

Molekylær medicin og den dybe sekventering

Torben F. Ørntoft & Finn Cilius Nielsen

STATUSARTIKEL

Dansk Selskab for
Molekylær Medicin

Molekylær medicin er i 2013 blevet en stadig mere integreret del af den kliniske hverdag på danske hospitaler.

De klassiske arvelige sygdomme bliver nu flere steder analyseret på basis af store genpaneler, og der opnås større diagnostisk præcision ved analyse af hele det såkaldte exom (alle de kodende regioner i arvemassen) hos syndrompatienter, ligesom man kan identificere sekvensvariationer i tumorer eller mikroorganismer på en uhørt effektiv måde.

Landvindingerne inden for det molekylærmedicinske område skyldes i høj grad en eksplosiv teknologisk udvikling: introduktionen af *next generation*-sekventering (NGS).

Reducerede omkostninger og muligheden for at sekventere GB DNA pr. døgn har revolutioneret området i de seneste 2-3 år. De nye og stadig kostbare sekventeringsmaskiner kan producere 600 GB på en uges tid, og da genomet er på 3 GB, svarer dette til et genom sekventeret 200 gange eller mere end 100 sekventeringer i exomet, der koder for proteiner.

NGS har på kort tid fundet indpas i undersøgelsen af arvelige sygdomme, hvor man har kunnet bevæge sig fra at analysere 4-5 topkandidatgener, som kunne medføre en given sygdom, til sekventering af paneler af gener med f.eks. 70 eller 150 gener, som alle med større eller mindre sandsynlighed kan give en sygdom.

Diagnostikken er mere præcis, og flere patienter kan hjælpes. Hvor man tidligere fandt årsagen i 50% af patienterne, kan man nu lokalisere den genetiske baggrund i $\approx 75\%$ af patienterne (tal for arveligt langt QT-interval). Af denne grund er metoden også blevet døbt *precision medicine*.

I Dansk Selskab for Molekylær Medicin har vi været opmærksomme på denne udvikling og har afholdt flere møder vedrørende brugen af de nye teknologier. Erfaringsudveksling imellem danske brugere og etablering af netværk imellem laboratorier har ligeledes været i fokus.

Et temamøde har fokuseret på brugen af NGS til prænataldiagnostik på DNA fra moderens plasma. Metoden er tiltrækkende, dels fordi man ikke behøver biopsier af placenta, og dels fordi sekventering har en meget stor præcision. Disse metoder er nu så langt fremme, at de kan indgå i daglig klinisk rutine.

Der er dog etiske problemer forbundet med disse analyser, hvorfor dette ligeledes har været et tema igennem 2013. Hvilke tilladelser skal man sikre sig, og hvordan informeres patienten bedst på den kliniske afdeling?

Det vil være en stor gevinst, hvis man kan etablere en database over mutationer i den danske befolkning. Dette blev diskuteret på et medlemsmøde i 2013. Her var diskussionen baseret på indlæg fra England, hvor man er længere fremme med brugen af molekylær medicin og har modtaget meget store bevillinger til dette område. En stor biobank for mange sygdomme ligger gemt i de paraffinblokke, som patologerne opbevarer. Kan man sekventere det fikserede materiale, vil man kunne følge sygdomsforløb og styrke forskningen. Dette var tema for et møde, hvor et projekt finansieret af Højteknologifonden rapporterede om de metoder, der gør det muligt at sekventere på selv meget gamle paraffinklodser.

Der er meget stor aktivitet inden for den forskningsmæssige udbygning af den molekylære medicin i Danmark. Spændende områder som epigenetik er i hastig udvikling, og Dansk Selskab for Molekylær Medicin har afholdt et foredrag med en af de førende amerikanske forskere inden for dette område i 2013.

Muligheden for at sekventere meget små mængder DNA har medført, at man nu kan sekventere enkeltceller. Dette åbner helt nye muligheder for studier af vævsheterogenitet og af stamceller samt for undersøgelser af f.eks. frit DNA i cirkulationen som markør for cancersygdom. Disse emner følges nøje, og de vil blive berørt i 2014 [1].

KORRESPONDANCE: Torben F. Ørntoft, Aarhus Universitetshospital, Skejby, Brendstrupgårdsvej 100, 8200 Aarhus N. E-mail: orntoft@ki.au.dk

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med* 2012;367:1921-9.

