

dette. Overordnet set synes området at være skræddersyet til at kunne tilbyde fokuseret profylakse inden for kardiologien til en helt særlig højrisikogruppe – de manifesterede hjerte-kar-syges slægtninge.

KORRESPONDANCE: Henning Bundgaard, Rigshospitalets Enhed for Arvelige Hjertesygdomme, Hjertecentret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: henningbundgaard@dadlnet.dk

ANTAGET: 17. september 2014

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

LITTERATUR

1. Arvelige hjertesygdomme. 1 ed. København: Dansk Cardiologisk Selskab, 2006.
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-6.
3. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis: a position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1448-58.
4. Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation* 2013;127:48-54.
5. Havndrup O, Christiansen M, Stoevring B et al. Fabry disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy: genetic screening needed for establishing the diagnosis in women. *Eur J Heart Fail* 2010;12:535-40.
6. Poulsen SD, Lund AM, Christensen E et al. Karnittransporterdefekt er en arvelig sygdom med høj hyppighed på Færøerne. *Ugeskr Læger* 2012;174:1217-9.
7. Jensen MK, Prinz C, Horstkotte D et al. Alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: low incidence of sudden cardiac death and reduced risk profile. *Heart* 2013;99:1012-7.
8. Sveen ML, Thune JJ, Kober L et al. Cardiac involvement in patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2 and Becker muscular dystrophy. *Arch Neurol* 2008;65:1196-201.
9. Petri H, Vissing J, Witting N et al. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol* 2012;160:82-8.
10. Vejledning. Arvelige hjertesygdomme. 1 ed. København: Dansk Cardiologisk Selskab, 2013.
11. Lund M, Diaz LJ, Ranthe MF et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2014;35:2158-64.
12. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013;381:242-55.
13. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2011;13:1077-109.
14. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016-23.
15. Priori SG, Wilde AA, Horie M et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013;15:1389-406.
16. Familær hyperkolesterolemie. København: Dansk Cardiologisk Selskab, 2012.
17. Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE et al. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia – trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis* 2013;226:315-20.
18. Akhurst RJ. The paradoxical TGF-beta vasculopathies. *Nat Genet* 2012;44:838-9.
19. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:e129.
20. Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet* 2007;39:1488-93.
21. Laforest B, Nemer M. Genetic insights into bicuspid aortic valve formation. *Cardiol Res Pract* 2012;2012:180297.
22. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2789-800.
23. Ferrero-Miliani L, Holst AG, Pehrson S et al. Strategy for clinical evaluation and screening of sudden cardiac death relatives. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:619-35.
24. Ranthe MF, Winkel BG, Andersen EW et al. Risk of cardiovascular disease in family members of young sudden cardiac death victims. *Eur Heart J* 2013;34:503-11.
25. Crotti L. Genetic predisposition to sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:46-50.
26. Pludselige uventede dødsfald <50 år – rekommendationer for systematiske obduktioner og ved påvisning af arvelig hjertesygdom sikring af mulighed for efterfølgende undersøgelse af slægtninge. 1 ed. København: Dansk Cardiologisk Selskab, 2012.
27. Wong LC, Behr ER. Sudden unexplained death in infants and children: the role of undiagnosed inherited cardiac conditions. *Europace* 28. feb 2014 (epub ahead of print).
28. Martin CA, Huang CL, Matthews GD. The role of ion channelopathies in sudden cardiac death: implications for clinical practice. *Ann Med* 2013;45:364-74.
29. Churko JM, Mantalas GL, Snyder MP et al. Overview of high throughput sequencing technologies to elucidate molecular pathways in cardiovascular diseases. *Circ Res* 2013;112:1613-23.
30. Wilde AA, Behr ER. Genetic testing for inherited cardiac disease. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:571-83.

Genomet og kræftsygdommene

Finn Cilius Nielsen & Ulrik Lassen

STATUSARTIKEL

Genomisk Medicin og
Onkologisk Klinik,
Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V07140419

Kræft skyldes DNA-skader, der bibringer kroppens celler evnen til at dele sig uuhæmmet. Mange års forskning inden for området har givet os en meget detaljeret forståelse af de involverede gener og mekanismerne for sygdommen ved både arvelige og sporadiske tilfælde. Det har dels skabt grundlag for brugen af gendiagnostik baseret på de tilgrundliggende molekylære abnormiteter, dels muliggjort fremstillingen af nye farmaka, som med høj specificitet kan hæmme centrale proteiner i kræftcellerne. Selvom kræftprocessen følger bestemte veje, er især solide tumorer heterogene, og hver tumor har sit særlige mønster af

mutationer og ændringer i genekspression. Derfor har genomisk baserede metoder som *microarray* og *next generation sequencing* (NGS), der giver et globalt billede af de patogene forandringer, fået en særlig plads i moderne kræftdiagnostik.

KRÆFTBIOLOGI

Fra de tidligste embryonale stadier akkumuleres mutationer i cellernes genom. Mutationer opstår under celledelingen eller efter eksponering for kemikalier, mikroorganismer eller stråling. Karcinogenesen kan anskues som en evolutionær proces, hvor erhvervede

mutationer og epigenetiske forandringer på et givent tidspunkt bibringer en celle og dens efterkommere evnen til at dele sig ukontrolleret. Cellerne mister samtidigt evnen til at undergå programmeret celledød (apoptose), ligesom de bliver i stand til at invadere det omkringliggende væv, danne kar, metastasere og udvikle resistens over for evt. væksthæmmere [1]. Antallet af tumorspecifikke mutationer varierer inden for de forskellige tumorformer. Mange hæmatologiske cancerte og børnecancere har forholdsvis få mutationer, ligesom thyroideakarcinomer kun har 500-700 mutationer pr. genom, hvorimod man i lungtumorer og melanomer kan finde op til 10.000-30.000 mutationer [2]. De fleste erhvervede mutationer spiller formentlig ingen kausal rolle for karcinogenesen og er blot tilskuere til processen. Ser man kun på de proteinkodende områder – exomet, der udgør ca. 2% af genomet – finder man i størrelsesordenen 100-200 mutationer, og kun 10-20 antages at være direkte impliceret i tumorbæksten. Så selvom karcinogenesen er en kompleks proces, hvor en række faktorer spiller sammen, er det med moderne genombaseret teknologi muligt at kortlægge og tolke både arvelige og sporadiske genvarianter i de enkelte tumorer.

GENOMBASERET KRÆFTDIAGNOSTIK

Microarray-baseret diagnostik, hvor man karakteriserer genernes udtryk, har i løbet af de seneste ti år udviklet sig fra at være et forskningsredskab til rutineundersøgelse. Signaturdiagnostik anvendes til klassifikation samt til at give information om prognose og behandling. Sammenlignet med histologiske undersøgelser er præcisionen og reproducerbarheden af *microarray*-undersøgelser høj. Mange ser derfor, at en del af tumorklassifikationen med fordel kan udføres med *microarrays*. Med transskriptomprofilerne vil man i mange tilfælde kunne opdele en given tumorgruppe i flere biologisk relevante grupper, ligesom man får information om udtrykket af biomarkører og mulige behandlingsrelaterede faktorer. Et eksempel på dette er den reviderede transskriptom-baserede klassifikation af brystkræft [3], hvor man ved signaturdiagnostik inddeler brysttumorer i seks grupper, som bedre korresponderer til prognose og behandling og kromosomale forandringer end den nuværende histologiske klassifikation.

DNA- og RNA-sekventering er en forudsætning for identifikation af genvarianter og sygdomsfremkaldende mutationer, og udviklingen i sekventeringsteknologierne har udviklet det bærende element i genomisk medicin. I starten af 1990'erne kunne man på et laboratorium sekventere få tusinde baser om ugen, hvilket svarede til den kodende del af et lille

gen i en enkelt patient. I 2000'erne blev det ved anvendelse af fluorescerende dideoxynukleotider og kapillærelektroforese muligt at tidoble kapaciteten, og molekylærgenetiske analyser af mindre gener blev rutine. Indtil afslutningen af det humane genomprojekt havde man således kun sekventeret et enkelt genom [4], og det var først omkring 2005, hvor man udviklede de første maskiner til massiv parallelsekventering (MPS), at udviklingen tog fart. MPS, som nu betegnes NGS, er baseret på en række forskellige teknologier, hvis fællesnævner er, at genomet fragmenteres i millioner af små stykker DNA, der kobles på en overflade eller indeslutes i små nanopartikler og amplificeres, hvorefter man følger sekventeringen af hver enkelt DNA-klon (**Figur 1**). Sekvenserne kortlægges og sammenlignes med en kendt referencesekvens. Med den seneste teknologi er det muligt at sekventere et fuldt genom på ca. ti dage eller et exom på nogle få dage (**Figur 2**).

ARVELIG KRÆFT

Vi kender i dag mindst 40 forskellige gener, som disponerer for kræft i et eller flere organer. De mest almindelige er *BRCA1* og *BRCA2*, som disponerer for bryst- og ovariekræft samt HNPCC-generne *MLH1* og *MSH2* [5]. Er man bærer af en sygdomsfremkaldende mutation i et kræftgen, har man en høj (40-90%) risiko for at få kræft. Hidtil har man i forbindelse med udredning af arvelige sygdomme udvalgt et enkelt eller få gener, som med stor sikkerhed kunne være forbundet med en given cancersygdom. Med denne praksis finder man mutationer hos ca. en tredjedel af patienterne, og der er uden tvivl mange flere gener, som kan disponere for kræft. Man antager, at mange familier bærer på sjældne varianter, og udviklingen går i retning af at screene for flere og flere gener, i takt med at man forstår biologien bedre og bedre. NGS-kræftpakker gør det muligt at undersøge mange hundrede gener. Med de nye gener og varianter vil udfordringen i mange tilfælde blive flyttet fra sekventeringen til den funktionelle karakterisering af givne genvarianter, ligesom det er vigtigt, at man har den nødvendige viden om deres kliniske betydning, så patienterne og bærerne kan rådgives på et oplyst grundlag.

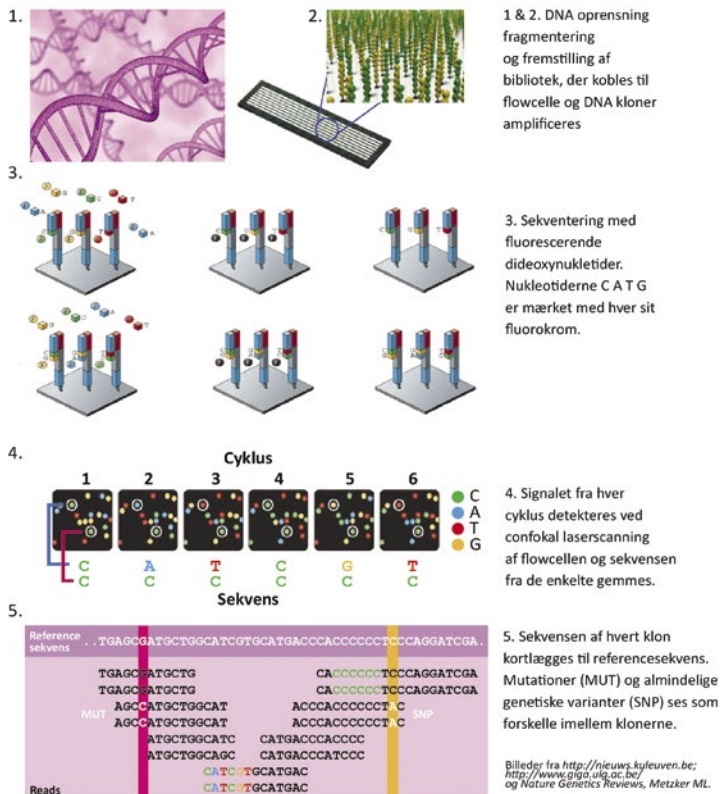
INDIVIDUALISERET MEDICIN

Tumorerheterogenitet og utilstrækkelig klassifikation medfører ofte, at patienter behandles med uvirksom medicin med bivirkninger. Måltrettet terapi er derfor et væsentligt udviklingsområde inden for moderne onkologi [6]. En af de første og bedste illustrationer af måltrettet kræftbehandling var kronisk myeloid leukæmi, hvor det transformerende

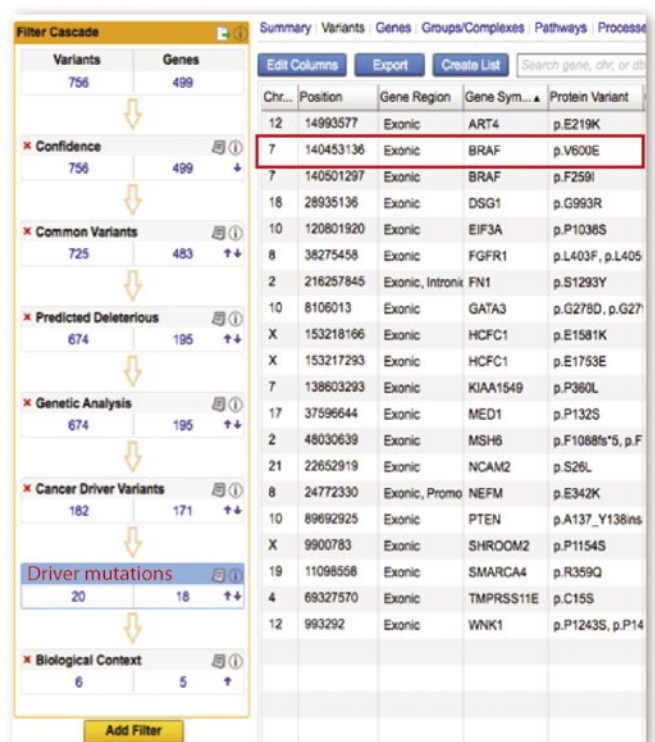
FIGUR 1

Exomsekventering af en tumor med henblik på skræddersyet behandling. **A.** Princippet i *next generation sequencing*. DNA isoleres fra patientens blod og tumoren og fragmenteres i mindre stykker, som kobles til overfladen på en flowcelle. Efter amplifikation sekventeres hvert enkelt DNA-fragment. Hver gang, der indbygges et nyt nukleotid i kæderne, skannes flowcellen, og det registreres, hvilket nukleotid der indbygges i hver enkelt klon. Til sidst kortlægges sekvenserne til en referencesekvens. Normalt sekventerer man først et udvalg af hyppigt muterede gener hurtigt og med stor dybde, så patienten hurtigt kan sættes i behandling. Hvis man ikke finder en sikker *driver*-mutation, exomsekventeres alle genomets 23.000 gener. **B.** Et eksempel på resultaterne fra en sekventeret tumor. I panelet til venstre ses antallet af exomvarianter i tumor efter bioinformatisk filtrering samt de muterede gener og proteinvarianterne. Denne tumor havde en *BRAF*-mutation, som potentielt kunne gøre tumoren følsom for behandling med en *BRAF*-hæmmer.

A. NEXT GENERATION SEKVENTERING



B. ANALYSE AF TUMORSPECIFIKKE MUTATIONER I KOLOREKTALCANCER



ABL-BCR-fusionsprotein effektivt kan hæmmes med imatinib [4, 7].

Brystkræftområdet har også vist vejen for målrettet behandling. Det stod tidligt klart, at patienter med østrogenreceptorpositive tumorer havde gavn af tamoxifen. I 1980'erne blev fokus rettet mod vækstfaktorer og deres receptorer, og ved at bestemme *human epidermal growth factor receptor 2*-status kan man udpege de patienter, som har bestemt gavn af behandling med humaniserede monoklonale antistoffer eller små blokerende molekyler. Siden er der blevet introduceret mange selektive hæmmere af signaltransduktion i solide tumorer. To af de mest anvendte stoffer er *EGFR*- og *BRAF*-hæmmere, der anvendes ved behandling af henholdsvis kolorektalcancer og melanomer. Også *ALK*- og *mTOR*-hæmmere er under stigende anvendelse ved lungekræft og børnetumorer [7].

En af de store udfordringer ved målrettet medicin er naturligvis at udvælge de patienter, som måtte have gavn af de nye farmaka. Mange af stofferne udvikles derfor sammen med en diagnostisk test, hvor man undersøger nogle få genetiske varianter. I mere uddybende studier har man dog påvist, at de aktiverende varianter kan være mere udbredt end antaget, og at forskellige mutationer i målproteinerne er følsomme for stofferne. Tendensen går derfor mod at udvide undersøgelse for mutationer til et meget større spektrum af cancere, ligesom hver tumor undersøges for mange flere typer af mutationer – ultimativt for alle mutationer. Genomundersøgelser med henblik på molekylær klassifikation og målrettet behandling er under etablering på flere kræftcentre [8].

Aktiviteterne betegnes *integrative cancer biology and genomics*, og ideen er at kortlægge samtlige ge-

ners udtryk, kopitalsvariationer og mutationer og på det grundlag »spørge ind til« tumorens art og molekylære grundlag samt målrettede behandlingsmuligheder (Figur 1) [9].

I maj 2013 indførte man på Fase 1-Enheden på Rigshospitalet et personligt genomisk screeningsprogram kaldet Copenhagen Prospective Personalized Oncology (Figur 2). Fase 1-Enheden på Rigshospitalet er en dedikeret eksperimentel klinisk onkologifdeling, hvor man modtager omkring 200 patienter, der ikke har andre behandlingsmuligheder, fra hele landet. Programmet vil omfatte ca. 500 patienter over en periode på fem år. Målet er at allokere patienter med specifikke genudtryk til fase 1-forsøg med målrettede lægemidler, således at undersøgelsen bliver beriget med de rigtige patienter. Denne form for *precision medicine* er også indført på flere andre fase 1-enheder i Europa og USA, f.eks. på Institute Gustave-Roussy i Paris og MD Anderson i Houston og University of Michigan.

Selvom man stadig er i de tidligste stadier, peger resultaterne i retning af, at genomiske undersøgelser kan bidrage positivt til at forbedre behandlingen og overlevelsen af kræft [10-13]. I langt hovedparten af tumorerne (> 90%) finder man mutationer, der kan forklare deres opståen. Vi har endnu ikke overlevelses- eller surrogatdata fra aktiviteterne på Rigshospitalet, men resultaterne af behandlingen af de første patienter tyder på, at man hos ~40% af patienterne i fase 1 vil finde molekylære forandringer, der peger på bestemte behandlingsmuligheder. I mindre skala viser resultater fra transskriptomundersøgelser hos patienter med ukendt primærtumor ligeledes, at metoderne kan fungere i en klinisk sammenhæng.

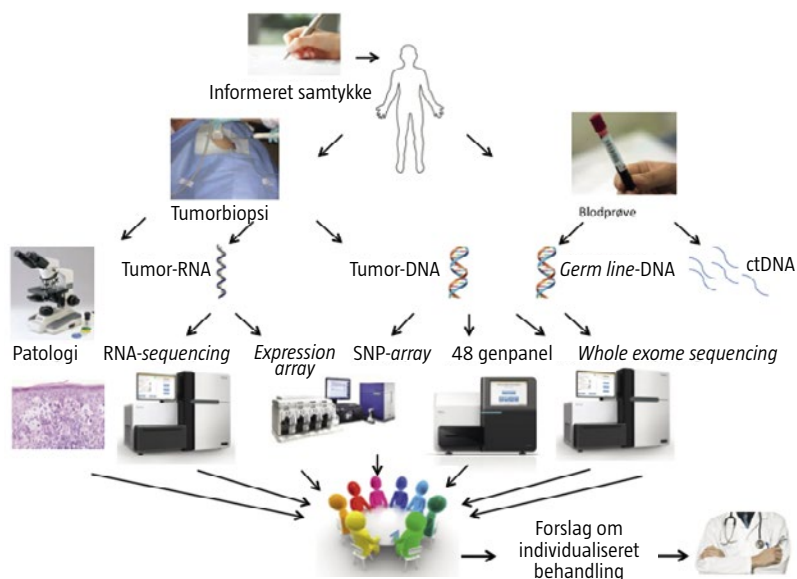
NGS ventes også at spille en rolle i forbindelse med noninvasiv undersøgelse af cirkulerende tumorceller [14]. Ved hjælp af cellesortering er det muligt at isolere tumorceller og undersøge dem for specifikke translokationer eller mutationer med NGS. Endvidere har man nu metoder til at måle cirkulerende cellefrit DNA, hvor man genfinder tumorspecifikke mutationer. På en simpel blodprøve kan man således følge, om mutationer forsvinder eller vender tilbage under en given behandling. Ny data tyder på, at ændringer kan identificeres i blodet, før man observerer klinisk tumorsvind eller vækst, f.eks. ved CT. De såkaldte flydende biopsier spås derfor en fremtid i moderne lægemiddeludvikling, idet metoden giver mulighed for en meget tidlig indikation af, om et lægemiddel virker eller ej.

ETIK OG PATIENTRETTIGHEDER

Genomanalyser hos kræftpatienter er som andre undersøgelser naturligt forbundet med en række etiske

FIGUR 2

Skematisk fremstilling af Copenhagen Prospective Personalized Oncology-Programme. Fase 1-Enheden på Rigshospitalet modtager kræftpatienter, der ikke har andre behandlingsmuligheder. Efter informeret samtykke tages der tumorbiopsi og blodprøve. Resultaterne fra de genomiske undersøgelser diskuteres og sammenholdes med histologiundersøgelser i det multidisciplinære *tumour board*, der er sammensat af repræsentanter fra onkologi, patologi, klinisk genetik og genomisk medicin, hvorefter der tages beslutning om målrettet behandling.



overvejelser. De generelle overvejelser retter sig mod den usikkerhed, man kan have ved betydningen af et givent fund og de sociale og psykologiske påvirkninger af patienten og familien.

Endelig kan der være aspekter vedrørende diskrimination og forsikringsforhold, som har betydning for beslutningerne. Det Ethiske Råd har beskæftiget sig med gentestning og de særlige overvejelser, der er relateret til helgenom og exomsekventering [15]. Undersøgelserne giver som beskrevet indblik i samtlige genetiske variationer, og en væsentlig problemstilling er relateret til tilfældige fund af sygdomsdisponerende mutationer. Et eksempel kunne være en yngre person, der får sekventeret DNA fra en kræftknode med henblik på skræddersyet terapi og tilfældigt viser sig at være bærer af en konstitutionel mutation for en arvelig sygdom.

Brug af *microarrays*, RNA-sekventering og specifikke gentest på tumorvæv rummer ingen særlige problematikker, da de som hovedregel ikke giver viden om arvelige genetiske dispositioner, og derfor kan sidestilles med andre biomarkørundersøgelser.

KORRESPONDANCE: Finn Cilius Nielsen, Klinisk Biokemi, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: fcn@rh.dk

ANTAGET: 16. september 2014

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

LITTERATUR

- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415-21.
- Guedj M, Marisa L, de Reynies A et al. A refined molecular taxonomy of breast cancer. *Oncogene* 2012;31:1196-206.
- Greuber EK, Smith-Pearson P, Wang J et al. Role of ABL family kinases in cancer: from leukaemia to solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2013;13:559-71.
- Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 2005;23:276-92.
- Dienstmann R, Rodon J, Barretina J et al. Genomic medicine frontier in human solid tumors: prospects and challenges. *J Clin Oncol* 2013;31:1874-84.
- McDermott U, Downing JR, Stratton MR. Genomics and the continuum of cancer care. *Engl J Med* 2011;364:340-50.
- Meric-Bernstam F, Farhangfar C, Mendelsohn J et al. Building a personalized medicine infrastructure at a major cancer center. *J Clin Oncol* 2013;31:1849-57.
- Garraway LA. Genomics-driven oncology: framework for an emerging paradigm. *J Clin Oncol* 2013;31:1806-14.
- Carden CP, Sarker D, Postel-Vinay S et al. Can molecular biomarker-based patient selection in phase I trials accelerate anticancer drug development? *Drug Discov Today* 2010;15:88-97.
- Hollebecque A, Massard C, De Baere P et al. Molecular screening for cancer treatment optimization: a prospective molecular triage trial – interim results. *ASCO, J Clin Oncol* 2013;21:2512.
- Hollebecque A, Postel-Vinay S, Verweij J et al. Modifying phase I methodology to facilitate enrolment of molecularly selected patients. *Eur J Cancer* 2013;49:1515-20.
- Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res* 2012;18:6373-83.
- Kang Y, Pantel K. Tumor cell dissemination: emerging biological insights from animal models and cancer patients. *Cancer Cell* 2013;23:573-81.
- Det Etske Råd. Genom-undersøgelser – etiske dilemmaer i diagnostik, i forskning og direkte til forbrugeren. 2012. www.etskraad.dk (29. sep 2014).

Genomet og diabetes

Kristine Højgaard Allin, Torben Hansen & Oluf Borbye Pedersen

STATUSARTIKEL

Novo Nordisk Fondens Metabolismecenter, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2014;176:V06140337

Diabetes mellitus er en ætiologisk heterogen sygdom, der er kendetegnet ved kronisk hyperglykæmi, der opstår som følge af nedsat sekretion af insulin fra betacellerne i pancreas og/eller nedsat insulinfølsomhed i lever-, muskel- og fedtvæv [1]. I denne artikel giver vi en status over den nuværende viden om betydningen af genomisk variation i ætiologien til monogen diabetes og type 2-diabetes. Genetisk set repræsenterer disse to undergrupper af diabetes to ekstremer. For monogen diabetes skyldes hver subtype én mutation i ét gen, og kortlægningen af en række kausale mutationer har hurtigt vundet indflydelse på klinisk praksis, hvor implementeringen af molekylærgenetisk diagnostik har medført forbedret diagnostik og behandling af patienterne. I modsætning hertil er type 2-diabetes en multifaktoriel sygdom, hvor en række genvarianter sammen med ikkegenetiske faktorer bidrager til udvikling af sygdommen. Selvom man i dag har identificeret 90 genetiske loci, der er associeret med type 2-diabetes, forstås vi stadig langt fra den tilsyneladende komplicerede genetiske arkitektur bag den polygene type 2-diabetes, og vores nuværende genetiske viden bidrager endnu hverken til forbedret diagnostik, forebyggelse eller behandling.

MONOGEN DIABETES

Monogen diabetes, der bl.a. omfatter *maturity onset diabetes of the young* (MODY), mitokondriel diabetes og neonatal diabetes, udgør kun 1-2% af al diabetes, men den molekylærgenetiske udforskning af disse

diabetesformer har åbnet for molekylæropatologisk forståelse af sygdommene, vurdering af prognose, rådgivning af familier og ikke mindst individualiseret behandling.

Maturity onset diabetes of the young

MODY er en arvelig form for diabetes, der klinisk er karakteriseret ved tidlig debut af ikkeinsulinkrævende diabetes (før 25-årsalderen hos mindst ét familiemedlem), en fænotype, der mest ligner type 2-diabetes og forekomst af diabetes i to eller flere konsekutive generationer i familien. MODY kan inddeles i en række undertyper, der hver skyldes én mutation i ét gen, som nedarves autosomt dominant og fører til betacelledysfunktion. De hyppigste former for MODY skyldes mutation i generne *HNF1A* og *GCK*, som udgør 60-80% af al MODY [2]. *HNF1A* koder for en transkriptionsfaktor, der regulerer ekspressionen af adskillige gener, der har indflydelse på glukosemetabolisme og betacellefunktion [2-4]. *HNF1A*-diabetes fejldiagnosticeres nemt som type 1-diabetes, og mange patienter behandles med insulin. Patienter med *HNF1A*-diabetes er imidlertid meget følsomme over for sulfonylurinstoffer, og de fleste kan med fordel skifte fra insulinbehandling til behandling med sulfonylurinstoftabletter [2-4]. I modsætning til *HNF1A*-diabetes er *GCK*-diabetes en mild form, der er karakteriseret ved let fastehyperglykæmi, og der ses sjældent diabetiske senkomplikationer [2-5]. *GCK* koder for enzymet glukokinase, der fosforlyserer glukose til glukose-6-fosfat og fungerer som en slags glukose-