

Nýting erfðafræði í heilbrigðisþjónustu

Magnús Karl Magnússon

læknir, prófessor í lyfjafræði
forseti læknadeildar
Háskóla Íslands



magnuskm@hi.is

Í síðasta mánuði birtust í *Nature Genetics*, virtasta tímariti heims í erfðafræði, fjórar greinar frá vísindamönnum Íslenskrar erfðagreiningar og samstarfsmönnum við Háskóla Íslands, Landspítala og fleiri stofnanir. Þessar greinar ásamt leiðara frá ritstjóra tímaritsins birtust sem greinaflokkur er kallast „Erfðamengi Íslendinga í brenni-depli“ (Focus on genomes of Icelanders). Í lokaorðum leiðarahöfundar segir: „Vísindamennirnir hafa dregið upp einstaka og nákvæma mynd af erfðamengi þjóðar sinnar. Nú er tími til kominn fyrir þessa þjóð ásamt umheiminum að taka höndum saman um að umbreyta þessum upplýsingum í gagnlega læknisfræðilega og menningarlega þekkingu í samræmi við ríkjandi gildismat og breytta forgangsgröðun sem þessi þekking færir okkur.“

Hvaða stöðu erfðafræðiþekkingar á Íslandi er leiðarahöfundur *Nature Genetics* að vísa til? Í íslenskri þjóð, þeirri fyrstu í heiminum, liggur nú fyrir kortlagning á erfðamengi hennar. Í þessari kortlagningu liggja fyrir 20 milljón einbasa arfbreytileikar, ein og hálf milljón innskot eða úrfellingar (*indels*) í erfðamengi okkar. Hver og einn þessara arfbreytileika hefur möguleika á að tengjast sjúkdómi eða annarri svipgerð. Hægt er að draga upp mynd af dreifingu og tíðni flestra þekkra stökkbreytinga í erfðamengi þjóðarinnar og, ef vilji er fyrir hendi, spá fyrir um þá einstaklinga sem slíkar stökkbreytingar hafa. Einnig eru birtar upplýsingar um að 7,7% Íslendinga hafa svokallaðan genaútslátt (*gene knockout*) í báðum samsætum gens. Í þessum einstöku gögnum um genaútslátt má finna alls 1171 gen og má áætla að þar sé brunnur nýrrar þekkingar sem geti gefið nýja og einstæða innsýn inn í hlutverk þessara gena.

Brýnasta viðfangsefnið er þó að nýta þetta gagnasafn í fyrirbyggjandi læknisfræði í tilfellum þar sem því má við koma. Í dag er fjöldi stökkbreytinga tengdur sjúkdómum þar sem nýta má slíkar erfðaupplýsingar til að fyrirbyggja sjúkdóma eða bæta horfur. Lengst af hefur það verið verkefni klínískra erfðafræðinga að greina flóknar og oft fágætar svipgerðir sjúklunga, rekja saman ættartré og síðan að framkvæma flókin greiningarpróf til að uppgötva slíkar stökkbreytingar. Á síðustu misserum hafa orðið það stórstígar framfarir í raðgreiningu erfðaefnis að í vaxandi mæli er verið að finna slíkar stökkbreytingar fyrir tilviljun. Rétt eins og við greinum hnút í lunga fyrir tilviljun við röntgenrannsókn þá greinast nú stökkbreytingar fyrir tilviljun þegar heilu erfðamengi einstaklinga eru raðgreind. Nýlega birti American College of Medical Genetics and Genomics ráðleggingar um hvernig skuli bregðast við slíkum tilviljanagreiningum. Ráðleggingar þessar beindust sérstaklega að klínískum raðgreiningum fremur en raðgreiningum á einstaklingum í vísindarannsóknum, en greinarhöfundar telja þó að ráðleggingarnar geti einnig nýst í slíkum tilfellum. Í þessum ráðleggingum er mælt með að leitað skuli að vel skilgreindum lista ákveðinna stökkbreytinga og koma þeim upplýsingum til einstaklinga. Þessar stökkbreytingar sem tilgreindar voru uppfylltu allar þau skilyrði að tengjast annars vegar með skýrum hætti alvarlegum sjúkdómi og hins vegar að vitneskja um slíka stökkbreytingu gæti nýst til að fyrirbyggja sjúkdóma eða bæta horfur. Á þessum lista voru stökkbreytingar í 57 genum sem tengjast 24 mismunandi sjúkdómum eða heilkennum. Þarna má meðal annars nefna gen sem tengjast aukinni áhættu á að fá krabbamein, svo sem BRCA-genin sem tengjast brjóstakrabbameini (og öðrum krabbameinum) og gen sem tengjast arfbundnu ristilkrabbameini (Lynch-heilkenni). Einnig eru á listanum gen sem tengjast sjúkdómum sem valda skyndidauða, svo sem arfbundið langt QT-bil og ofþykktarsjúkdómur hjartavöðva (*hypertrophic cardiomyopathy*). Þó svo að deila megi um einstök atriði á listanum er ljóst að við munum og eigum að bregðast við tilviljanagreiningum í erfðafræði. Hagsmunir

þeirra sem bera slíkar stökkbreytingar eiga þar að vera í forgrunni.

Það má þó ekki líta fram hjá því að það verður flókið viðfangsefni að forgangsraða og ákveða hvaða stökkbreytingar kalli á tafarlaus viðbrögð. Það þarf einnig að finna leiðir til koma þessum upplýsingum til þeirra sem slíkar stökkbreytingar hafa. Tryggja þarf sjálfsákvörðunarrétt einstaklinga eins og hægt er. Kári Stefánsson, forstjóri Íslenskrar erfðagreiningar, hefur lýst því yfir að upplýsingarnar séu til reiðu fyrir íslenska heilbrigðiskerfið. Þó svo að verkefnið sé flókið, þarf að hefjast handa sem allra fyrst.

Við stöndum því á ákveðnum tímamótum. Stórstígar tækniframfarir hafa nú loksins leitt til þess að einstaklingsmiðuð meðferð byggð á erfðaupplýsingum getur orðið að veruleika. Fjölmargar þjóðir hafa stórhuga áætlanir um kortlagningu erfðamengja til að hefja slíka einstaklingsmiðaða meðferð. Obama Bandaríkjaforseti lýsti áformum þjóðar sinnar í ræðu á Bandaríkjaþingi nýlega um svokallaða „precision medicine“. Fjölluðu yfirmenn við bandarísku heilbrigðisstofnunina, þeir Francis Collins og Harold Varmus, um þessi áform í nýlegri grein. Við höfum nú þegar mikið forskot á aðrar þjóðir. Slíkt leggur okkur mikla ábyrgð á herðar en á sama tíma skapar það íslensku heilbrigðiskerfi og heilbrigðisvísindum stórkostleg tækifæri.

Heimildir

1. Letters from Iceland. [Editorial] *Nat Genet* 2015 Mar 25. doi: 10.1038/ng.3277.
2. Gudbjartsson DF, Helgason H, Gudjonsson SA, Zink F, Oddsson A, Gylfason A, et al. Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population. *Nat Genet* 2015 Mar 25. doi: 10.1038/ng.3247.
3. Steinberg S, Stefánsson H, Jonsson T, Johannsdóttir H, Ingason A, Helgason H, et al. Loss-of-function variants in ABCA7 confer risk of Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2015 Mar 25. doi: 10.1038/ng.3246.
4. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013; 15: 565-74.
5. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372: 793-5.

Harnessing genetic information for health care
Magnus K. Magnússon, MD. Professor and
Dean, Faculty of Medicine, University of Iceland