

Infrastruktur for klinik og forskning i Nationalt Genom Center

Torben F. Ørntoft¹, Søren Brunak², Cathrine Jespersgaard¹, Lene Heickendorff¹, Karen Grønkjær¹ & Peter Løngreen¹

Brug af det humane genom i den daglige klinik vinder øget indpas i hospitalsverdenen globalt og giver helt nye muligheder for at individualisere screening, undersøgelser, behandlinger og opfølgning.

I Danmark står regeringen og Danske Regioner bag »National strategi for Personlig Medicin 2017-2020« [1]. Nationalt Genom Center (NGC) under Sundheds- og Ældreministeriet skal være udviklingscenter for den danske strategi for personlig medicin og skal sikre, at en række initiativer fra strategien bliver realiseret. Der blev afsat 100 mio. kr. på finansloven for 2017, og i maj 2018 blev loven om oprettelse af NGC vedtaget af et bredt flertal i Folketinget. Den overordnede opgave for NGC er at skabe grundlag for udvikling af bedre diagnostik og mere målrettede behandlinger ved hjælp af helgenomsekventering (WGS). Udviklingen af området medfinansieres af offentlige forskningsmidler, regionale midler i sundhedsvæsenet og private aktører. En række fonde har bevilget midler til forskning i personlig medicin, og senest har Novo Nordisk Fonden afsat en ramme på godt 1 mia. kr. til opbygning af NGC.

ORGANISERING

I udarbejdelsen af strategien for personlig medicin har der været inddraget en bred vifte af interessenter fra hele landet: hospitaler, regioner, universiteter, faglige selskaber og patientforeninger. Implementeringen af strategien er forankret i en bestyrelse, der skal skabe rammer for og samarbejde om udmøntning af strategiens aktiviteter. Bestyrelsen består af medlemmer fra relevante ministerier, Danske Regioner, Lægevidenskabelige Selskaber, Danske Universiteter, Danske Professionshøjskoler og Danske Patienter. Der er flere rådgivende udvalg under bestyrelsen. Disse udvalg er opdelt i »forskning og infrastruktur«, »patient og borger«, »etik« og »international rådgivning« (Figur 1).

Særlig opmærksomhed er der på datasikkerhed samt etiske og juridiske forhold. Der opstår mange etiske spørgsmål i forbindelse med WGS, og det er afgørende for tilliden til den danske udvikling af personlig medicin, at indsatsen hviler på et solidt etisk og juridisk grundlag samt en omfattende informationsindsats. De etiske aspekter er derfor højt prioriteret i udarbejdelsen af »National strategi for Personlig Medicin 2017-2020« [1], og det etiske udvalg skal således rådgive bestyrel-

sen om de etiske aspekter, som er/kan være forbundet med anvendelse af personlig medicin.

NGC ledes på nuværende tidspunkt af en konstitueret direktør, Peter Løngreen. Organisationen er under udbygning og vil på længere sigt omfatte selvstændige enheder for klinisk anvendelse, WGS-center, bioinformatik og forskning. Der er nedsat en række arbejdsgrupper, der inddrager faglige miljøer fra hele landet. Arbejdsgrupperne beskæftiger sig bl.a. med teknologisk infrastruktur og de kliniske aspekter inkl. standardisering af sekventering, udvikling af vidensdatabaser og kompetenceudvikling af sundhedspersonale (Figur 1).

Infrastrukturens opbygning

Infrastrukturen opbygges med nationale løsninger mhp. ensartede metoder og værktøjer. Dette skal sikre, at alle patienter får samme muligheder for optimal behandling, og samtidig skal princippet om bredt samarbejde sikres. NGC skal i tæt samarbejde med bl.a. de sundhedsfaglige miljøer i regionerne, forskningsverdenen og fonde være med til at virkeliggøre den nationale strategi for personlig medicin. Centeret skal varetage opbygningen af et nationalt WGS-center og et nationalt

STATUSARTIKEL

1) Nationalt Genom Center, Sundheds- og Ældreministeriet
2) Forsknings- og infrastrukturudvalget, Nationalt Genom Center

Ugeskr Læger
2019;181:V02190076

HOVEDBUDSKABER

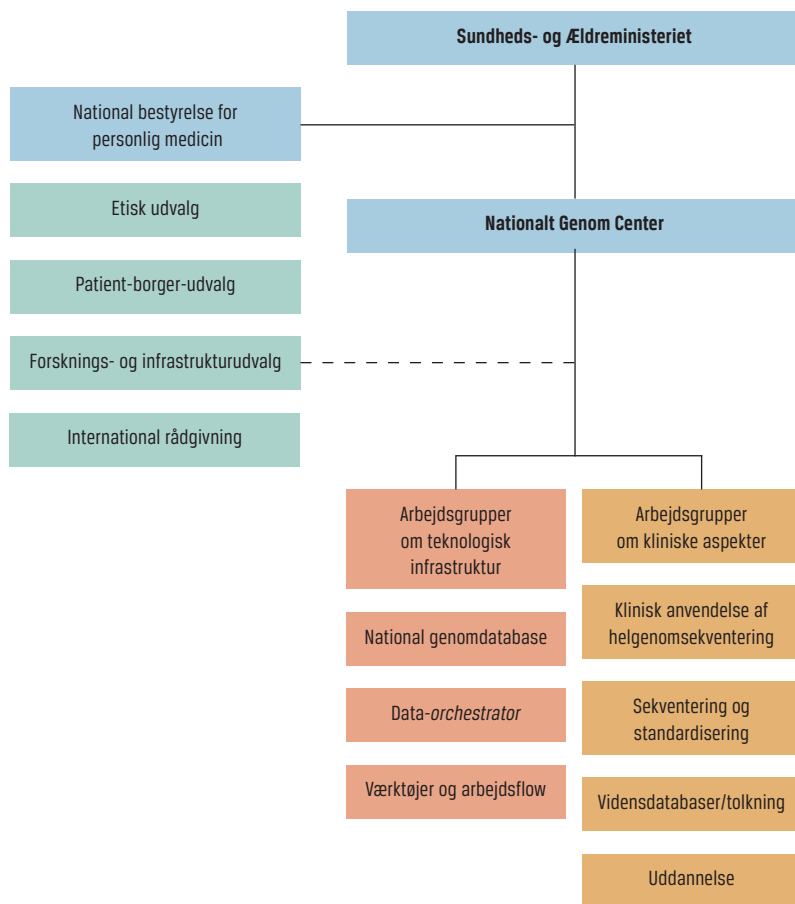
- ▶ Regeringen og Danske Regioner har lanceret en national strategi for personlig medicin. En central drivkraft for strategien er oprettelsen af et Nationalt Genom Center (NGC), der skal sikre, at en række initiativer fra strategien bliver ført ud i livet.
- ▶ NGC skal etablere en ny, national infrastruktur i sundhedsvæsenet. Denne infrastruktur skal bestå af etablering og drift af et nationalt sekventeringscenter og et super-computercenter i Danmark. Genomdata vil blive gemt og opbevaret i en national database, og derudover skal der udvikles et nationalt fortolkningsværktøj samt vidensdatabaser, der skal give en bedre understøttelse af den lægelige anvendelse i klinikken.
- ▶ Den nye infrastruktur vil blive stillet til

rådighed for alle landets hospitaler, hvilket vil sikre, at patienterne vil opleve et ensartet tilbud, uanset hvor de bor. Det vil fortsat vil være på hospitalerne, at den primære sygdomsdiagnostik samt tolkning i forhold til det samlede sygdomsbillede foregår mhp. den rette behandling af patienten. Den nationale infrastruktur er nu under opbygning.

- ▶ Hvad kan udvikling af den nye infrastruktur, herunder udvikling af personlig medicin betyde på længere sigt?: Påvisning af hidtil ukendte sygdomsmekanismer. Langt mere præcise diagnoser. Undgåelse af bivirkninger som følge af uvirksomme behandlinger. Brug af behandlinger, som vides at virke ved den specifikke tilstand.

 **FIGUR 1**

Oversigt over bestyrelse og udvalg for den nationale strategi for personlig medicin samt arbejdsgrupper nedsat af Nationalt Genom Center.



supercomputercenter (HPC)-center, der bl.a. skal rumme en national genomdatabase samt udviklingen af nye databaser og it-værktøjer, der muliggør effektiv udnyttelse af data i klinikken til gavn for patienterne.

Sekventering af genomer skal varetages af et nationalt WGS-center med to samarbejdende fysiske enheder, en i Aarhus og en i København. Ledelsen er placeret i Aarhus. De to sekventeringssteder under fælles ledelse er valgt af hensyn til effektiv drift med god udnyttelse af apparatur og for at minimere svartider på analyser for kritiske sygdomme. Sekventeringsenhederne skal arbejde efter fælles forskrifter og have ens apparatur, og ledig kapacitet skal udfyldes med at analysere forskningsprøver, hvilket finansieres af forskningsprojekter. Data fra WGS-centeret vil gå videre til det nationale HPC-center. Datasikkerhed har været et centralt designparameter i planlægningen af HPC-anlægget, der skal give maksimal beskyttelse for opbevaring og brug af data. I HPC-centeret analyseres sekvenserne, og det enkelte individs DNA-sekvensvariation fastlægges baseret på internationale standar-

der. Både rådata og analyseresultater opbevares i den nationale genomdatabase, så man senere kan reanalyser data, når der er bedre algoritmer og ny viden om sammenhængen mellem sekvens, sygdom og behandlingsresultater. Vi er langt i forståelsen af genomet, men det er et felt under udvikling, og bioinformatikere fra alle regioner og universiteter bidrager til udvælgelse og udvikling af fælles analyseværktøjer.

De patientspecifikke varianter, der identificeres, skal tolkes af kliniske akademikere, der er tilknyttet de enkelte regioner og ofte er placeret i et fællesskab, som er fordelt på de relevante parakliniske afdelinger (f.eks. klinisk genetisk, klinisk biokemisk og klinisk immunologisk afdeling). Det vil typisk være på de store universitetshospitaler, at man har tolkningsfællesskaber, der i tæt samspil med de kliniske afdelinger varetager patienternes udredning og behandling. De mere simple fortolkninger kan leveres direkte til klinikkerne, mens de mere komplicerede fortolkninger vil blive foretaget i multidisciplinære team, der inkluderer klinikere, patologer, molekylærbiologer, bioinformatikere osv.

Selve genomsekvensen, variantanalysen og de værktøjer, der bruger disse, er placeret i NGC, og dermed er der ikke tale om kopiering af data til forskellige hospitaler med den risiko, det giver for datalækager og anden form for misbrug af data. Man tilgår data via overvåget login på NGC's it-systemer. Patientsvaret vil i sin endelige udformning blive placeret i patientens elektroniske journal, da det er vigtigt for den videre lokale håndtering af patienten, f.eks. ved valg af behandling. **Figur 2** er en skematisk oversigt over det kommende flow for en prøve, der skal helgenomsekventeres.

FORDELE VED EN NATIONAL INFRASTRUKTUR

Som noget relativt unikt er den nationale infrastruktur med tilknyttede databaser og værktøjer en fælles national platform. Det er et stort fremskridt, at man samles om en opgave og får en fælles løsning, som støttes bredt i sundhedsvæsenet. Tilsagnet fra Novo Nordisk Fonden om økonomisk støtte har en meget stor betydning for, at Danmark kan komme dette store skridt videre og måle sig med England, Frankrig og USA. På nogle områder kan vi muligvis komme endnu videre, fordi vi har et mere homogent og næsten udelukkende offentligt sygehusvæsen, en høj grad af digitalisering og mange patientregistre, der kan understøtte forskningen. Den danske befolkning er relativt lille, og meget af den viden, der skal til for at realisere håbet om en langt mere præcis behandling, vil vi få fra store studier i udlandet.

Infrastrukturen vil ligeledes være af stor værdi i forskningssammenhænge. Forskningsprojekter vil efter fornødne tilladelser fra videnskabetiske komitéer og datatilsyn kunne anvende data – enten til yderligere forståelse af genomets opbygning i basale forsknings-

projekter eller i samspillet imellem genomiske forhold og sygdommes udvikling, forløb og respons på behandling. Eksempelvis vil mange nye lægemidler være koblet op på *companion diagnostics*, hvormed de patienter, der har gavn eller det modsatte af en behandling, udvælges. Disse data vil være en rig ressource til patientstratifikation i molekulære undergrupper inden for kendte sygdomme. Denne udvikling er også af stor betydning i almen praksis, hvor størstedelen af den medicin, som danskerne bruger, udskrives. Det er derfor også vigtigt, at infrastrukturen på længere sigt når ud til almen praksis ved brug af automatiske it-værktøjer, så de praktiserende læger kan udnytte genomisk viden, der f.eks. har betydning for bedre dosering af lægemidler til patienten.

ETISKE OG JURIDISKE ASPEKTER

Personlig medicin har som iboende karakter, at man kortlægger en patients genomiske information på flere måder end tidligere. Formålet med oprettelsen af NGC er netop at sikre, at Danmark får en offentlig myndighed, der er ansvarlig for at udføre opgaven og lave et fælles system, der kan håndtere, at der er brug for at kunne analysere meget store mængder information om patienter for at kunne stille en præcis diagnose og give en bedre behandling.

Det er afgørende med klare juridiske rammer, når

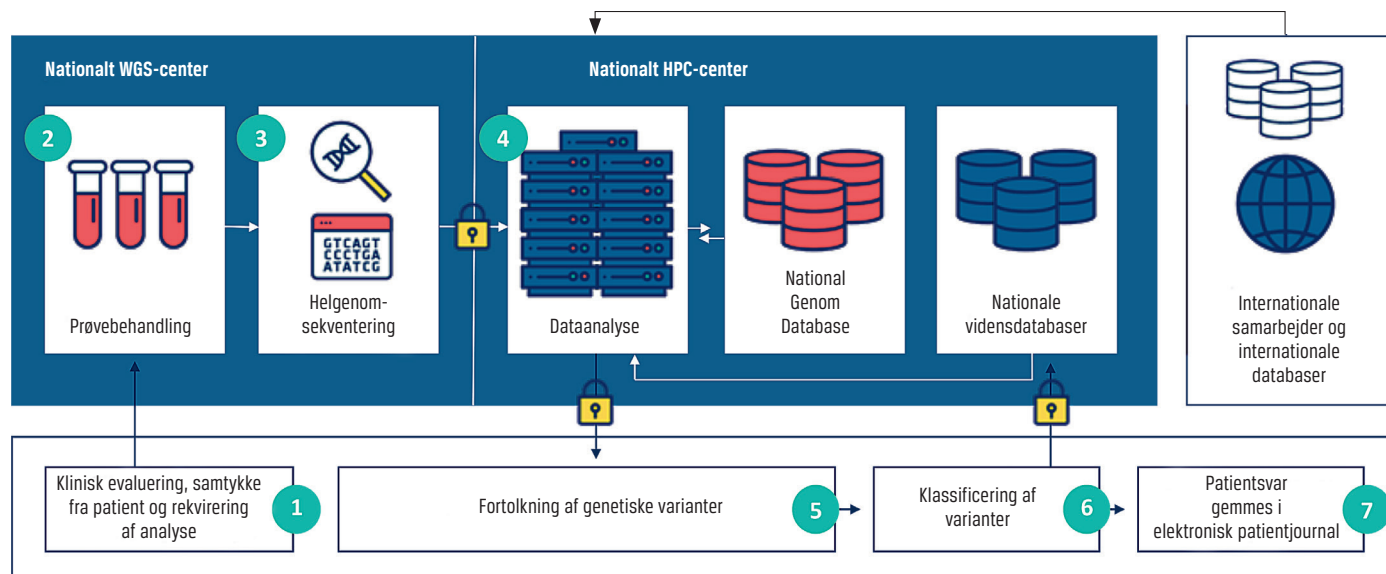
man vælger at opbevare mange følsomme personoplysninger ét sted. I loven fremgår det, at oplysninger i NGC kun må behandles, hvis det er nødvendigt mhp. forebyggende sygdomsbekæmpelse, medicinsk diagnose, sygepleje, patientbehandling eller forvaltning af læge- og sundhedstjenester, og hvis behandlingen af oplysningerne foretages af en person inden for sundhedssektoren, og denne person efter lovgivningen er underlagt tavshedspligt, eller hvis behandlingen alene sker mhp. at udføre statistiske eller videnskabelige undersøgelser af væsentlig samfundsmæssig betydning, og hvis behandlingen er nødvendig af hensyn til udførelsen af undersøgelserne.

Men det er ikke kun loven om NGC, der udstikker tydelige juridiske rammer.

Behandling af personlige data reguleres af databeskyttelses- og sundhedslovgivningen, herunder regler om patientrettigheder. Der stilles således krav om, at patienten samtykker skriftligt til at få sekventeret sit genom i forbindelse med en behandling. Patienten vil blive oplyst om, at genetiske data bliver opbevaret i NGC, og om retten til selvbestemmelse over egne genetiske oplysninger. Retten til selvbestemmelse betyder, at patienten kan beslutte, at oplysninger, der opbevares i NGC, kun må anvendes til egen behandling og til formål, der har en umiddelbar tilknytning hertil. Hvis patienten beslutter dette, skal beslutningen registreres i

FIGUR 2

Skematisk overblik over processen vedrørende helgenomsekventering (WGS). 1) Efter klinisk evaluering, hvor det vurderes, om det vil være gavnligt for patienten med en helgenomanalyse, skal patienten samtykke, før analysen kan rekvireres. 2) og 3) Prøven modtages og behandles i det nationale WGS-center, og data overføres til dataanalyse i det nationale supercomputermiljø (HPC)-center. 4) I det nationale HPC-center analyseres den enkelte patients genomsekvens, og patientspecifikke varianter identificeres. 5) Kliniske akademikere kan tilgå data i det nationale HPC-center for at tolke de patientspecifikke varianter. 6) De patientspecifikke varianter evalueres og klassificeres efter internationale retningslinjer. 7) Det endelige patientsvar for helgenomanalysen gemmes i patientens elektroniske patientjournal.



Det regionale sundhedsvæsen

Vævanvendelsesregisteret. Patienten vil få vejledning herom i forbindelse med det skriftlige samtykke.

DE KOMMENDE ÅRS UDBYGNING AF PERSONLIG MEDICIN

De ovennævnte tiltag bliver rullet ud i 2019 og vil blive suppleret med andre aktiviteter. Inden for det komplekse område, som tolkning af genomer er – og som ofte er den flaskehals, der bremser den kliniske brug af genomisk viden – planlægges udvikling af flere værktøjer, bl.a. en klinisk forløbsdatabase for alle, der er blevet helgenomsekventeret på klinisk indikation, og på længere sigt et fælles nationalt fortolkningsværktøj.

Den kliniske forløbsdatabase minder om databaserne for Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram, hvor man efter udredning og behandling af patienterne følger dem i en årrække for at se langtids-effekten og registrere eventuelle bivirkninger. Da genomisk medicin er et relativt nyt område, giver det god mening at opsamle erfaringer, dels som læreproces, dels for at monitorere effekten på patientudredning og behandling. Værktøjet vil i starten være et erfaringsopsamlingsværktøj, som senere vil kunne udvikles til et behandlingsstøtteværktøj til klinikken. En tværgående arbejdsgruppe under NGC har i 2018 udarbejdet de første visioner for værktøjet.

Det fælles nationale fortolkningsværktøj vil blive ba-

seret på erfaringer fra bl.a. Genomics England. Englænderne var nogle af de første til at anvende WGS i patientsammenhæng og har udviklet et værktøj, der er langt fremme implementeringsmæssigt set. Det er et kompliceret værktøj, der er baseret på varianter i det enkelte genom og klinisk input fra de læger, der udreder og behandler patienten. Englænderne vil yde ekspertbistand til et lignende dansk værktøj, som kan give en lettelse i klinikken og sikre ensartet udredning i hele landet.

En vision for etablering af en infrastruktur for personlig medicin i Danmark med udgangspunkt i de krævende WGS-data er, at man skaber en infrastruktur, der på længere sigt vil kunne indoptage mange andre parametre såsom transkriptom, epigenom og proteinprofiler. Denne sammenkobling kan give et dybere billede af genomet, og hvordan dette fungerer i de givne celler hos en given patient, som lægemidlerne er rettet mod.

KORRESPONDANCE: Peter Løngreen. E-mail: pel@sum.dk

ANTAGET: 22. februar 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. april 2019

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

LITTERATUR

1. <https://www.sum.dk/Temaer/Personlig-medicin/National-strategi-for-Personlig-Medicin.aspx> (26. feb 2019).