

Det bliver lettere at se forskel på syge og raske gener i Danmark

Det bliver lettere at diagnosticere genetisk betingede sygdomme i Danmark, efter at forskere har nået første milepæl i kortlægningen af "Danskernes Arvemasse". Kortlægningen muliggør detaljeret analyse af danskernes individuelle genetiske forskelligheder og giver et godt udgangspunkt for fremtidens individuelle behandling af patienter. Det er det nationale initiativ GenomeDenmark, med støtte fra Innovationsfonden, som står bag det omfattende projekt, der nu offentliggør de første resultater i det internationalt anerkendte tidsskrift *Nature Communications*.

DNA-forskningens anvendelsesmuligheder er eksploderet i de seneste 10 år. Det betyder bl.a. at vi nu lettere kan analysere og tage udgangspunkt i arvemæssige forskelligheder og dermed gøre behandling af den enkelte patient mere præcis.

Et vigtigt element i denne udvikling er nu faldet på plads, efter at GenomeDenmark har kortlagt de første 30 af 150 alm. danskeres fulde individuelle arvemasser, oven i købet i meget høj kvalitet. Den fulde arvemasse kaldes genomet og indeholder bla. generne samt områder i genomet, der har betydning for reguleringen af hvilke gener, der skal være aktive i bestemte af kroppens celler i bestemte tidsrum. Generne og disses regulatoriske områder menes at udgøre omkring halvdelen af genomet, mens betydningen af store dele af resten af genomet endnu er stort set ukendt.

En dansk reference i høj kvalitet

Simon Rasmussen, lektor ved Danmarks Tekniske Universitet, der har været en af de koordinerende kræfter i det praktiske arbejde, fortæller hvad der er specielt ved den danske tilgang og hvordan dette kan bruges af genetikere i praksis:

"Vi har for første gang, helt fra bunden, kortlagt genomerne for et stort antal mennesker og vi kan derfor bedre end nogensinde før undersøge de genetiske variationer der er imellem mennesker. Baseret på vores data har vi udviklet en metode til at identificere relativt store genetiske forskelle, som ikke kan opdages ved de traditionelle analyser af humane genomer. Ved så præcist at kortlægge alle genetiske variationer i en gruppe af danskere, kan vi begynde at overføre denne viden til andre studier af danskere, hvor man ikke kan lede lige så grundigt efter variationerne, fordi man undersøger tusindvis af mennesker. Når vi færdiggør referencegenomet og har data baseret på alle 150 danskere bliver det en helt fantastisk ressource for Danmark og genomforskning generelt".

Post doc Søren Besenbacher, Aarhus Universitet, er en anden af de unge forskere, der har haft en central rolle i det store praktiske arbejde, der ligger bag analysen af de massive mængder af data projektet behandler. Søren har bla. arbejdet med analyse af hyppigheden af mutationer og forklarer:

"Med de nye data kan vi direkte observere nye mutationer og estimere hvor mange mutationer der sker hver generation. Med denne viden kan vi fx korrigere estimerne af hvor lang tid det har taget siden

evolutionen skilte menneskerne fra aberne.” Søren Besenbacher fortsætter: ”Vi kan også se, at hver dansker i gennemsnit bærer 100 genetiske variationer i sit genom, der ødelægger et gen. Nogle af disse gen-ødelæggende varianter ligger i gener, hvor det ikke har nogen væsentlig effekt, at genet ikke virker. Men der er også nogle, der ligger i gener, hvor det ville være skadeligt helt at mangle en virksom kopi af genet. Da man har to kopier af hvert gen, en fra moderen og en fra faderen, vil den raske kopi dog oftest tage over, så man ikke udvikler sygdom”.

Opdage nye sygdomsgener

Oplysningerne er efterfølgende blevet samlet i en database, kaldet ”Det Danske Referencegenom”. Denne database kan forskerne bruge som et fælles udgangspunkt - og reference, der også inkluderer en statistisk oversigt over de genetiske forskelligheder, der er almindelige i Danmark. Referencen kan altså bruges til at opdage nye sygdomsgener, fordi den gør det lettere at identificere hvad der er normalt og hvad der kan give sygdom. Dermed får vi et uvurderligt redskab, når patienter med genetisk betingede sygdomme fremover skal diagnosticeres og behandles.

Professor ved Københavns Universitet, Karsten Kristiansen, siger om projektet:

”GenomeDenmark-initiativet blev igangsat, fordi anvendelse af DNA-forskning i stor skala i det danske sundhedsvæsen vil gøre det muligt i fremtiden at tilbyde mere individ-baseret behandling, såkaldt præcisions-medicin. Et dansk referencegenom er en del af grundlaget for denne udvikling mod mere individualiseret diagnose og behandling, der er afhængig af fuld viden om hver patients arveanlæg.”

Donorernes betydning for sundhedsforskningen

Referencegenomet konstrueres vha. viden om arveanlæggene fra 50 danske familier, der alle har sagt ja til at donere deres blod og dermed DNA til projektet. Fra hver familie deltager mor, far og barn og familiesammenhængen giver de genetiske analyser ekstra styrke. Referencegenom-projektet er et godt eksempel på hvordan adgang til donor- og patientmateriale er uundværligt og uvurderligt for sundhedsforskningen. Uden biologisk materiale doneret på baggrund af velvilje fra danske borgere ville sundhedsforskningen være langt dårligere stillet. Donorerne kommer alle fra Den Københavnske Familiebank, der blev startet i 1973 af professor Jan Mohr og lektor Hans Eiberg fra Københavns Universitet.

Hans Eiberg fortæller. *”Igennem årene har vi vha. donormateriale fra Den Københavnske Familiebank for første gang kunne fastlægge hvor i vores arveanlæg omkring 60 gener, bestemte egenskaber eller sygdomme var lokaliseret. Dette har givet vigtig indsigt for vores forståelse af genetiske sygdomme. Med udarbejdelsen af referencegenomet tager vi det næste store skridt, hvor vi på en gang får kortlagt store dele af den danske arvmasse. På hele projektets vegne vil jeg gerne takke for den interesse og velvilje vores donorer har vist os”.*

Den Københavnske Familiebank er heldigvis kun en blandt mange danske biobanker, som dagligt hjælper forskerne med at øge forståelsen af sygdomme.

50 forskere og supercomputere

Forskerne regner med, at de inden for et år vil have kortlagt det fulde referencegenom eller sagt på en anden måde "danskernes fælles arvemasse". Det store arbejde involverer over 50 forskere, samt investeringer i udstyr til stor-skala DNA-analyse og supercomputere til bioinformatisk tolkning. Til gengæld opnås gennem denne fælles nationale indsats en reference af den hidtil højeste kvalitet på internationalt plan.

Det er Københavns Universitet, Aarhus Universitet, Danmarks Tekniske Universitet og det kinesiske firma BGIs europæiske afdeling, der står bag det store projekt, som foreløbig har kørt siden 2012 vha. bevilling fra Innovationsfonden.

Professor Anders Børghlum, Aarhus Universitet siger om samarbejdet mellem de implicerede parter.

"GenomeDenmark-initiativet er et godt eksempel på, hvordan bredt samarbejde mellem universiteter og private aktører kan løfte selv meget store opgaver. Et nationalt samarbejde er helt nødvendigt, hvis Danmark i international sammenhæng skal kunne udnytte sine styrker og fortsat være med i front inden for dette område,"

Hans udtalelse bakkes op af professor Søren Brunak fra Danmarks Tekniske Universitet, der siger:

"Vi ser GenomeDenmark-initiativet som et første skridt, hvor det næste skridt er at få skabt tæt og bredt forsknings- og udviklingssamarbejde helt ud i de patientnære miljøer på hospitalerne. Mange steder er disse miljøer allerede i gang med fulde genomiske analyser – og med bedre redskaber, koordinering og samarbejde vil vi kunne gøre en forskel i Danmark, som nogle grupper af patienter kan mærke allerede inden for få år."

Thorkild I.A. Sørensen, Professor i klinisk epidemiologi ved Københavns Universitet og Bispebjerg og Frederiksberg Hospital i Region H uddyber omkring den næste centrale udfordring:

"Den næste store opgave bliver at finde frem til alle de situationer, hvor det er til stor nytte for den enkelte borger og patient at lægerne kan bruge den nye information om genomet til forbedring af forebyggelse og behandling. Det kan kun lade sig gøre ved det nævnte omfattende samarbejde mellem forskerne og sundhedsvæsenet, som vi alle håber kan komme i stand og bære frugt de kommende år."

De sjældne men vigtige danske genetiske variationer

Folkesygdomme som diabetes, fedme, hjertekarsygdomme, allergiske sygdomme og psykiatrisk sygdomme er forårsaget af et komplekst samspil mellem arvelig sårbarhed og forskellige miljøfaktorer. En stor del af arveligheden bag disse sygdomme ser ud til at skyldes mutationer der globalt set er sjældne, men som er specifikke for bestemte befolkningsgrupper.

Professor Oluf Borbye Pedersen, Metabolismecentret på Københavns Universitet, fortæller: *"De sidste års forskning har vist betydningen af de forholdsvis sjældne mutationer, der er specifikke for bestemte befolkningsgrupper. Det nye referencegenom er en uvurderlig ressource i den videre udforskning af arveligheden bag udbredte sygdomme i Danmark og vil øge vores muligheder for at finde disse sjældne*

mutationer. Vi påbegynder derfor nu, med baggrund i det danske referencegenom, undersøgelser af hidtil ukendte arvelige faktorer hos flere tusinde danskere med diabetes og overvægt”.

Kinesisk samarbejde

GenomeDenmark-initiativet er både tværfagligt og tværsektorielt, hvilket bringer både offentlige og private forskere sammen. Foruden tre universiteter deltager som nævnt også firmaet BGI-Europe, der har hovedkvarter i København. BGI-Europe bidrager med teknologi til DNA-analyse og bioinformatisk ekspertise.

Ning Li, direktør i BGI-Europe siger:

”BGI er beærede over at være en del af GenomeDenmark-initiativet. Sammen styrker vi genetisk forskning og muliggør derigennem afdækning af årsager til, samt behandling og forebyggelse af sygdomme i den danske befolkning. Samarbejdet passer perfekt til BGIs filosofi om at udbrede anvendelsen af genomisk viden i offentlige sundhedssystemer gennem åbent offentligt-privat samarbejde, så flest mulige vil få gavn af resultaterne. GenomeDenmark-initiativets succes vil hjælpe med at tiltrække yderligere investeringer til og promovere Danmark som førende inden for dette område.”

Beskyttelse af personlig genom-information

Selvom vi som danskere har specielt store ligheder mellem vores genomer, har vi alle også vores helt eget og unikke genom. Derfor betragtes et menneskes genom-information som personlig information, der skal beskyttes mod misbrug. Forskere, der arbejder med genomer og donormateriale generelt, skal derfor leve op til en række etiske krav, herunder krav omkring beskyttelse af donorernes personlige informationer. GenomeDenmarks forskere ved derfor ikke selv, hvilke personers genomer de arbejder med, da alle donorers DNA blot er mærket med anonyme koder. Endvidere offentliggør forskerne heller ikke genomer fra enkelte donorer – kun gennemsnitlige data fra mange donorer, der ikke tillader, at enkelte personers genomer kan skilles ud.

GenomeDenmark-projektet har haft fokus på de etiske aspekter og en række ekstra etiske foranstaltninger er blevet implementeret. Bla. har GenomeDenmark indført en intern etisk politik og nedsat en komite med ansvar for data-området såvel som et uafhængigt etisk rådgiverpanel.

GenomeDenmark-plattformens koordinator, Esben Flindt, fortæller: *”Vi er meget bevidste om de nye etiske aspekter og udfordringer genomforskningens fremskridt medfører. Forskningsområdets hastige udvikling giver mulighed for at kunne forbedre behandlingen af bestemte sygdomme inden for de kommende år og kan endda komme til at betyde noget for vores hverdag på længere sigt. Men genomforskningens betydning for den enkelte, såvel som de etiske spørgsmål, er svære at overskue, specielt når man ikke er fagperson. Med stor hjælp fra vores etiske rådgiverpanel arbejder vi derfor på at skabe mere opmærksomhed og dialog omkring emnet.”*

De første resultater fra GenomeDenmark-initiativet om kortlægningen af danskernes arvmasse er netop publiceret i det internationalt anerkendte tidsskrift Nature Communications.

GenomeDenmark kort fortalt

GenomeDenmark er en national platform for sekventering og bioinformatik, der involverer både universiteter, hospitaler og private firmaer.

Platformen etableres gennem to større demonstrationsprojekter og investering i teknologisk udstyr. Det ene demonstrationsprojekt er Det Danske Referencegenom, mens det andet demonstrationsprojekt omhandler identificering af hidtil ukendte mikroorganismer involveret i udvikling af cancer.

Web: www.genomedenmark.dk

Relevante links

Videnskabelig artikel i Nature Communications

"Novel variation and de novo mutation rates in population-wide de novo assembled Danish trios"

<http://www.nature.com/ncomms/2015/150119/ncomms6969/full/ncomms6969.html>

GenomeDenmark præsenterer på Danske Regioners konference om Personlig Medicin

http://www.genomedenmark.dk/nyheder/personlig_medicin/

GenomeDenmark afholder Genomics and Future healthcare-konference

<http://www.genomedenmark.dk/nyheder/konference/>

Regioner skal gå aktivt ind i personlig medicin

<http://www.regioner.dk/aktuelt/nyheder/2014/marts/regioner+skal+g%C3%A5+aktivt+ind+i+personlig+medicin>

Ny supercomputer gør Danmark førende på sundhedsområdet

<http://www.bio.dtu.dk/Nyheder/Nyheder/2014/11/Ny-supercomputer-goer-Danmark-foerende-paa-sundhedsomraadet>

iPSYCP-konsortiet finder genetiske risikofaktorer for udvikling af skizofreni

<http://ipsych.au.dk/newsletter-news/issue-no-1/international-team-sheds-new-light-on-biology-underlying-schizophrenia-genes-pathways-identified-could-inform-new-approaches-to-treatment/>

Kontakter

Simon Rasmussen

Lektor, Danmarks Tekniske Universitet

Email: simon@cbs.dtu.dk

Mobil: 5122 2130

Søren Besenbacher
Post doc, Aarhus Universitet
Email: besen@birc.au.dk
Mobil: 4076 7286

Esben N. Flindt
GenomeDenmark platformskoordinator
Email: enf@bio.ku.dk
Mobil: 4047 3773

Ruiqi Xu
Regional director, BGI-Europe
Email: xuruiqi@genomics.org.cn
Mobil: 2863 749

Thomas Bjerre
Presse- og mediechef, Innovationsfonden
Email: thomas.bjerre@innofond.dk
Mobil: 6190 5019