagnostik kan redde liv

To eksempler på hvordan genetisk diagnostik på kendte sygdomsgener kan forebygge alvorlig hjertesygdom hos børn og slægtninge.

Eksempel 1

Problemstilling

En tilsyneladende rask, ung person døde. Den efterfølgende retsmedicinske obduktion gav ingen forklaring på dødsfaldet.

Ved opfølgende samtale med de pårørende blev det klart, at afdødes ene forælder også døde pludseligt og uventet i en ung alder, uden der blev påvist nogen årsag. Den oplysning satte tankerne i gang hos lægerne. Kunne det være arveligt, og kunne der være andre i familien, der var i risiko for pludselig død i en ung alder?

Sekventeringsresultat

Der blev foretaget genetisk undersøgelse af relevante hjertegener på gemt biologisk materiale (blod) fra afdøde. Undersøgelsen viste en genvariation associeret med en arvelig hjertesygdom, der kan medføre død.

Konsekvens

På baggrund af den genetiske diagnose bliver personens slægtninge tilbudt både klinisk undersøgelse og test for denne genvariation, så der kunne iværksættes forebyggende medicinsk behandling til dem, der ville få påvist bærerstatus. Behandlingen kan reducere risikoen markant for udvikling af hjertesygdommen. Der er nu fundet flere familiemedlemmer, der er bærer denne genvariation og de har alle påbegyndt forebyggende behandling.

Prædiktiv genetisk testning af slægtninge har således identificeret de familiemedlemmer, der er i risiko for udvikling af hjertesygdommen. Dermed har det været muligt, at påbegynde forebyggende medicinsk behandling for markant at reducere deres risiko for pludselig, uventet død.

Familiens holdning til brugen af genetisk information

Nærmeste slægtninge ønskede genetisk diagnostik efter sædvanlig grundig mundtlig og skriftlig information/rådgivning. Der var ingen ængstelse eller tvivl om valget. De efterfølgende resultater og identificeringen af slægtninge i risiko, gjorde alle meget tilfredse, og der kunne iværksættes forebyggende behandling hos relevante slægtninge

Eksempel 2

Problemstilling

En ung person besvimer under en sportskamp og bringes til skadestuen, hvor vedkommende udredes, og der påvises sygdom i hjertet. Flere af vedkommendes nærmeste pårørende ses som led i familieudredningen og der identificeres en med tilsvarende svær sygdom i hjertet.

Sekventeringsresultat

Genetisk undersøgelse viser, at familien bærer en sygdomsfremkaldende genvariation, som kan medføre sygdom i hjertet med særlig høj risiko for pludselig død.

Konsekvens

På denne baggrund implanteres hos de pågældende en hjertestøder-ICD som forebyggende behandling mod pludselig hjertedød. En hidtil "rask" pårørende får senere,

under fysisk anstrengelse, et hjertestop. Det udløser stød fra ICD-enheden, og patienten overlever episoden uden mén.

DIAGNOSTIK:

Ny teknologi diagnosticerer langt flere patienter med sjældne sygdomme i immunsystemet end tidligere

Et forskningsprojekt kommer nu patienterne med sjældne immunsygdomme til gode og forbedrer diagnostik og fremtidig behandling som følge af præcis genetisk diagnostik.

Problemstilling

Patienter med sjældne immundefekter er typisk svære at diagnosticere pga. immunsystemets mange og samvirkende mekanismer. Derfor opnår disse patienter kun sent eller aldrig en korrekt diagnose, og det medfører, at patienterne ikke kan behandles optimalt.

Sjældne immundefekter er ofte forårsaget af sjældne genetiske varianter, som bedst identificeres ved exomsekventering.

På baggrund af forskningsbaserede exomundersøgelser af patienter i år 2016 blev exomsekventering til diagnostik af patienter med sjældne immundefekter indført som en ny behandling den 1. januar 2017 på et universitetshospital i Danmark.

Sekventeringsresultat

En række patienter har fået sekventeret deres exom. I 20 procent af de analyserede patienter er der gjort positive genetiske fund, som hjælper til at diagnosticere patienten. Herudover er der i 14 procent af patienter gjort genetiske fund, som ikke kan bruges med sikkerhed i diagnostisk øjemed, men som er af særlig forskningsmæssig interesse, da disse fund omfatter hidtil ukendte genetiske varianter, som muligvis er årsag til sygdom.

Konsekvens

Den undersøgte patientgruppe repræsenterer mange forskellige immunrelaterede sygdomme, men det er fælles for patienterne, at deres sygdomsforløb er atypisk, og/eller at det ikke har været muligt at stille en diagnose ved andre metoder.

En mere præcis diagnostik hjælper til at målrette og forbedre behandlingen af patienterne.

Patienternes holdning til brugen af genetisk information

Patienterne blev informeret af deres behandlende læge om muligheden for at få undersøgt, om genetiske varianter kan være årsag til deres sygdom. Informationen blev givet både mundtligt og på skrift, så patienten kunne foretage en velinformeret beslutning om at lade sig undersøge ved exomsekventering.

Der var ingen patienter, der ikke ønskede at lade sig undersøge ved exomsekventering. Patienterne var generelt velinformerede om arvemasse, og om at varianter i arvemassen kan være forbundet med sygdomme.

DIAGNOSTIK

Klinisk anvendelse af gensekventering til fastlæggelse af specifik diagnose hos børn med kronisk nyresygdom

Præcis diagnostik kan potentielt øge succesraten ved evt. nyretransplantation.

Problemstilling

Gensekventering anvendes i dag rutinemæssigt i udredningen af børn med kronisk nyresygdom. Traditionelt stilles diagnosen hos børn med kronisk nyresygdom ud fra kliniske fund, klinisk biokemiske analyser, billeddiagnostik, nyrefunktionsundersøgelser og nyrebiopsi.

De seneste år har det været muligt at supplere med sekventering, som kan gøre det lettere at opnå en specifik genetisk diagnose. I første omgang undersøges ét eller flere kandidat gener ud fra oplysninger om kliniske og biokemiske fund og forekomst af sygdommen i familien. Hvis denne undersøgelse ikke påviser en årsag til barnets sygdom, men mistanken om genetisk betinget sygdom fastholdes, kan der suppleres med exomsekventering udført som en trio-exomsekventering; dvs. undersøgelse af barn og begge forældre.

Konsekvens

For nyresygdomme er en nyrebiopsi ofte første skridt i udredningen, men en nyrebiopsi er ikke uden risiko for barnet. Biopsien kan i mange tilfælde undgås, hvis man anvender den genetiske undersøgelse som førstevalg.

En specifik diagnose har betydning for vurdering af prognosen. Drejer det sig om en fremadskridende sygdom, vil der være tilbud om regelmæssig kontrol. En genetisk diagnose har også betydning i forbindelse med en eventuel nyretransplantation. Hvis det drejer sig om en genetisk betinget nyresygdom, er prognosen for den transplanterede nyre bedre, end hvis det drejer sig om en immunologisk betinget nyresygdom, hvor den transplanterede nyre kan blive ramt af samme sygdom. Den genetiske diagnose kan også få betydning for valg af nyredonor, idet forældre der selv har den pågældende genvariant, ofte ikke kan anvendes som nyredonor.

Er diagnosen fastlagt, kender man også arvegangen og kan sige noget om risikoen for, at andre i familien har samme sygdom. Der vil også være mulighed for genetisk diagnostik i forbindelse med graviditet, hvor der bl.a. kan fortages ægsortering eller moderkageundersøgelse.

Patientens/de pårørendes holdning til brugen af genetisk information

Inden der anvendes exomsekventering, har forældrene været til genetisk rådgivning og er informeret om fordele og ulemper ved denne, herunder risikoen for tilfældighedsfund. De pårørende (forældrene) skal udfylde en samtykkeerklæring, hvor de efter passende betænkningstid skal tage stilling til, hvilke typer oplysninger de ønsker.

DIAGNOSTIK

Genetisk udredning af arvelig brystkræft

Risikoen for at udvikle arvelig brystkræft kan mindskes eller elimineres med genetisk diagnostik.

Problemstilling

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder, og hvert år rammes mere end 4700 af sygdommen i Danmark. Ca. en tiendedel af alle brystkræfttilfælde er arveligt betingede. Disse tilfælde opstår generelt væsentligt tidligere end sporadisk brystkræft, og desuden er æggestokkekræft hyppig i de pågældende familier.

Da der er en høj dødelighed ved brystkræft, er det vigtigt at opspore disse familier med henblik på genetisk rådgivning og evt. forebyggende behandling. Derfor henvises kvinder med mistanke om arvelig kræft til genetisk udredning, rådgivning og testning. Der testes for genvariationer i de kendte højrisikogener BRCA1 og BRCA2, men i stigende grad også en række andre gener, hvor sjældne genvariationer disponerer for brystkræft.

Konsekvens

Genetisk testning i familierne har stor betydning for forebyggelse af sygdom. Hvis der findes en sygdomsdisponerende variation i en familie, kan det bruges til at teste raske familiemedlemmer. Kvinder, der har arvet genvariationen, har høj risiko for kræftudvikling, og de vil blive tilbudt forebyggende fjernelse af bryster og æggestokke. Begge behandlinger kan mindske/eliminere risikoen for brystkræft. Denne behandling redder således mange liv. Hvis der ikke findes genvariationer i de kendte højrisikogener, tyder dette på, at risikoen ikke er stor i familien.

Viden om genetiske forandringer har desuden et stort potentiale til bedre behandlingsvalg ved brystkræft. Derfor vil testning af BRCA1 og BRCA2 formodentlig blive tilbudt alle nydiagnosticerede brystkræftpatienter om kort tid.

Inden for feltet arbejdes både på nationalt og internationalt plan med en vis standardisering, der skal sikre bedst mulig tolkning af varianterne i brystkræftgenerne.

Patienternes holdning til brugen af genetisk information

Yngre kvinder i familierne er ofte meget bekymrede, og vil meget gerne vide, hvad deres risiko er for at udvikle disse alvorlige sygdomme. Kvinder fra familier, hvor der er påvist en genforandring i BRCA1 eller BRCA2, men som ikke selv har arvet denne, kan spares for deres bekymringer, idet deres risiko ikke er højere end baggrundsbefolkningens.