Genetik och forskning

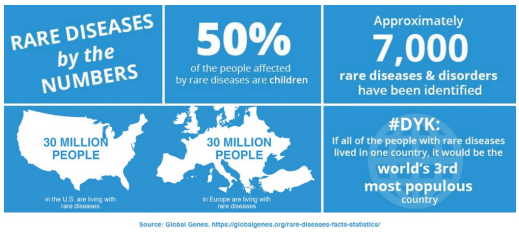
Anna Lindstrand (Docent & överläkare Klinisk Genetik)

Sällsynta dagen 4e mars 2020

KAROLINSKA University Hospital Karolinska Institutet gms

1

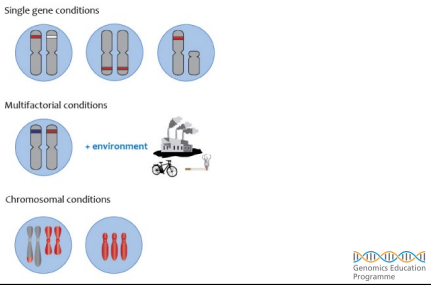
Sällsynta diagnoser
- Individuellt sällsynta men kollektivt viktiga!



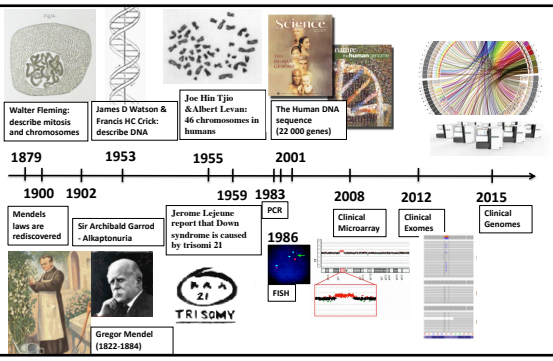
Definition på sällsynt diagnos: sjukdom som drabbar <5 per 10 000 personer*

2

~ 80% av sällsynta diagnoser har en genetisk bakgrund



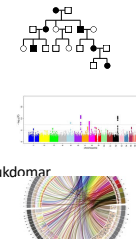
3



4

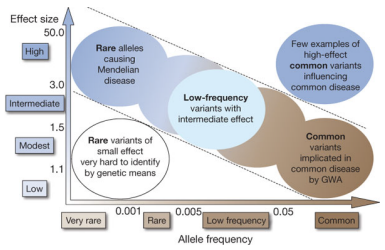
Ökad förståelse för hur gener bidrar till hälsa och sjukdomar

- Upptäckt av gener för erkända Mendelska sjukdomar
  - autosomalt dominant, autosomalt recessiv, X-bunden eller mitokondriell nedärvning
- Upptäckt av vanliga varianter vid vanliga sjukdomar
- Upptäckt av sällsynta varianter vid sällsynta och vanliga sjukdomar
  - Drivs av ny genteknik med hög kapacitet



5

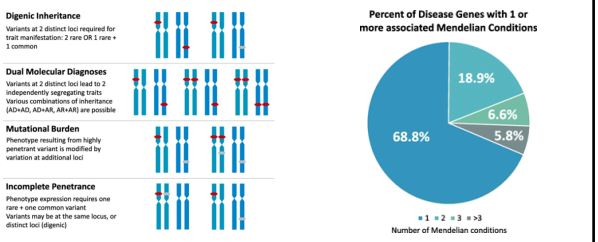
Ökad förståelse för hur gener bidrar till hälsa och sjukdomar



Manolio et al. Narure (2009)

6

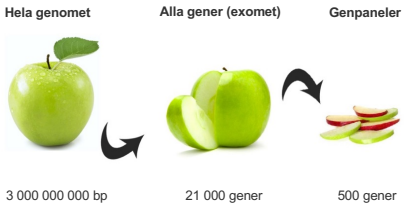
Lärdomar från studier av sällsynta sjukdomar



Posey, Orphanet Journal of Rare Diseases 2019

7

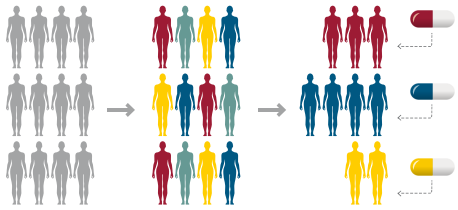
Nya tekniker innebär nya möjligheter



Men genererar stora mängder data....

8

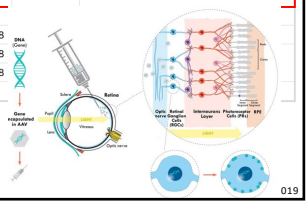
Precitionsmedicin



9

Efficient gene therapies are available – how do we find the patients?

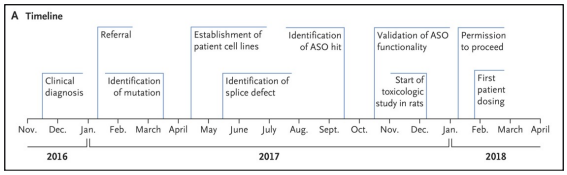
Indication	Product	Regulatory approval	Market price[a]	Estimated number of eligible patients (US + Europe)
ADA-SCID[b]	Strimvelis (Orchard Therapeutics)	EMA-2016	€594,000	30–40
Leber amaurosis	Luxturna (Sparks Therapeutics)	FDA-2017EMA-2018	$850,000	>2,000
SMA[c]	Zolgensma (Novartis)	FDA-2019		
B-ALL[d]	Kymriah (Novartis)	FDA-2017EMA-2018		
DLBCL[e]	Kymriah (Novartis)	FDA-2017EMA-2018		
	Yescarta (Gilead)	FDA-2017EMA-2018		
β-thalassemia[f]	Zynteglo (Bluebird)	EMA-2019		



019

10

Patient-Customized Oligonucleotide Therapy in Batten disease



Batten is a neurodegenerative disease which leaves children blind, cognitively impaired and bed-ridden before they die at a young age

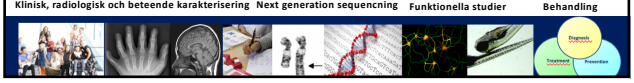
Kim NEJM 2019; https://www.stopbatten.org

11

Forskargruppen Rare Diseases

- To solve the unsolved and phenotype the solved!

Extremt viktigt med
1) Teamwork
   - mellan kliniker, forskare, sjukhusgenetiker, bioinformatiker
2) Samarbete
   - Lokalt, nationellt och internationellt



12

Vad händer i Stockholm?
Genomic Medicine Center Karolinska


Technology
Academic setting

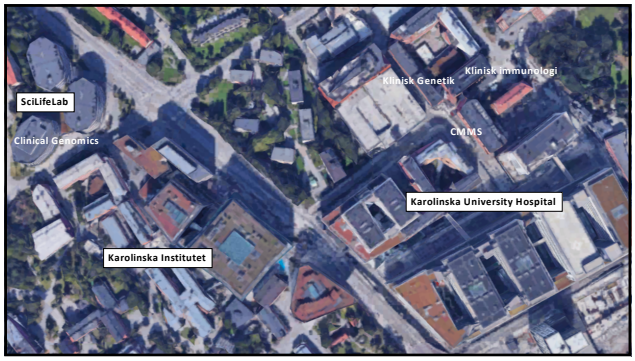
+


Medical expertise
Healthcare

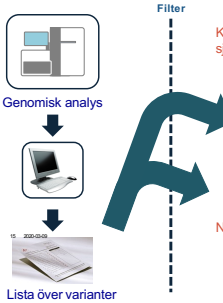
Joint unit for introduction of genomics technologies into clinical routine.
Focus areas on **rare diseases**, cancer and microbiology.
Covers a population of approximately 2.3 million in the Stockholm healthcare region

KAROLINSKA Universitetssjukhuset SciLifeLab Karolinska Institutet

13



14

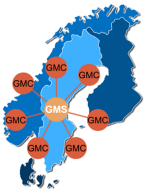


Februari 2020:
- 4553 prover (3211 patienter) analyserade med kliniskt helgenom
- 33% lösta: 1208 patienter, 599 gener
- >20 nya sjukdomsgener rapporterade

15

Vad händer i Sverige?

SciLifeLab + Sjukvården



Clinical Genomics

Genomic Medicine Sweden

16

Vad vill vi uppnå med GMS

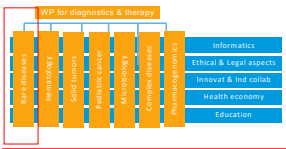
Genom en nationell kraftsamling kunna erbjuda alla patienter oavsett sjukvårdsregion:

- Den bästa diagnostiken – bl.a. med hjälp av de nya sekvenseringsteknologierna
- Precisionsmedicin – ge rätt behandling till rätt patient
- Unik nationell forskningsdatabas
- Innovation och företagssamverkan

Nationellt samarbete mellan samtliga sju regioner med universitetssjukvård, de 14 övriga regionerna, landets sju universitet med medicinsk fakultet, näringslivet samt patientorganisationer

17

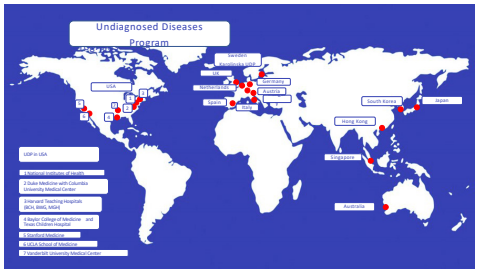
GMS-RD



- Idag: < 2,000 prov/år
- Om 5 år: 10-15,000 prov/år
- Etiskt tillstånd finns för nationell datadelning och samarbete kring diagnostic och foskning om sällsynta diagnoser
- 2020 kommer en pilot genomföras för att introducera WGS i hela landet

18

Internationella nätverk: UDNI



19

Internationella nätverk: Europeiska referensnätverk (ERN)

- Pediatrisk transplantation - ERN on Transplantation in Children (incl. HSCT, heart, kidney, liver, intestinal, lung and multiorgan), TRANSPLANT-CHILD
- Solida extrakraniella tumörer hos barn - ERN for Pediatric Cancer, PaedCan-ERN
- Sällsynta endokrina diagnoser - ERN on Rare Endocrine Conditions, Endo-ERN
- Sällsynta gastrointestinala diagnoser - ERN on Rare Inherited and Congenital Anomalies, ERN-ICA
- Sällsynta gynekologiska tumörsjukdomar - ERN on Rare Adult Solid Cancers, EURACAN
- Sällsynta hematologiska sjukdomar - ERN on Rare Haematological Diseases, EuroBloodNet
- Sällsynta immunbrist- och immunologiska sjukdomar - Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases Network, RITA
- Sällsynta kraniofaciala diagnoser - ERN on Rare Craniofacial Anomalies, CRANIO
- Sällsynta kärlsjukdomar - ERN on Rare Multisystemic Vascular Diseases, VASCern
- Sällsynta leversjukdomar - ERN on Rare Hepatological Diseases, RARE-LIVER
- Sällsynta lungsjukdomar (cystisk fibros) - ERN on Rare Respiratory Diseases, ERN-LUNG
- Sällsynta medfödda metabola sjukdomar - Rare Hereditary Metabolic Diseases, MetabERN
- Sällsynta medfödda urogenitala diagnoser - ERN on Rare Urogenital Diseases, eUROGEN
- Sällsynta neuromuskulära sjukdomar - ERN for Rare Neuromuscular Diseases, EURO-NMD
- Sällsynta njursjukdomar - European Rare Kidney Diseases Reference Network, ERKNet
- Sällsynta skeletaldiagnoser - ERN on Rare Bone Diseases, BOND
- Sällsynta syndrom med missbildningar och/eller utvecklingsstörning - ERN on Congenital Malformations and Intellectual Disability, ITHACA
- Ärftliga cancersyndrom - ERN on Genetic Tumour Risk Syndromes, ERN GENTURIS

På grund av sällsynta diagnosers komplexitet och sällsynthet har EU beslutat om inrättandet av europeiska referensnätverk (ERN) för komplexa tillstånd, däribland sällsynta diagnoser. Målet är att samla den europeiska expertisen som finns inom en diagnos/diagnosgrupp för att kunna erbjuda ett bättre omhändertagande och ökat kunskapsutbyte.

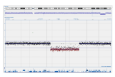
➡ K medverkar i 18 ERN

20

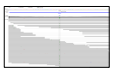
PUBLICERADE STUDIER: några exempel

21

Teknisk utveckling driver diagnostiken framåt: Från cytogenetik till cytogenomik



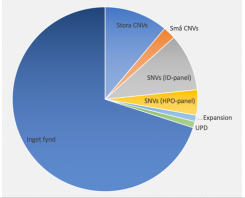
12% ➡



27%

Genetiska fynd med helgenomanalys av hos 100 individer som remitterats för array:

Vad kostar det?
Array + Frax + WGS-ID panel 50 000kr
WGS first 33 000 kr



Lindstrand et al., Genome Med. 2019 Nov 7;11(1):68.

22

Ibland krävs stora internationella sammarbeten…

Nat Genet. 2017 Apr;49(4):515-526. doi: 10.1038/ng.3792. Epub 2017 Feb 13.

Targeted sequencing identifies 91 neurodevelopmental-disorder risk genes with autism and developmental-disability biases.

Stessman HA[1], Xiong B[1,2], Coe BP[1], Wang T[3], Hoekzema K[1], Fenckova M[4,5], Kvarnung M[6,7], Gerdts J[8], Trinh S[8], Cosemans N[9], Vives L[1], Lin J[1], Turner TN[1], Santen G[10], Ruivenkamp C[10], Kriek M[10], van Haeringen A[10], Alan E[10], Friend K[11,12], Liebelt J[13], Barnett C[13], Haan E[11,13], Shaw M[11], Gecz J[11,12,14], Anderlid BM[6,7], Nordgren A[6,7], Lindstrand A[6,7], Schwartz C[15], Kooy RF[16], Vandeweyer G[16], Helsmoortel C[16], Romano C[17], Alberti A[17], Vinci M[18], Avola E[17], Giusto S[19], Courchesne E[20], Pramparo T[20], Pierce K[20], Nalabolu S[20], Amaral DG[21], Scheffer IE[22,23,24], Delatycki MB[22,25,26], Lockhart PJ[22,26], Hormozdiari F[27], Harich B[4,5], Castells-Nobau A[4,5], Xia K[3], Peeters H[9], Nordenskjöld M[6,7], Schenck A[4,5], Bernier RA[8], Eichler EE[1,28].

Nature Genetics 2017 – 91 nya gener

Nat Neurosci. 2017 Aug;20(8):1043-1051. doi: 10.1038/nn.4589. Epub 2017 Jun 19.

Hotspots of missense mutation identify neurodevelopmental disorder genes and functional domains.

Geisheker MR[1], Heymann G[2,3], Wang T[4], Coe BP[1], Turner TN[1], Stessman HAF[1], Hoekzema K[1], Kvarnung M[5,6], Shaw M[7], Friend K[7,8], Liebelt J[8], Barnett C[9,10], Thompson EM[8,11], Haan E[9,11], Guo H[4], Anderlid BM[5,6], Nordgren A[5,6], Lindstrand A[5,6], Vandeweyer G[12], Alberti A[13], Avola E[13], Vinci M[14], Giusto S[15], Pramparo T[16], Pierce K[16], Nalabolu S[16], Michaelson JJ[17], Sedlacek Z[18], Santen GWE[19], Peeters H[20], Hakonarson H[21,22,23], Courchesne E[16], Romano C[13], Kooy RF[12], Bernier RA[3], Nordenskjöld M[5,6], Gecz J[7,24], Xia K[4], Zweifel LS[2,3], Eichler EE[1,25].

Nature Neuroscience 2017 – 21 nya gener

>300 barn från Stockholm fick en diagnos genom dessa studier

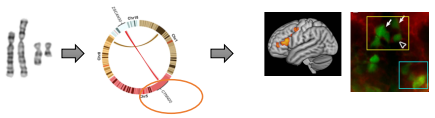
23

Ibland kan vi lära oss av en enda familj…

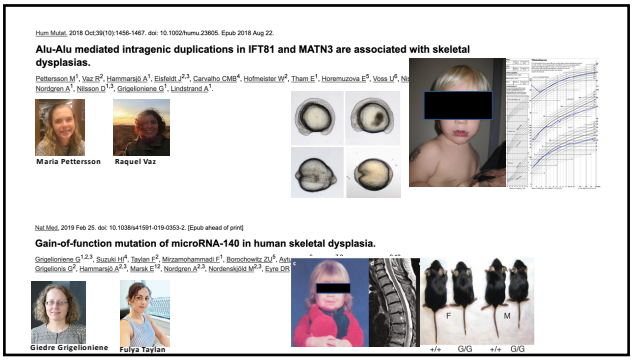
J Med Genet. 2015 Feb;52(2):111-22. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102757. Epub 2014 Dec 3.

CTNND2-a candidate gene for reading problems and mild intellectual disability.

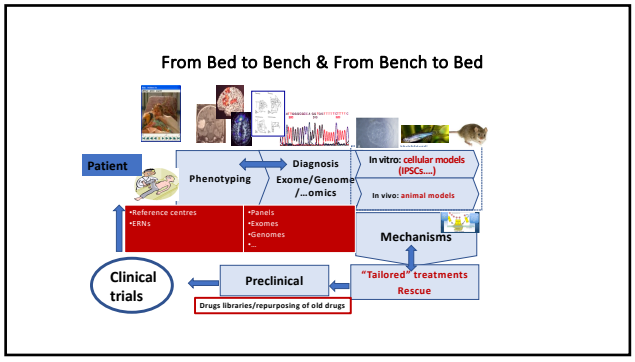
Hofmeister W[1], Nilsson D[2], Topa A[3], Anderlid BM[4], Darki F[5], Matsson H[6], Tapia Páez I[6], Klingberg T[5], Samuelsson L[3], Wirta V[7], Vezzi F[8], Kere J[9], Nordenskjöld M[4], Syk Lundberg E[4], Lindstrand A[4].



24


Hum Mutat. 2018 Oct;39(10):1456-1467. doi: 10.1002/humu.23605. Epub 2018 Aug 22.
Alu-Alu mediated intragenic duplications in IFT81 and MATN3 are associated with skeletal dysplasias.
Maria Pettersson
Raquel Vaz
Nat Med. 2019 Feb 25. doi: 10.1038/s41591-019-0353-2. [Epub ahead of print]
Gain-of-function mutation of microRNA-140 in human skeletal dysplasia.
Giedre Grigelioniene
Fulya Taylan
F
M
+/+
G/G
+/+
G/G

25


From Bed to Bench & From Bench to Bed
Patient
Phenotyping
Diagnosis
Exome/Genome
/...omics
In vitro: cellular models (IPSCs....)
In vivo: animal models
•Reference centres
•ERNs
•Panels
•Exomes
•Genomes
•...
Mechanisms
Clinical trials
Preclinical
"Tailored" treatments
Rescue
Drugs libraries/repurposing of old drugs

26


KAROLINSKA
University Hospital
Karolinska Institutet
gms
Anna.Lindstrand@ki.se

27