

Framfarir í greiningu og meðferð proskaraskana



HÁSKÓLI ÍSLANDS

Hans Tómas Björnsson MD PhD
Yfirlæknir, Landspítala
Prófessor Læknadeild HÍ
Færsluvísindi/Barnalækningar



JOHNS HOPKINS
SCHOOL of MEDICINE

VORRÁÐSTEFNA GRR
2021

Til hvers að greina erfðasjúkdóma?

- 1) Til þess að geta ráðlagt einstaklingum og fjölskyldum um **endurkomulíkur**.
 - Ef við þekkjum erfðabreytileikann getum við boðið uppá fósturvísisgreiningu fyrir einstaklinga eða pör sem hafa miklar líkur á að eiga annað barn með erfðasjúkdóm (alltaf val pars, einstaklings).
- 2) Til þess að vita hver **framgangur** sjúkdómsins er og til að geta boðið uppá þjónustu réttra sérfræðinga.
- 3) Í einstaka tilfellum leiðir greining til **sértækra meðferðarúræða**.
- 4) **Miðstöð sjaldgæfra sjúkdóma** (2&3).

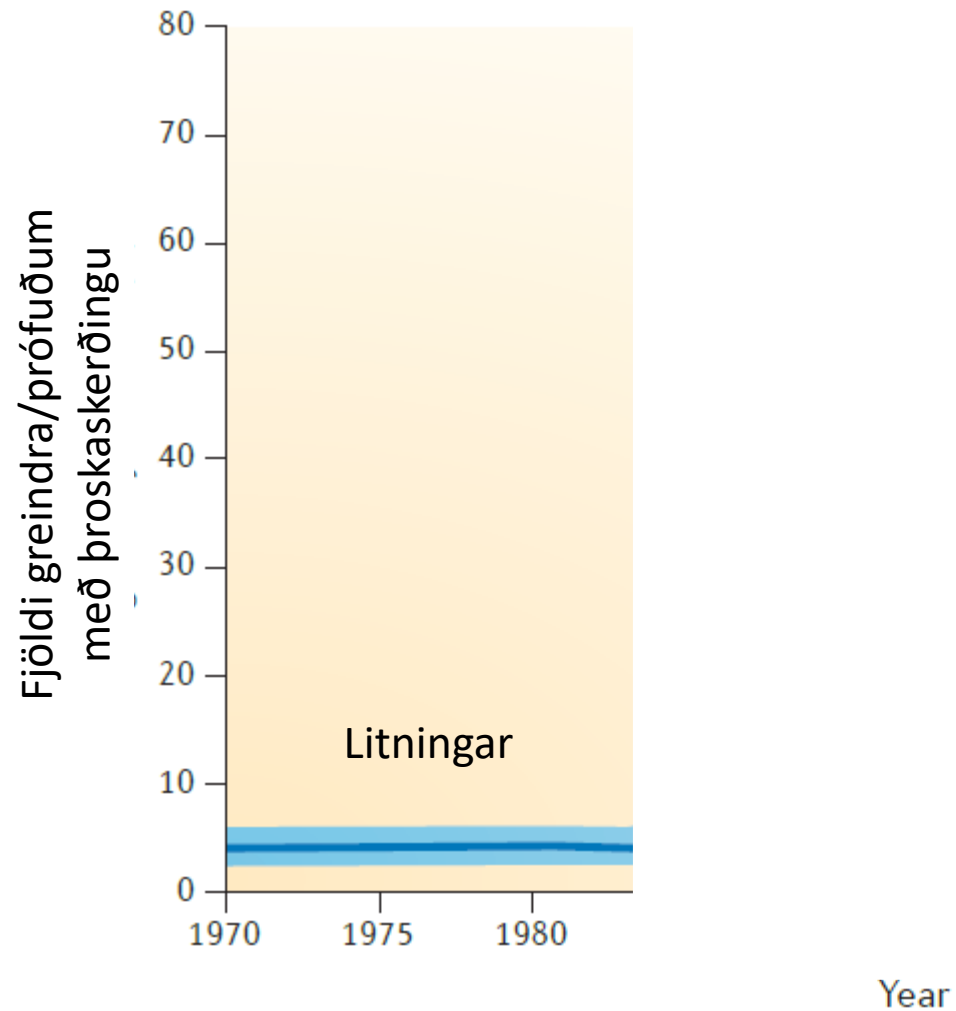
Byltingarnar 3 í erfðafræði

- **Bylting 1:** Aukin geta til að greina sjúkdóma fyrr og betur (**Greiningarbyltingin**);
- **Bylting 2:** Bylting í meðferðum og meðferðarmöguleikum (**Meðferðarbyltingin**);
- **Bylting 3:** Meiri gögn til staðar, og aðferðir til að greina þessi gögn eru betri en áður (**Gagnabyltingin**);

Byltingarnar 3 í erfðafræði

- **Bylting 1:** Aukin geta til að greina sjúkdóma fyrr og betur (**Greiningarbyltingin**);
- **Bylting 2:** Bylting í meðferðum og meðferðarmöguleikum (**Meðferðarbyltingin**);
- **Bylting 3:** Meiri gögn til staðar, og aðferðir til að greina þessi gögn eru betri en áður (**Gagnabyltingin**);

Bylting í greiningagetu í erfðafræði



Bylting (barnatauga)!

35% af öllum jákvæðir

Landnemabreytingar á Íslandi

- Fjölmargar **landnemabreytingar** valda sjúkdómum í Íslendingum;
- Við erum að útbúa próf til að geta skimað hratt landnemasbreytingar (Brown-Vialetto Van Laere 2, Senger, Peter Plus Heilkenni og fleiri);
- Þetta væri leið til að skima börn hratt ef einhver möguleiki á þessum og eins myndi nýtast í skimun fyrir barnseignir (e. preconception) sem er orðin mjög algeng í öðrum löndum.

Klínísk heilraðgreining hjá ÍE

- **Patrick Sulem**, Guðný A. Árnadóttir, Brynjar Ö. Jensson, Hildigunnur Katrínardóttir (í umboði **Kára Stefánssonar**)
- Ókeypis heilraðgreining fyrir sjúklinga á Íslandi
- **2013-2017**: 137 einstakl. (svar fyrir 76/137 = 55%)
- **2018-2019**: 264 einstakl. (svar fyrir 62/178 = 35%)

Stundum augljós meðferð
byggt á arfgerð

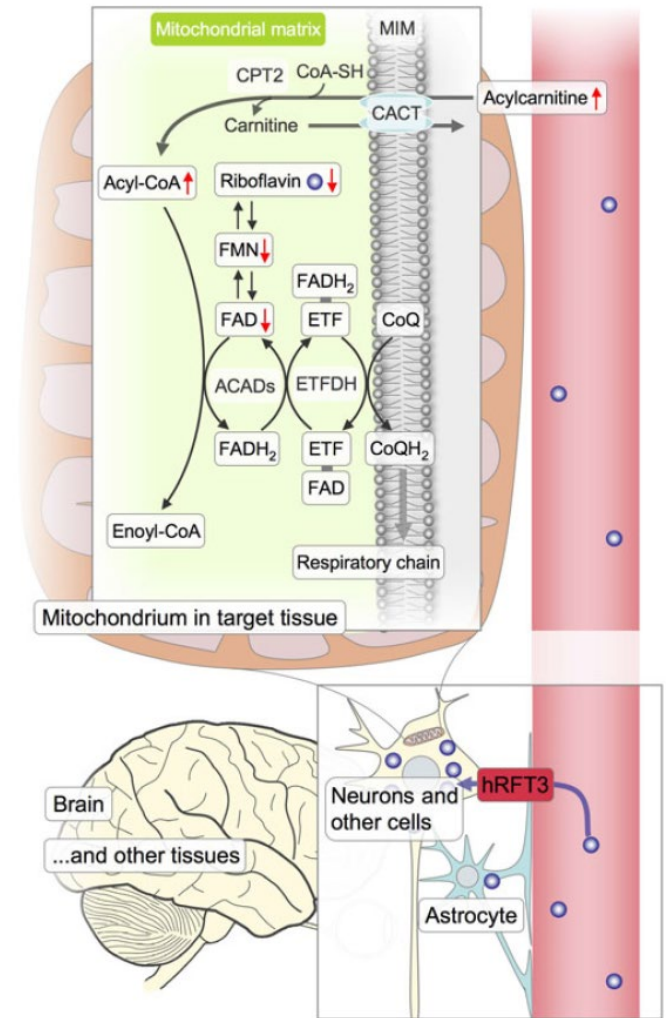
Tilfelli 1: taugahrörnun af óþekktri orsök

- Fyrsta klíníska raðgreiningartilfelli hjá ÍE (2011)
- Fundu sjaldgæfa stökkbreytingu í *SLC52A2* geni í 2 systur með versnandi heyrnarleysi og blindu (**landnemabreyting**)
- Stökkbreytingar í þessu geni tengjast Brown-Vialetto-Van Leare heilkenni 2 (BVVL) og valda taugahrörnunarsjúkdómi með versnandi heyrnarleysi, blindu og vöðvasjúkdómi

Hvað gerir þetta gen?

Tilfelli 1: Taugahrörnun og *SLC52A2* gen

- Myndar flutningssameind (hRFT3) sem flytur ríboflavín inní frumur
- Ríboflavín er B vítamín (B2) sem er nauðsynlegt fyrir ýmsa efnaferla
- Margir sjúklingar með BVVL heilkenni sýna mikla svörun við B2 skammti
- Fyrsta klíníska raðgreining ÍE leiddi því strax til meðferðar fyrir þessar 2 systur sem hefur hægt á framgangi sjúkdómsins!!!



Tilfelli 2: Ýkt svörun við algengu lyfi



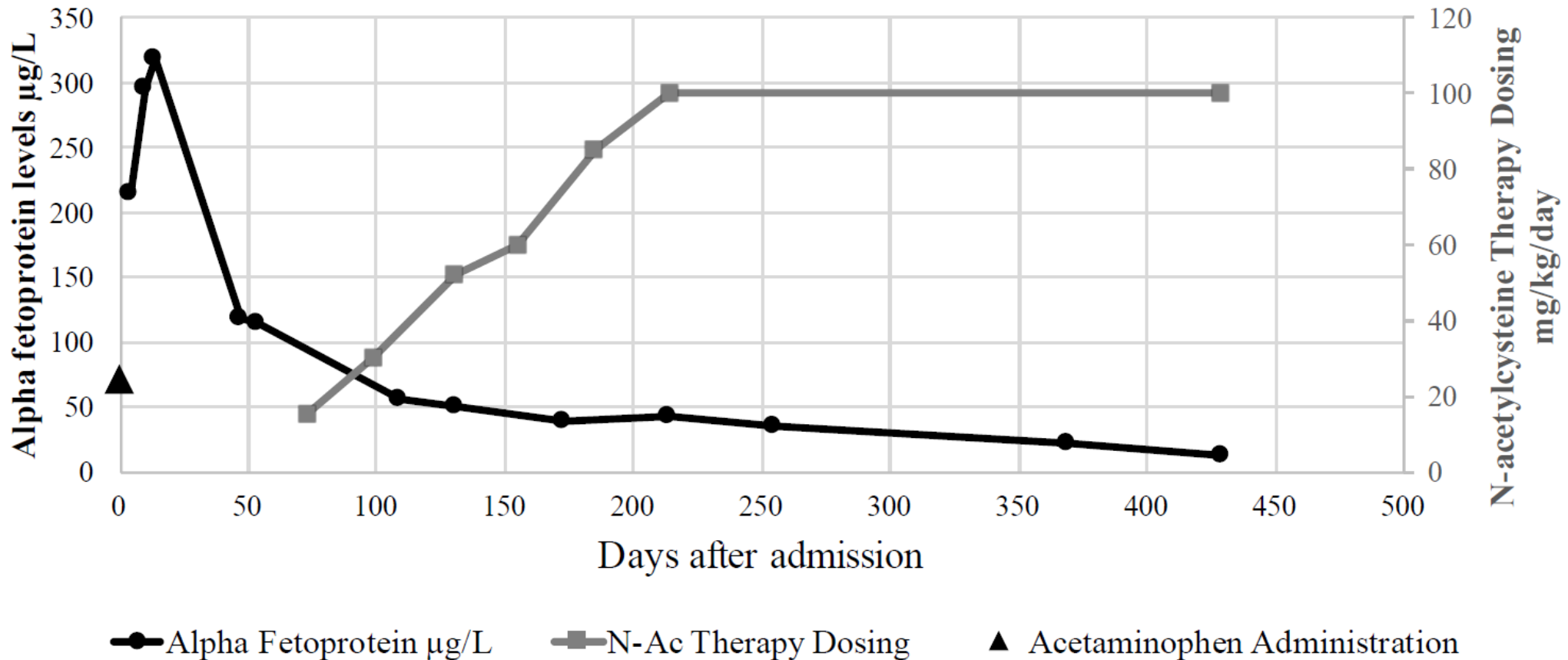
Barn með
gríðarmikla
lifrarstækkun

Táknraðagreining
Sýndi stökkbreytingar
Í TALDO geni sem
Veldur transaldolase
deficiency

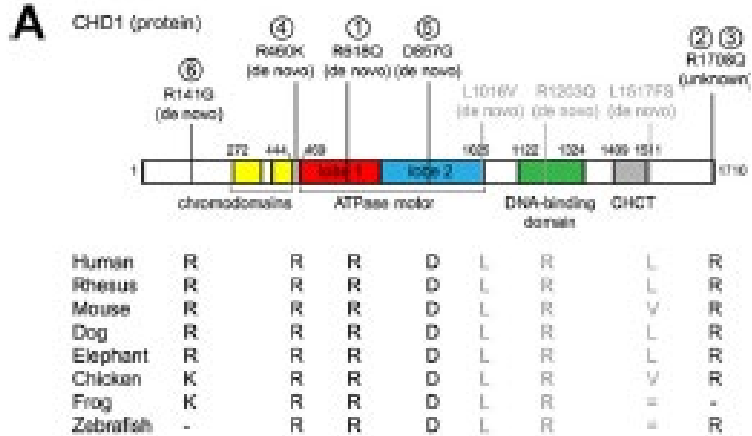
Sjúklingar fá
Nánast allir
lifrakrabbamein

Tilfelli 2: Ýkt svörun við algengu lyfi

ALPHA FETOPROTEIN LEVELS AND N-ACETYLCYSTEINE THERAPY



Tilfelli 3: Nýir erfðasjúkdómar



4 af sjúklingunum með stökkbreytingu í CHD1 Höfðu afar sjaldgæfa Greiningu (málstol)



Nýir manna-
erfðasjúkdómur
Pilarowski-Bjornsson
Syndrome
(MIM: 617683)

Stökkbreytingar í *CHD3* valda einnig truflun í tjáningargetu

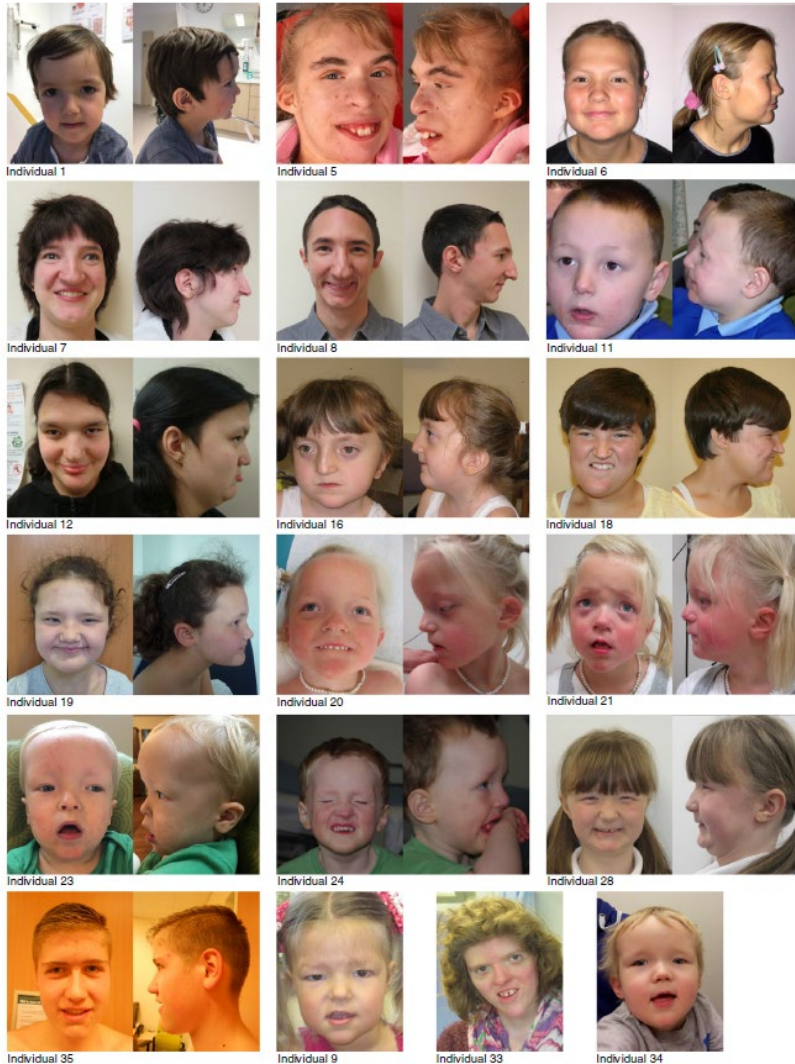


Table 1 Summary of phenotypes found in this cohort of probands with *CHD3* mutations

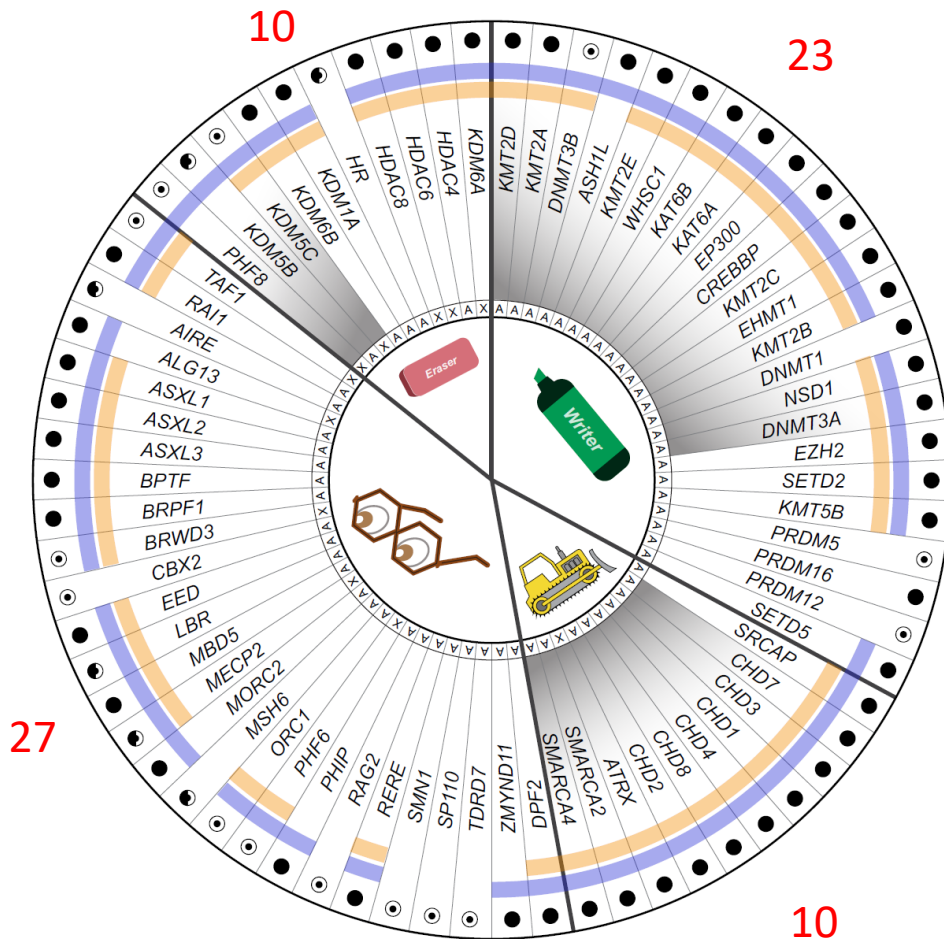
	Amount	Percentage
Development		
ID/DD	35/35	100%
<i>Degree of ID/DD</i>		
Borderline ID	3/35	9%
Mild or mild-moderate ID	9/35	26%
Moderate or moderate-severe ID	8/35	23%
Severe ID	7/35	20%
DD/level unknown	8/35	23%
Speech delay/disorder	33/33	100%
Autism or autism-like features	9/31	29%

Samantekt (1):

- Það hefur orðið bylting í greiningagetu okkar með **heilraðgreiningu** en með þessari aðferðafræði er hægt að finna afar sjaldgæfa sjúkdóma;
- Það er okkar hlutverk að finna orsakir erfðasjúkdóma, jafnvel þótt sjúkdómur sé ekki þekktur (**einstök börn**) og stundum getum við gert þetta í sameiningu við aðra lækna útí heimi löngu áður en aðrir vita um sjúkdóminn (eitt slíkt barn í augnablikinu);

Mendelskir sjúkdómar í utangenaerfðakerfi: 70 mismunandi gen

■ Proskaskerðing ■ Vaxtartruflanir



Sameiginlegt:

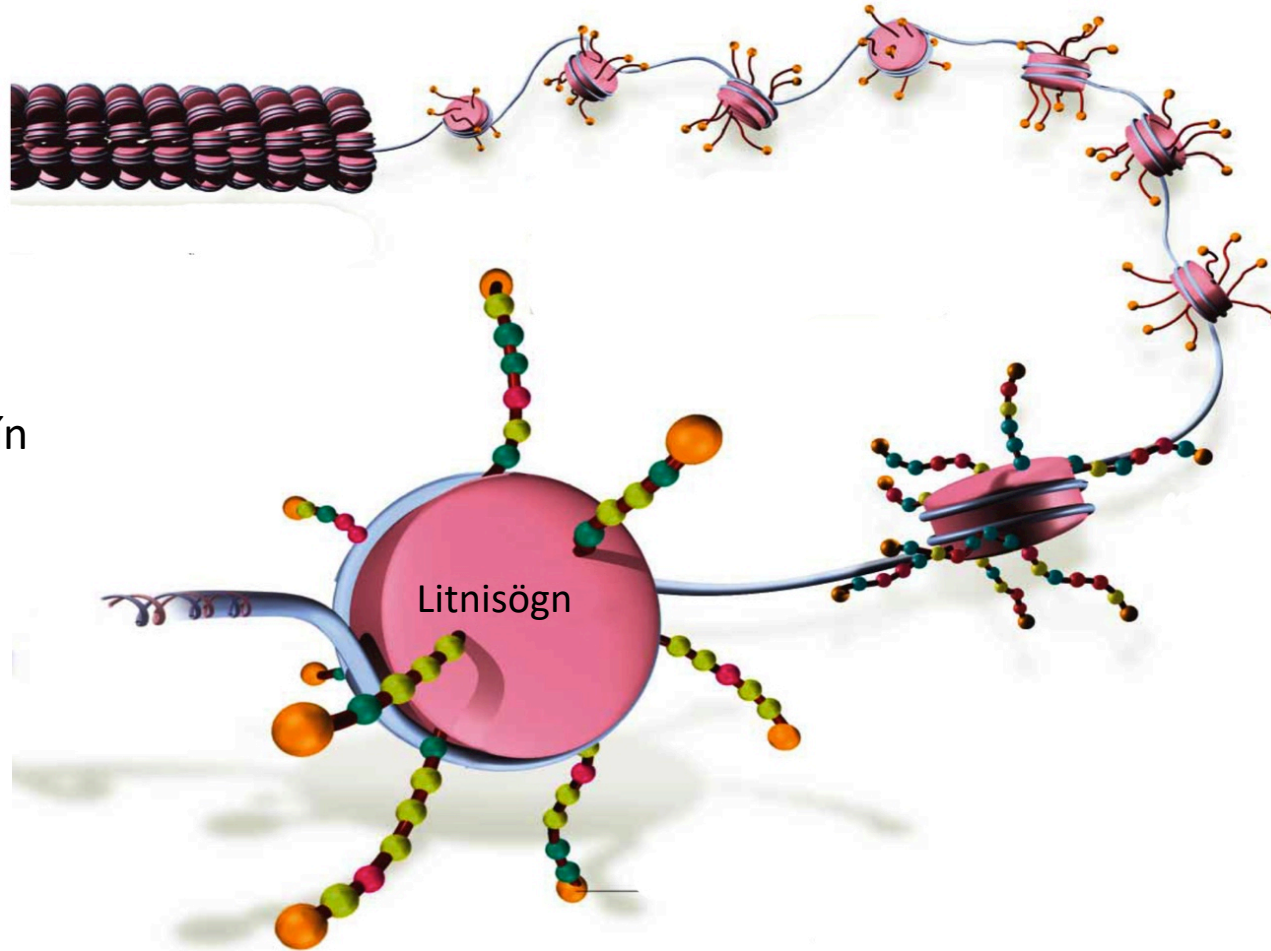
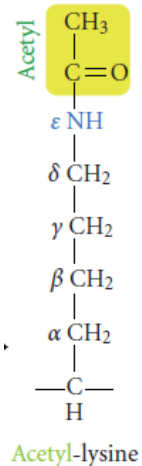
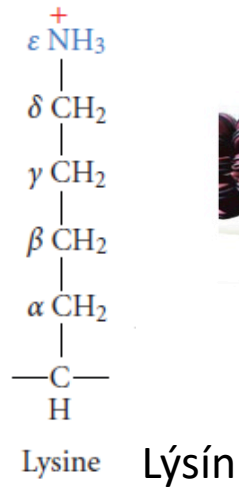
- 1) Proskaskerðing/vaxt arskerðing;
- 2) Viðkvæmni við tap á einu eintaki (e. dosage sensitivity);
- 3) Góður hópur til að rannsaka til að skilja hlutverk utangenaerfða;

Utangenaerfðakerfið: yfirstrikunarpenni erfðamengisins

- Utangenamerki eru viðbættir efnahópar sem bætt er á DNA strendinginn sjálfan eða á nærliggjandi prótein sem erfast við frumuskiptinu (mítósu).
- Umbreytanleg og meðal annars getur umhverfi umbreytt þessum merkjum
- Auka upplýsingamagn erfðaefnis
 - » DNA metýlun
 - » **Histónhalamerki**



Histón asetýlering sést í opnu litni



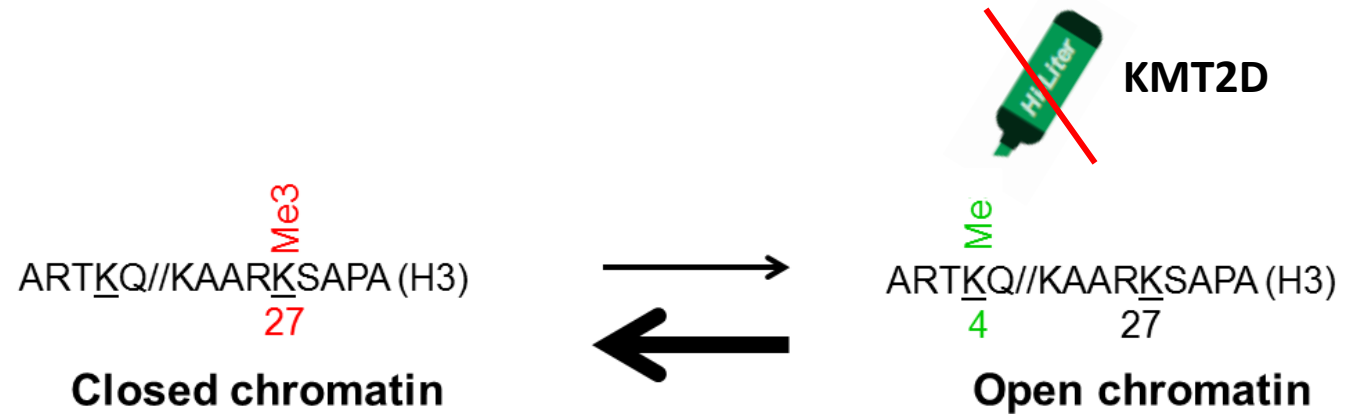
Asetýl-Lýsín

Kabuki heilkenni: Ójafnvægi milli opins og lokaðs litnis?

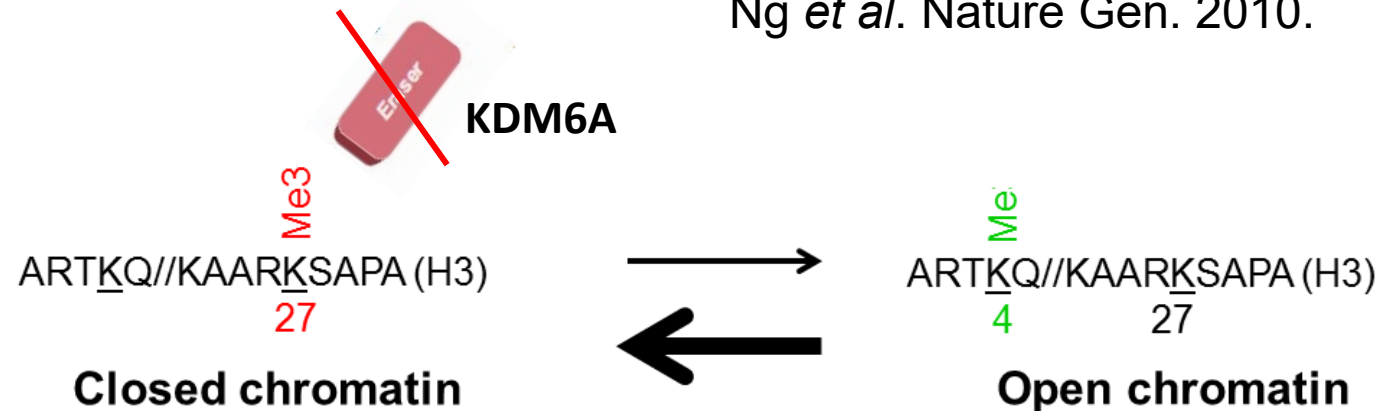
Truflun á of histón metýlun
Ríkjandi/ X litningi (sleppur)
Stökkbreytingar á <i>KMT2D (MLL2)</i> eða <i>KDM6A (UTX)</i>
Þroskaskerðing, vaxtarskerðing, ofl
1/30,000



Adam MP *et al.* Clin. Genet. 2005

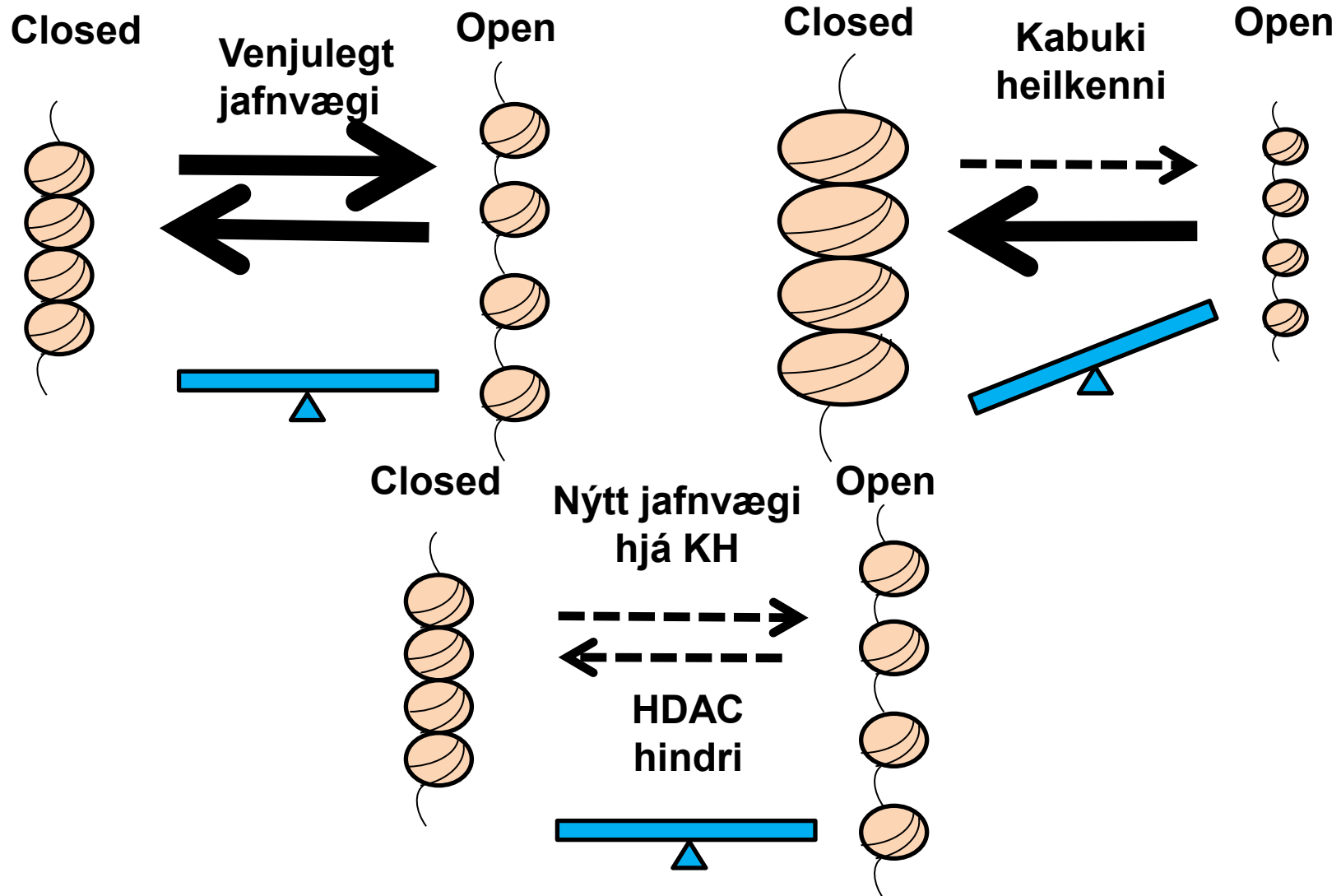


Ng *et al.* Nature Gen. 2010.

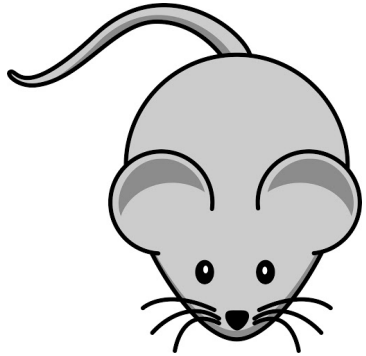


Lederer *et al.* Am. J. Hum Genet. 2012.

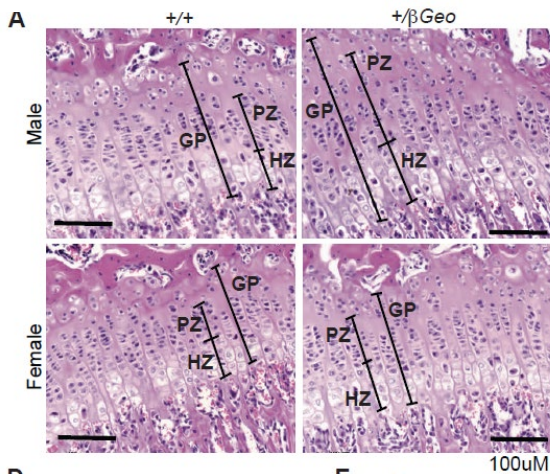
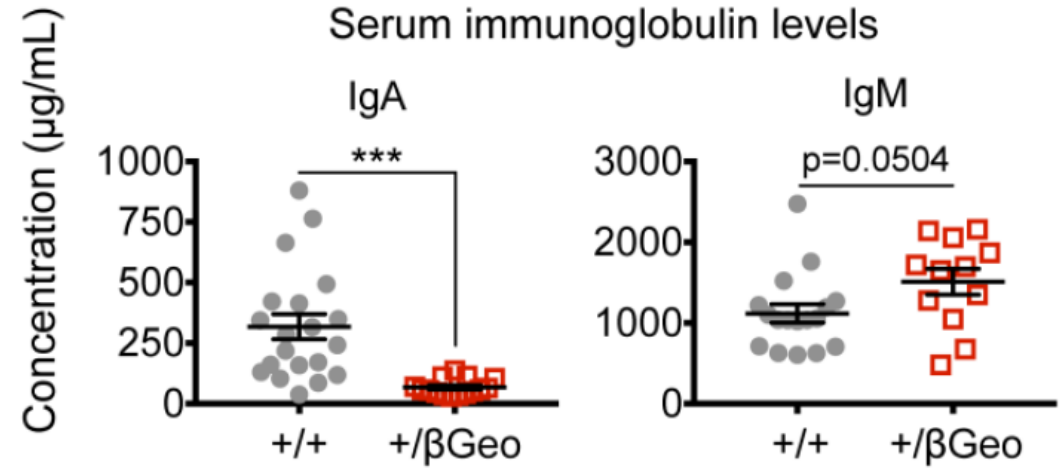
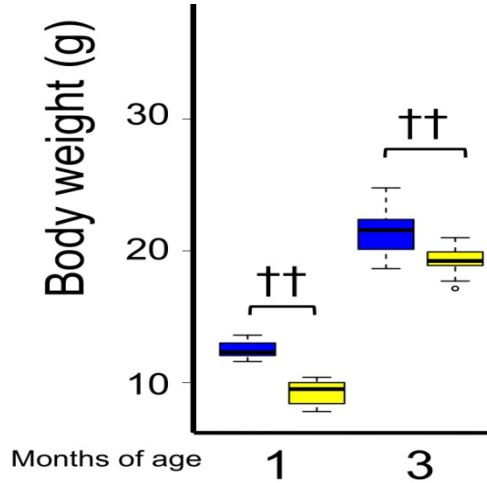
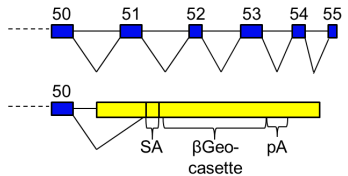
Kabuki heilkenni (KH): Mögulega meðhöndlanleg ástæða fyrir þroskaskerðingu?



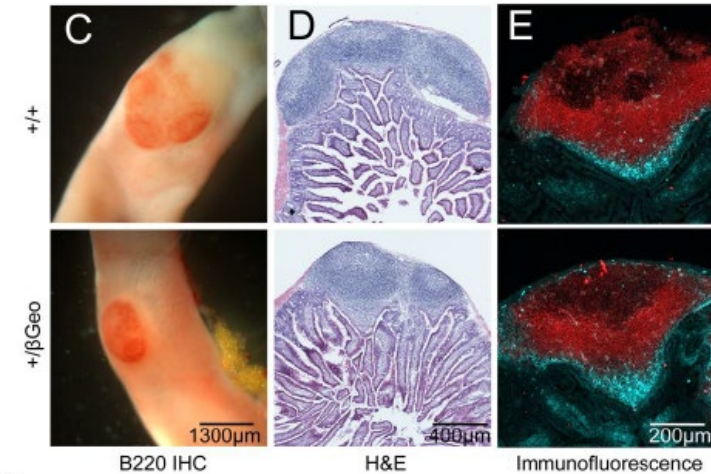
$Kmt2d^{+/\beta Geo}$ mýs: Þekktar og nýjar svipgerðir



$Kmt2d^{+/\beta Geo}$

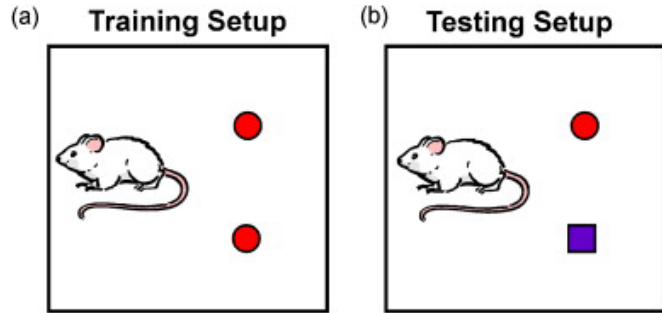


Stækkuð
vaxtarplata

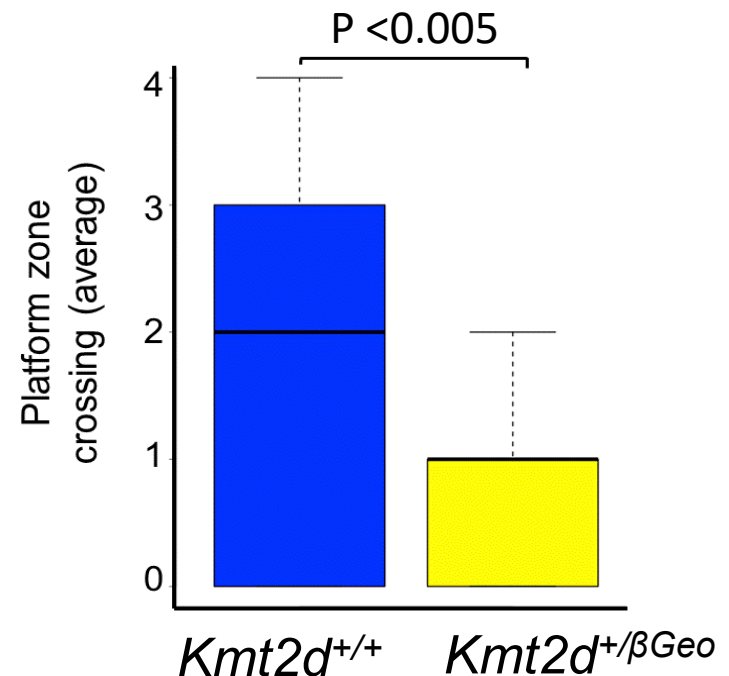
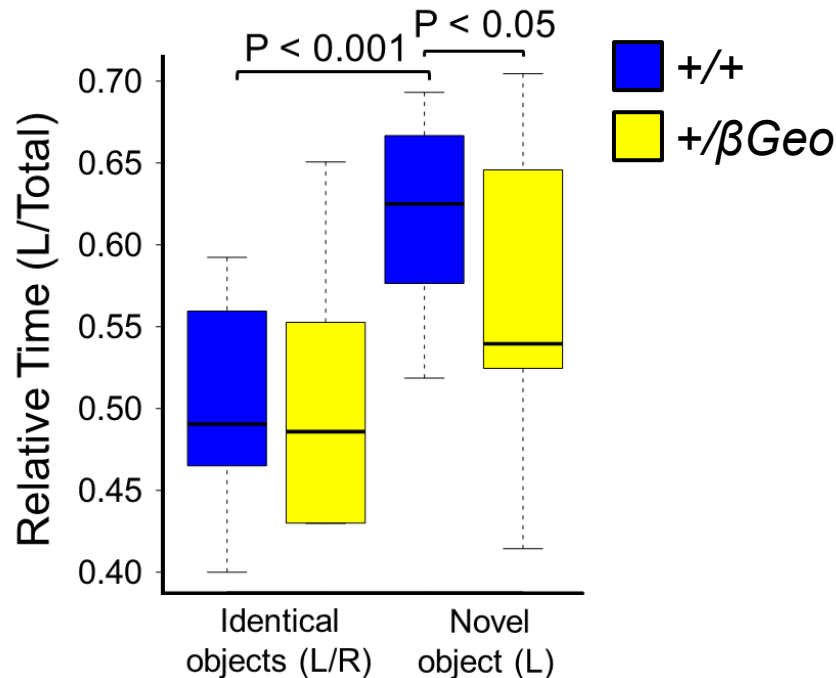
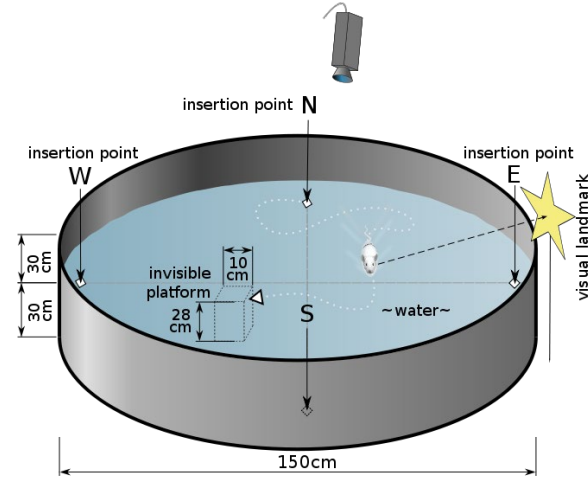


Minni/færri
Peyer's
patches

$Kmt2d^{+/\beta Geo}$ mýs: minniskerðing á dreka-svæði (e. hippocampus)



Tagliabata et al. Behav. Brain. Res. 2009



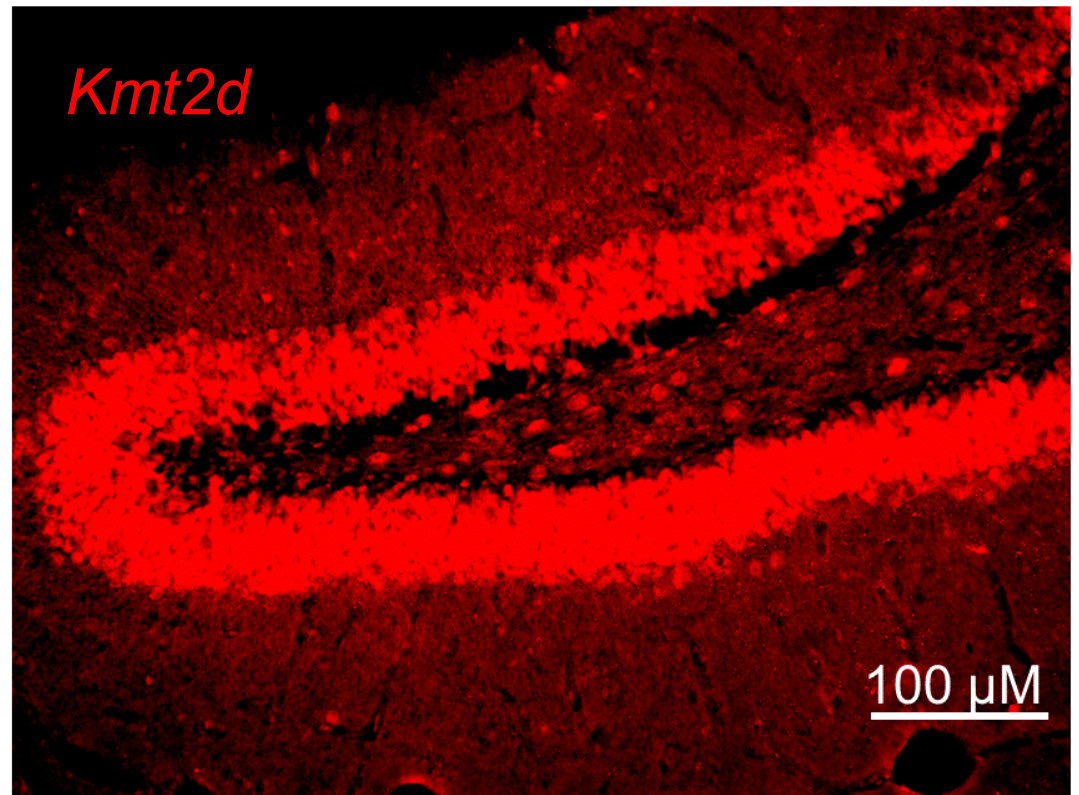
Histónhalapenninn KMT2D hefur mikla tjáningu í korntaugalagi í dentate fellingunni

Dentate felling er hluti af dreka (e. hippocampus);

Sterkasta tjáningin er í korntaugalagi (granule cell layer);

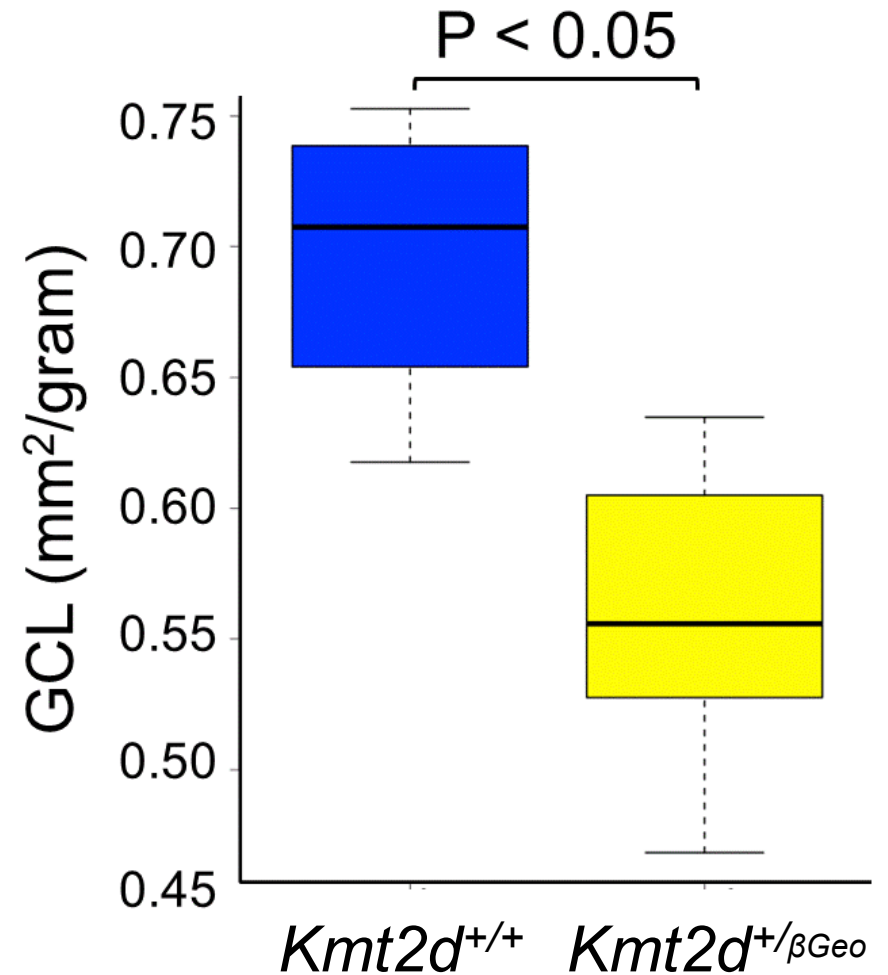
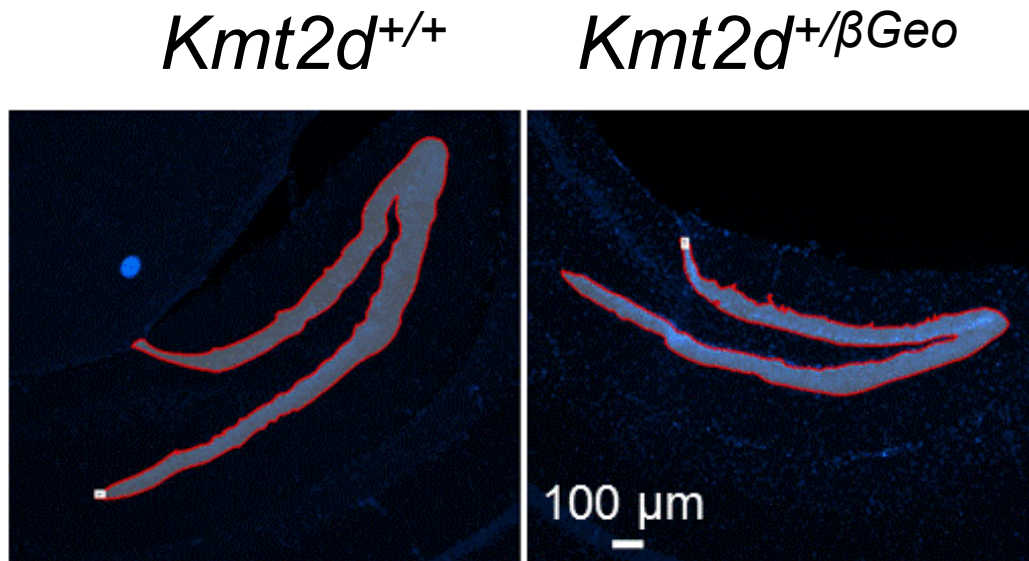
Nýmyndun á taugafrumum á fullorðnisárum gerist einmitt í undir-korntaugalagi (e. subgranular zone);

Gallar á tauganýmyndun í þessu lagi geta valdið minnisskerðingu tengda drekasvæði.



Ónæmislitun gegn KMT2D histónhalapennanum (Venjuleg mús)

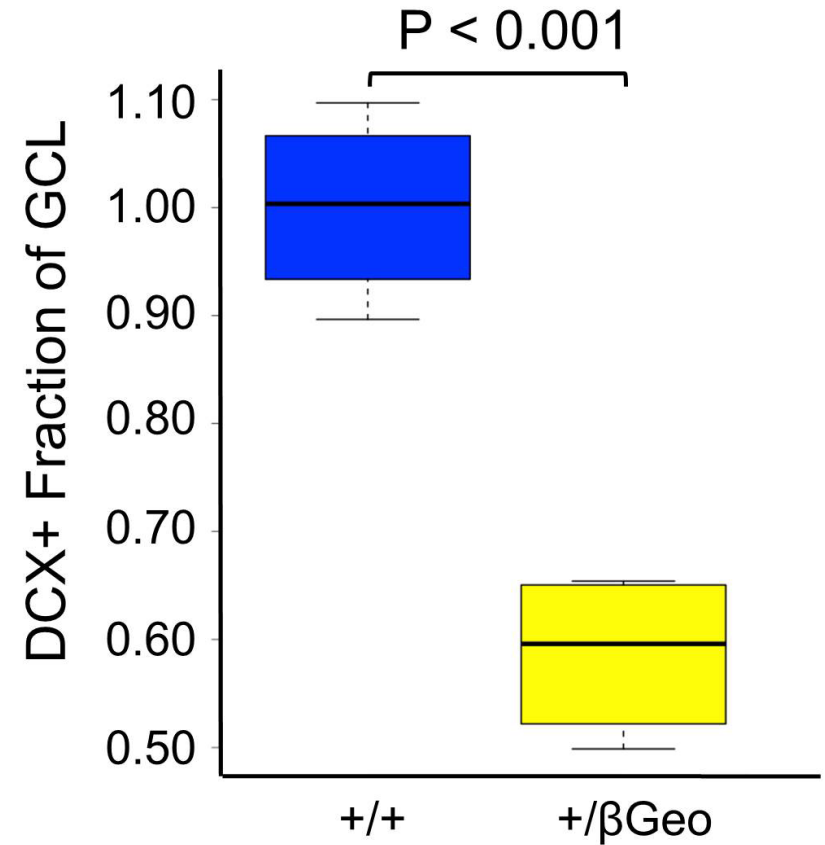
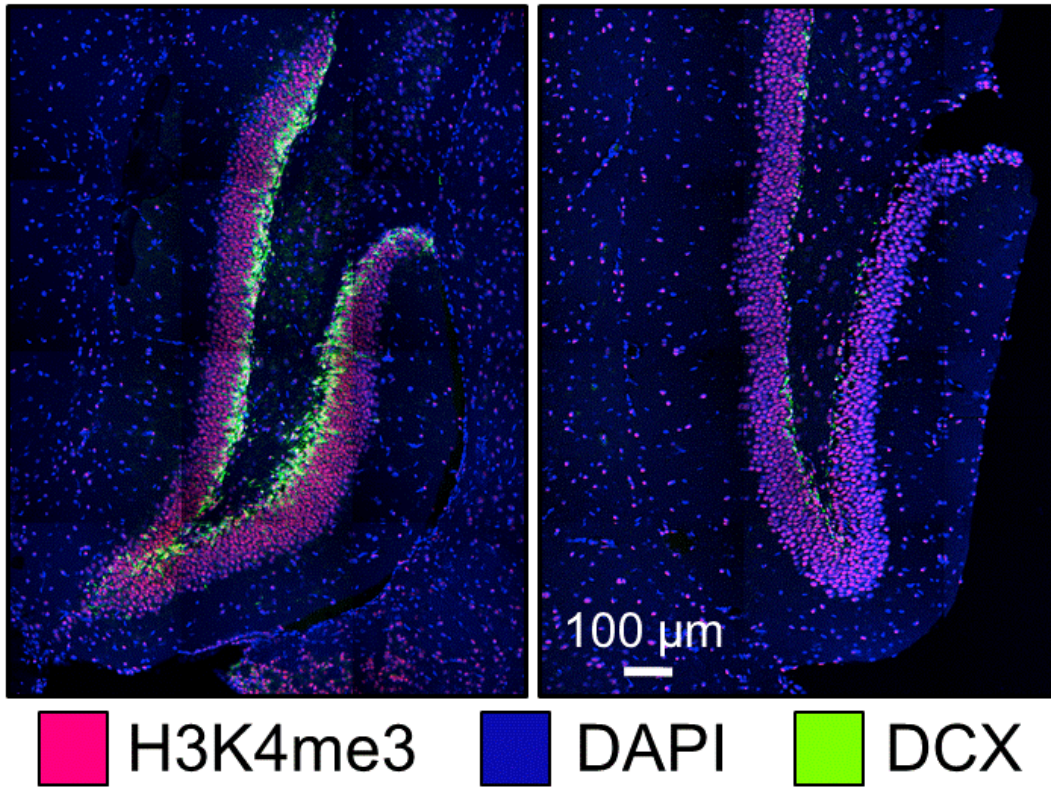
Kmt2d^{+/ β Geo} mýs hafa þynnra korntaugalag



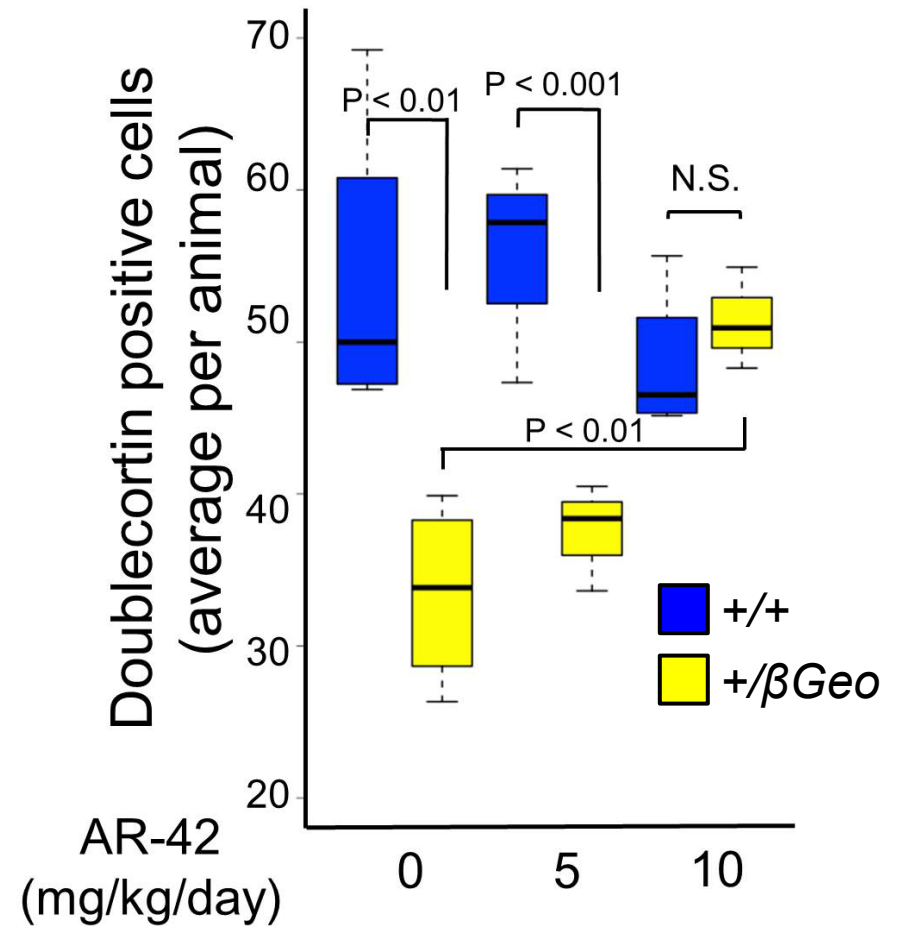
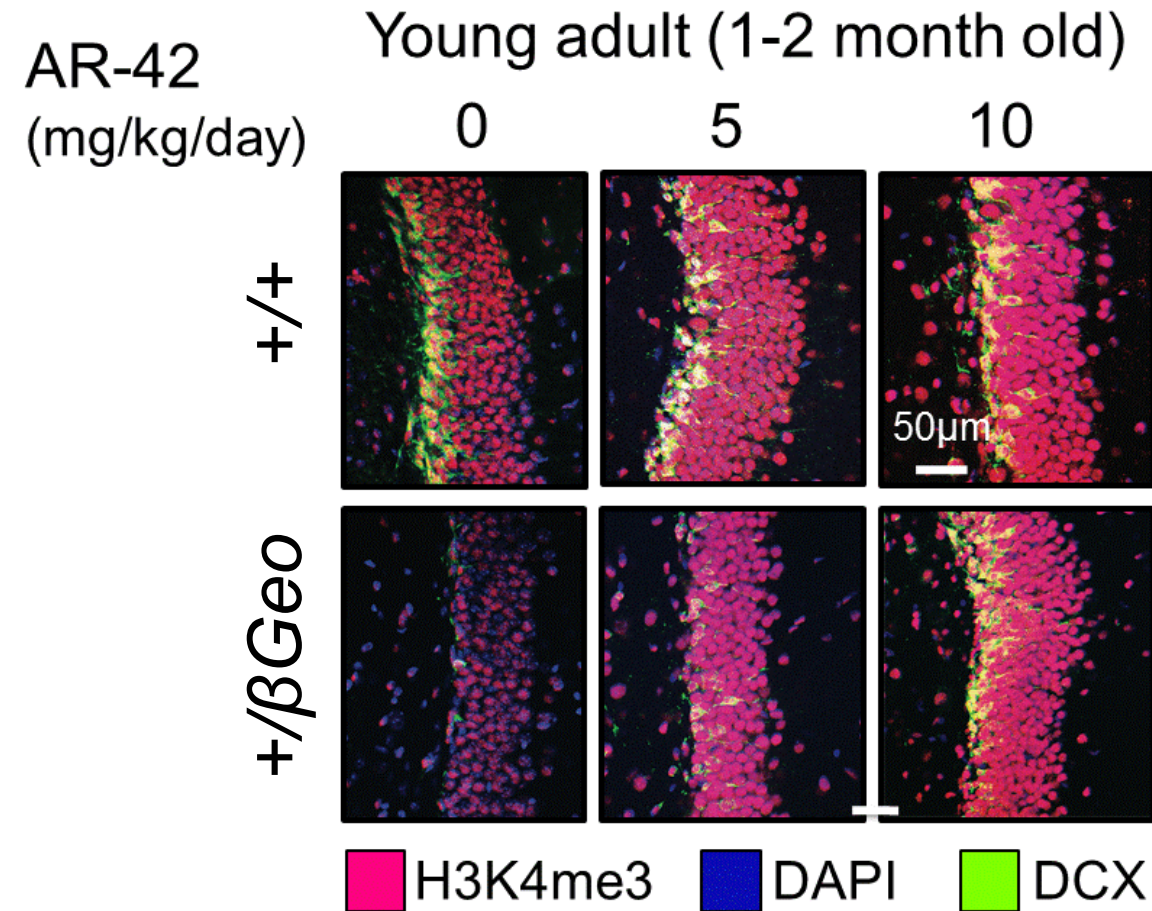
$Kmt2d^{+/\beta Geo}$ mýs sýna skerta tauganýmyndun

$Kmt2d^{+/+}$

$Kmt2d^{+/\beta Geo}$

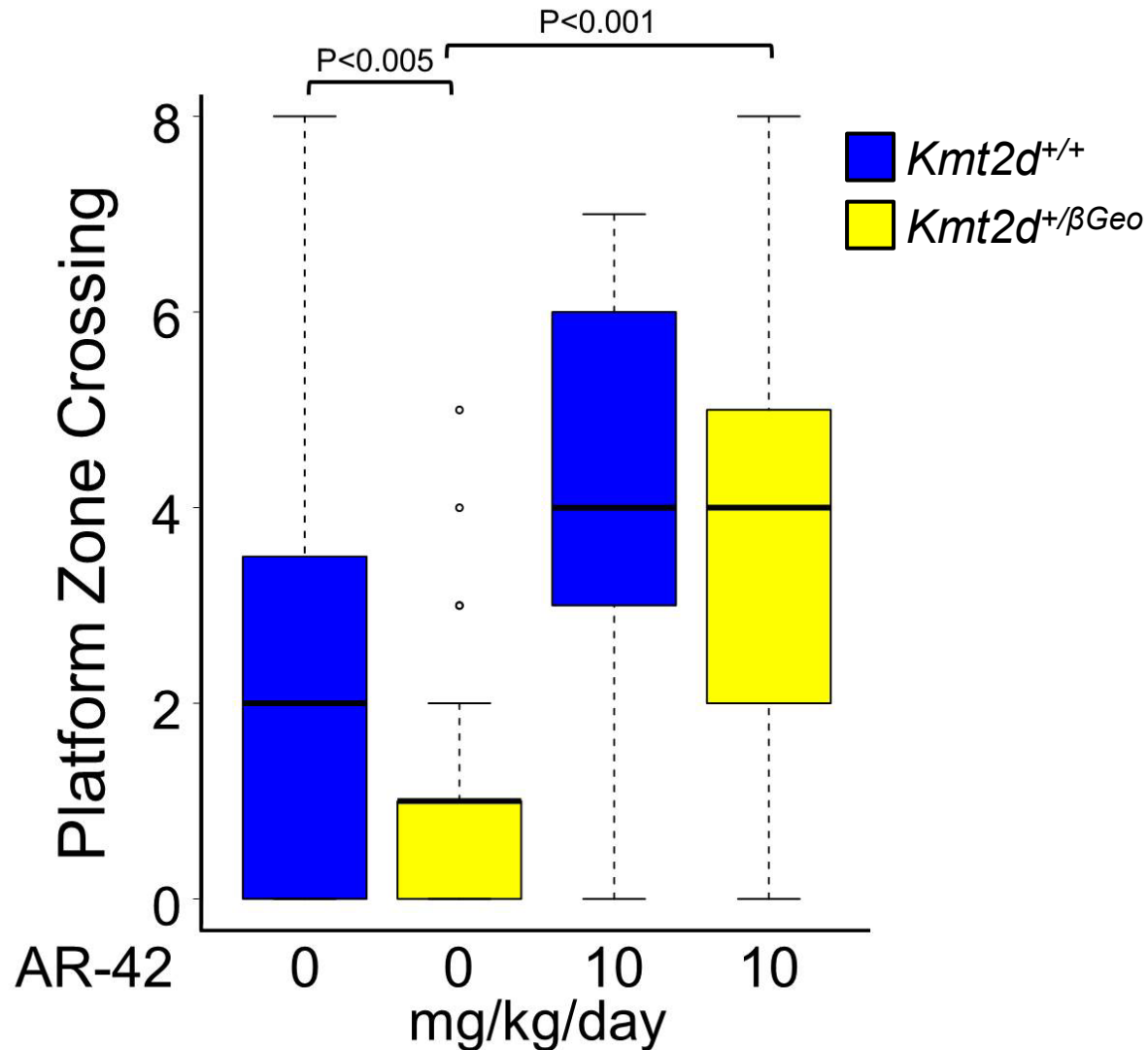


Skert tauganýmyndun hjá $Kmt2d^{+/\beta Geo}$ músúm batnar við 2 vikur af AR-42 (HDACi)



Five month old cohort

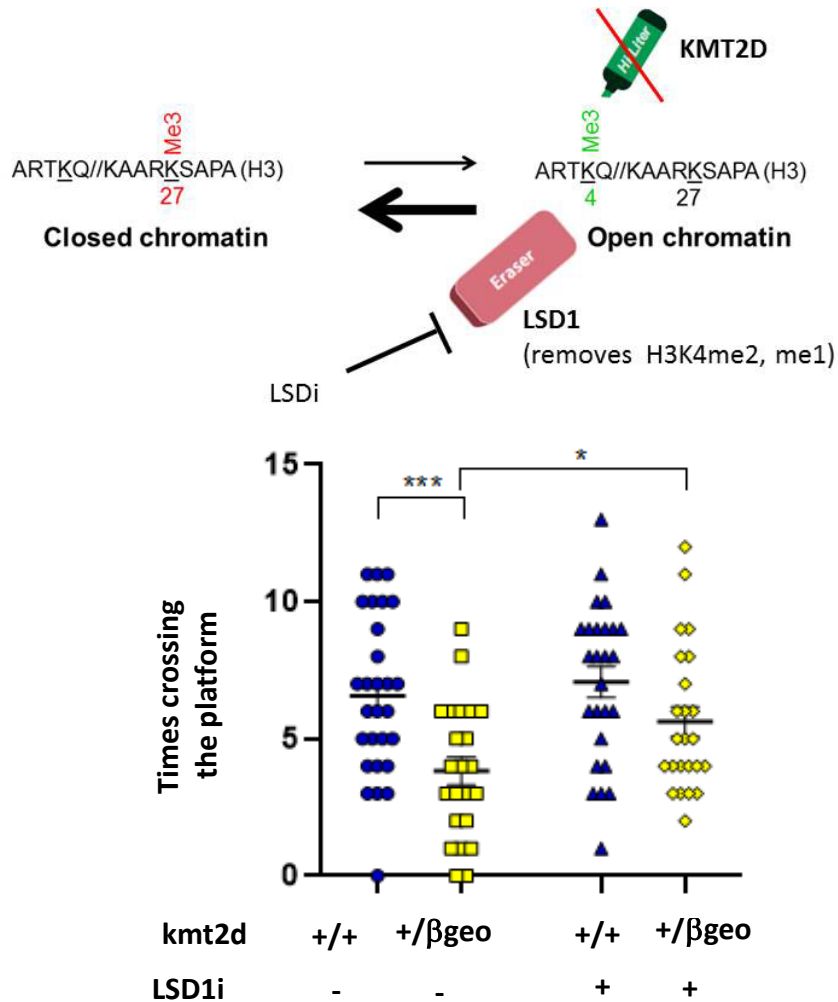
Skert tauganýmyndun hjá $Kmt2d^{+/\beta Geo}$ músúm batnar við 2 vikur af AR-42 (HDACi)



Samantekt (2):

- Músamódel af Kabuki heilkenni sýnir þynnra korntaugalag í dentate fellingunni með minnkaðri tauganýmyndun;
- Gallar í dentate fellingunni lagast þegar músar eru settar á lyf sem opna litni, sem bendir til þess að þroskaþróing sem sést í þessum sjúkdómi (og kannski öðrum skyldum sjúkdómum) gæti verið meðhöndlanleg jafnvel við greiningu;

Er Kabuki heilkenni meðhöndlanleg ástæða fyrir proskaskerðingu?



- Fimm meðferðir:

- Histón acetýl hemlar;
- LSD1 hömlun;
- Ketónamyndandi fæði;
- BHB í æð;
- ERK inhibitors;

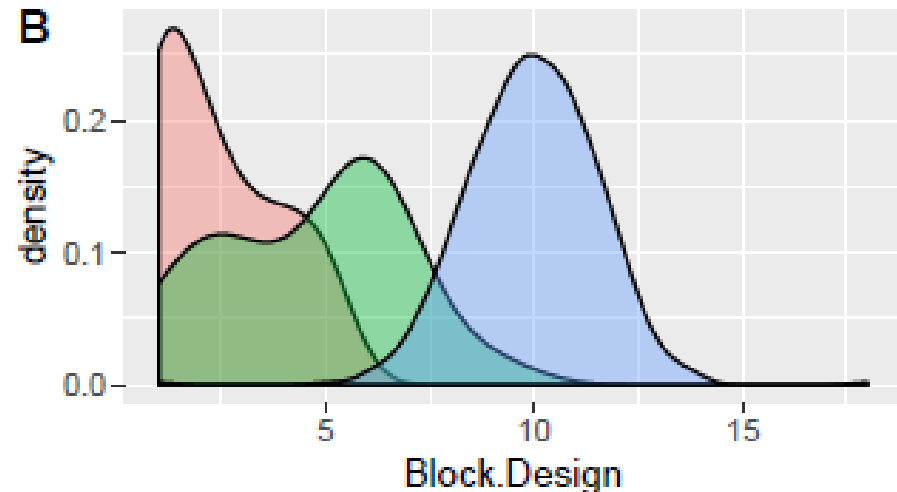
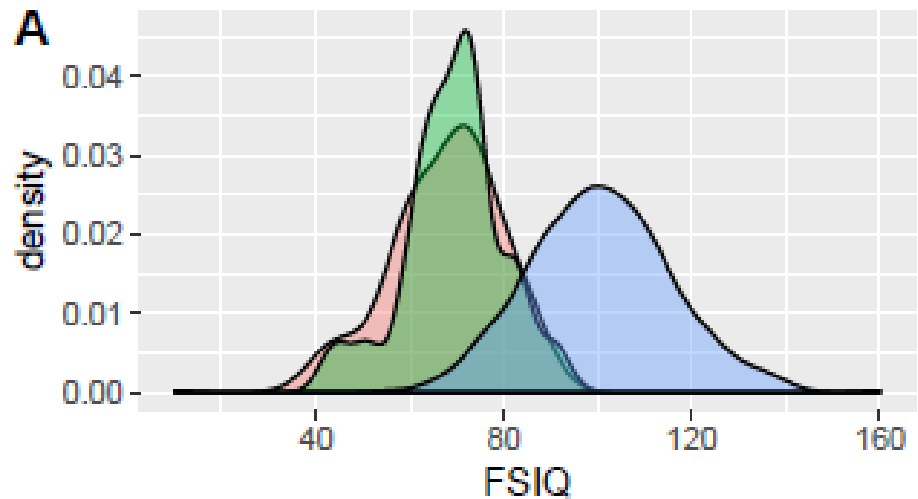
Tsai IC et al. Sci Rep. 2018

Flott að lækna mýs en hvernig tengist þetta fólki?

Sjúklingar með Kabuki heilkenni hafa skerðingu í getu til að aðgreina flókin mynstur

- Dentate felling gegnir hlutverki í að þekkja í sundur mynstur;
- Erfitt að rannsaka tauganýmyndun í einstaklingum með Kabuki heilkenni en eru þessir einstaklingar með þá skerðingu sem búast mætti við?

Subject
KS
Matched ID
Typically Developing



Sjúklingar með Kabuki heilkenni hafa minni dentate fellingingu og drekasvæði í heila

Anatomical and functional abnormalities on MRI in kabuki syndrome

Jennifer Boisgontier^{a,*}, Jean Marc Tacchella^a, Hervé Lemaître^{a,b}, Natacha Lehman^c, Ana Saitovitch^a, Vincent Gatinois^c, Guilaine Boursier^c, Elodie Sanchez^c, Elza Rechtman^a, Ludovic Fillon^a, Stanislas Lyonnet^d, Kim-Hanh Le Quang Sang^d, Genevieve Baujat^d, Marlene Rio^d, Odile Boute^e, Laurence Faivre^f, Elise Schaefer^g, Damien Sanlaville^h, Monica Zilbovicius^a, David Grévent^a, David Geneviève^c, Nathalie Boddaert^a

Table 2

Volume of hippocampus and dentate gyrus in patients with KS and healthy controls.

Volume of:	KS participants (n = 6)	Healthy controls (n = 26)	Statistics	df	p
Left hippocampus (in mm ³), mean [SD]	3283.06 [510.45]	3814.43 [336.94]	t = 3.93	28	0.0005*
Right hippocampus (in mm ³), mean [SD]	3427.31 [624.17]	3855.47 [373.06]	t = 2.83	28	0.008*
Left dentate gyrus (in mm ³), mean [SD]	230.65 [38.24]	268.53 [29.41]	t = 3.11	28	0.004*
Right dentate gyrus (in mm ³), mean [SD]	247.47 [38.69]	278.83 [32.90]	t = 2.73	28	0.01*

Abbreviations: SD: Standard Deviation; df: degrees of freedom.

* p < .05

Samantekt (3):

- Einstaklingar með Kabuki heilkenni hafa skerta mynsturgreiningu (e. visuospatial defects);
- Einstaklingar með Kabuki heilkenni hafa smærra drekasvæði en bæði styðja við möguleikann að þetta svæði gegni hlutverki í meingerð Kabuki heilkennis;
- Ein næringafræðileg rannsókn og tvær mismundi lyfjaprófanir eru að fara í gang fyrir Kabuki heilkenni árið 2021!

Byltingarnar 3 í erfðafræði

- **Bylting 1:** Aukin geta til að greina sjúkdóma fyrr og betur (**Greiningarbyltingin**);
- **Bylting 2:** Bylting í meðferðum og meðferðarmöguleikum (**Meðferðarbyltingin**);
- **Bylting 3:** Meiri gögn til staðar, og aðferðir til að greina þessi gögn eru betri en áður (**Gagnabyltingin**);

Nýjar meðferðir fyrir erfðasjúkdóma

- Færsluvísindi (e. translational medicine): færsla þekkingarinnar úr grunnrannsóknum til sjúklinga
- **Samþykktar meðferðir (USA): Milljónir ÍSK/ári**
- Slímseigjusjúkdómur (FDA 2015) – 30/ári
- Spinal muscular atrophy (FDA, 2016) – 70/30/ári
- Duchenne muscular dystrophy (FDA, 2017) – 110/ári
- Transthyretin amyloid polyneuro. (FDA, 2018)-55/ári
- Hemolytic uremia syndrome (FDA, 2019)-55/ári

Spinal muscular atrophy

SMA1 = 2 eintök af SMN2



Sitja aldrei

SMA2 = 3-4 eintök af SMN2



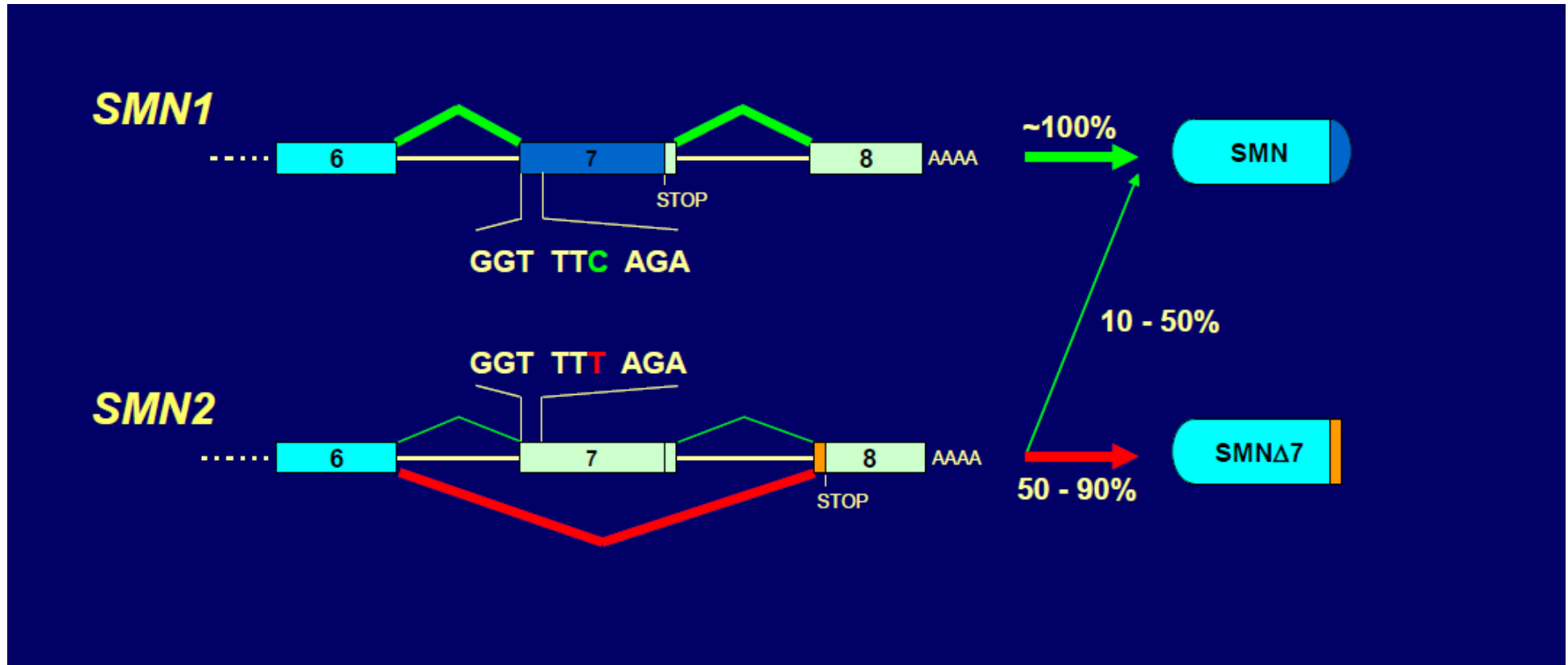
Labba aldrei

SMA3 = 3-4 eintök af SMN2

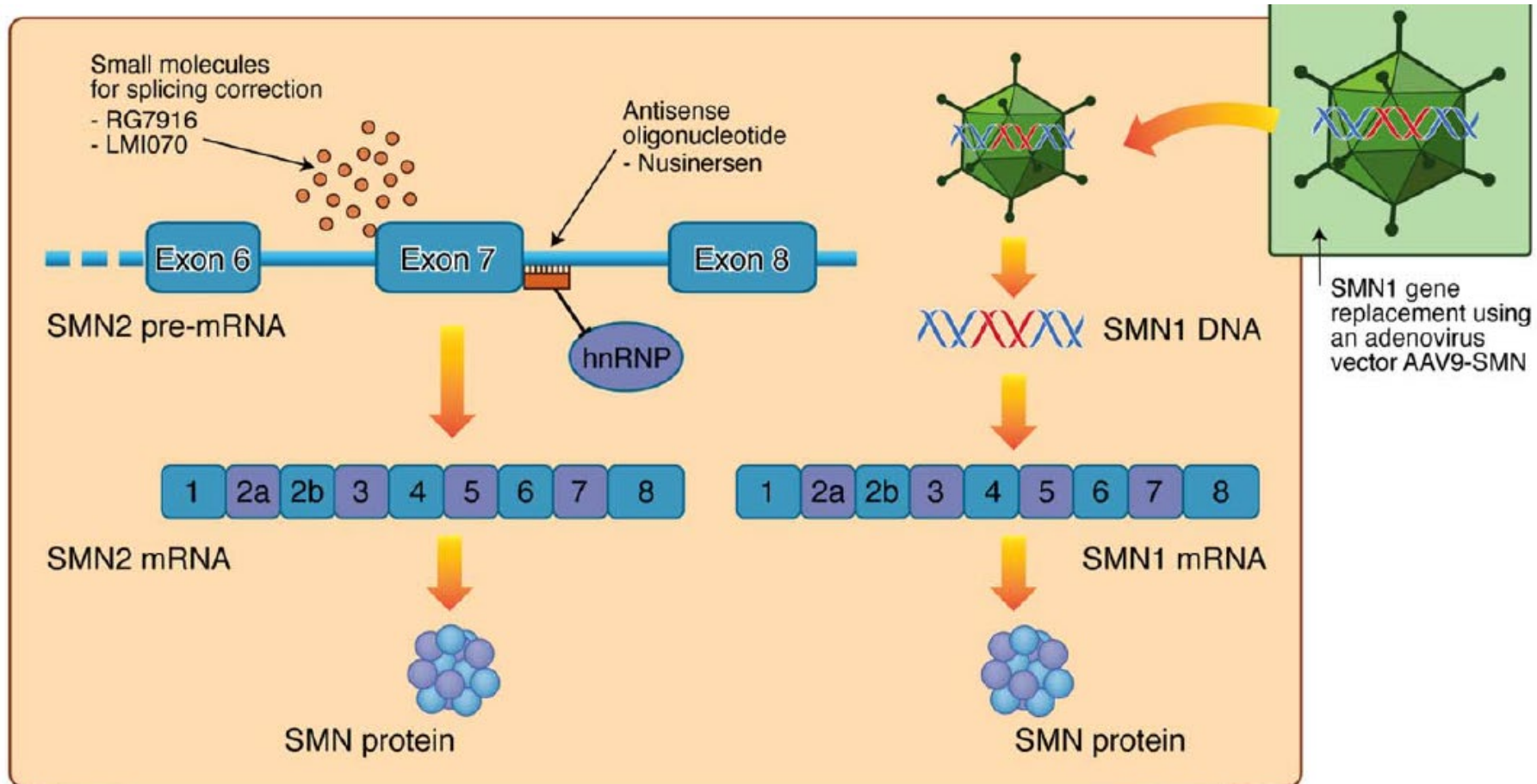


Tapa getunni til að labba

Einn basi veldur exóm skipping á *SMN2*

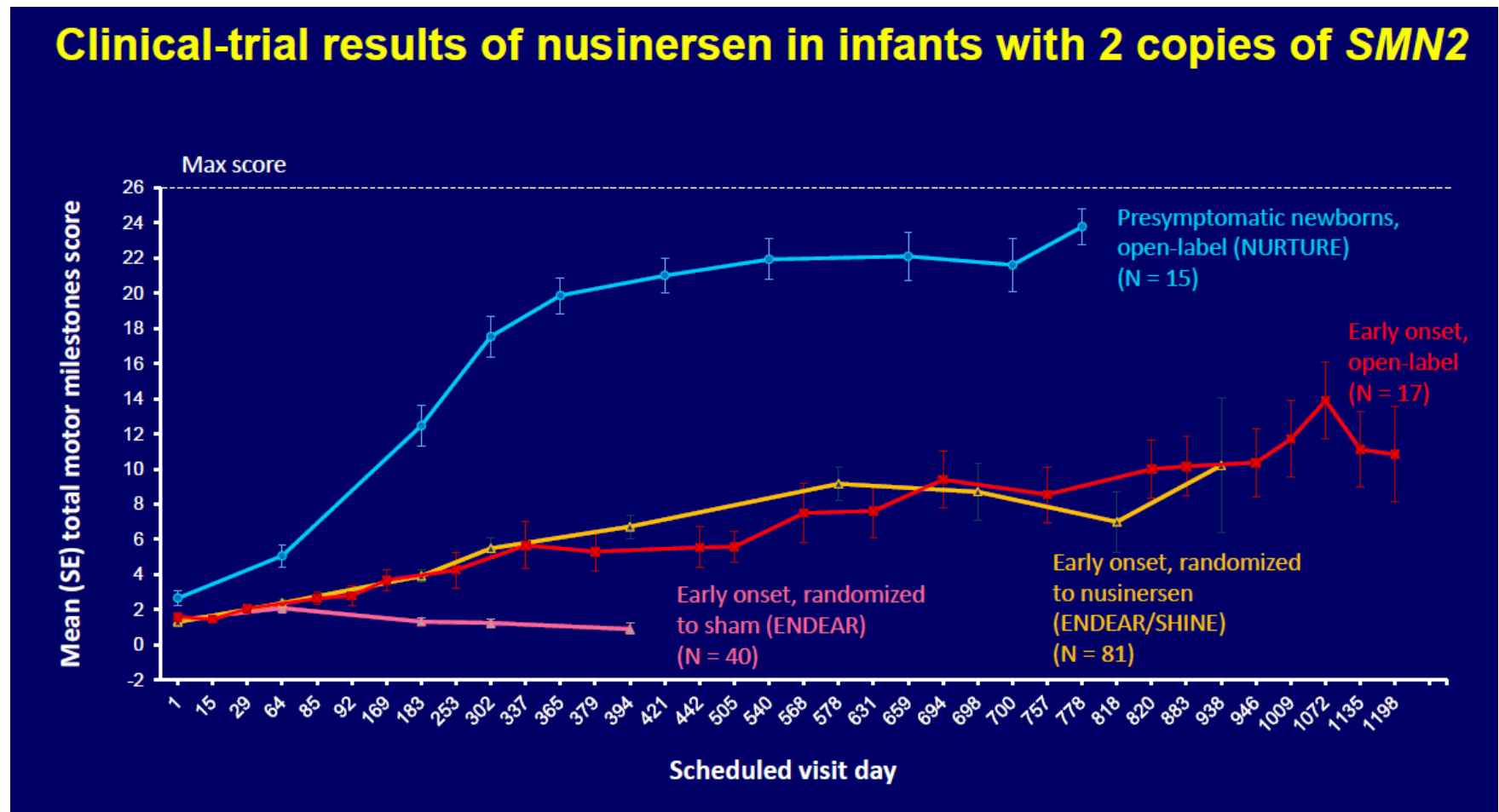


Antisense oligo-sameind, hindrar tilhneigingu að splæsa út exón 7 í *SMN2*



Svara öll börn (með SMN2) en munar miklu að byrja snemma

Clinical-trial results of nusinersen in infants with 2 copies of SMN2



From Adrian Krainer slides (60th McKusick Course, 2019)

Spinal muscular atrophy



<https://thriving.childrenshospital.org/spinraza-offers-hope-spinal-muscular-atrophy/>

Möguleikar þegar meðferð ekki samþykkt

- **Meðferðir í vinnslu:**
- www.clinicaltrials.gov
- Einstaklingar geta tekið þátt í lyfjaprófunum (áhættan að fá aukaverkanir eða placebo)
- Einstaklingar geta fengið meðferðir í gegnum „compassionate care“ getur maður skoðað lyf fyrir einstakling sem hefur alvarleg einkenni og lyf er ekki enn samþykkt fyrir þessa indication

Hvað eru bundnar mestar vonir við?

CRISPR-Cas9



Forsíða Time 2016

Barátta upp á líf og dauða í milljónir ára

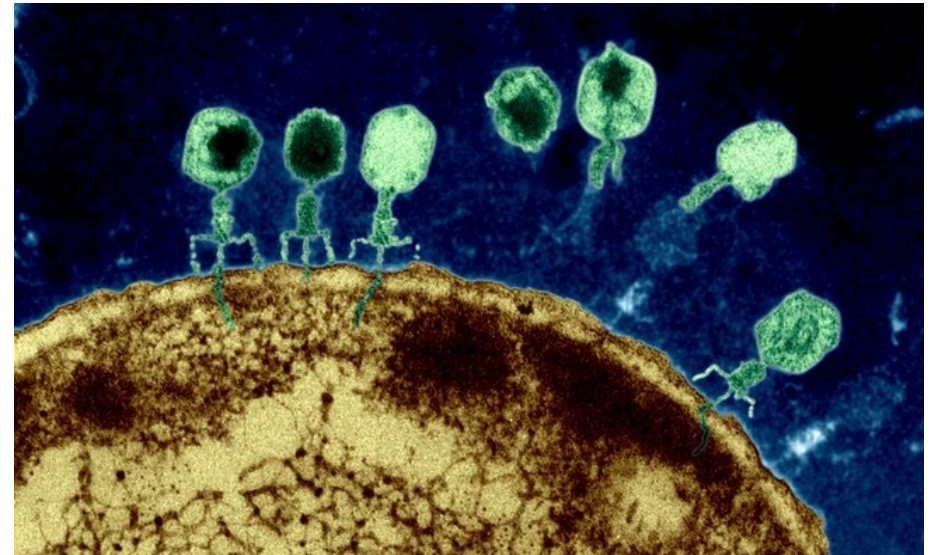
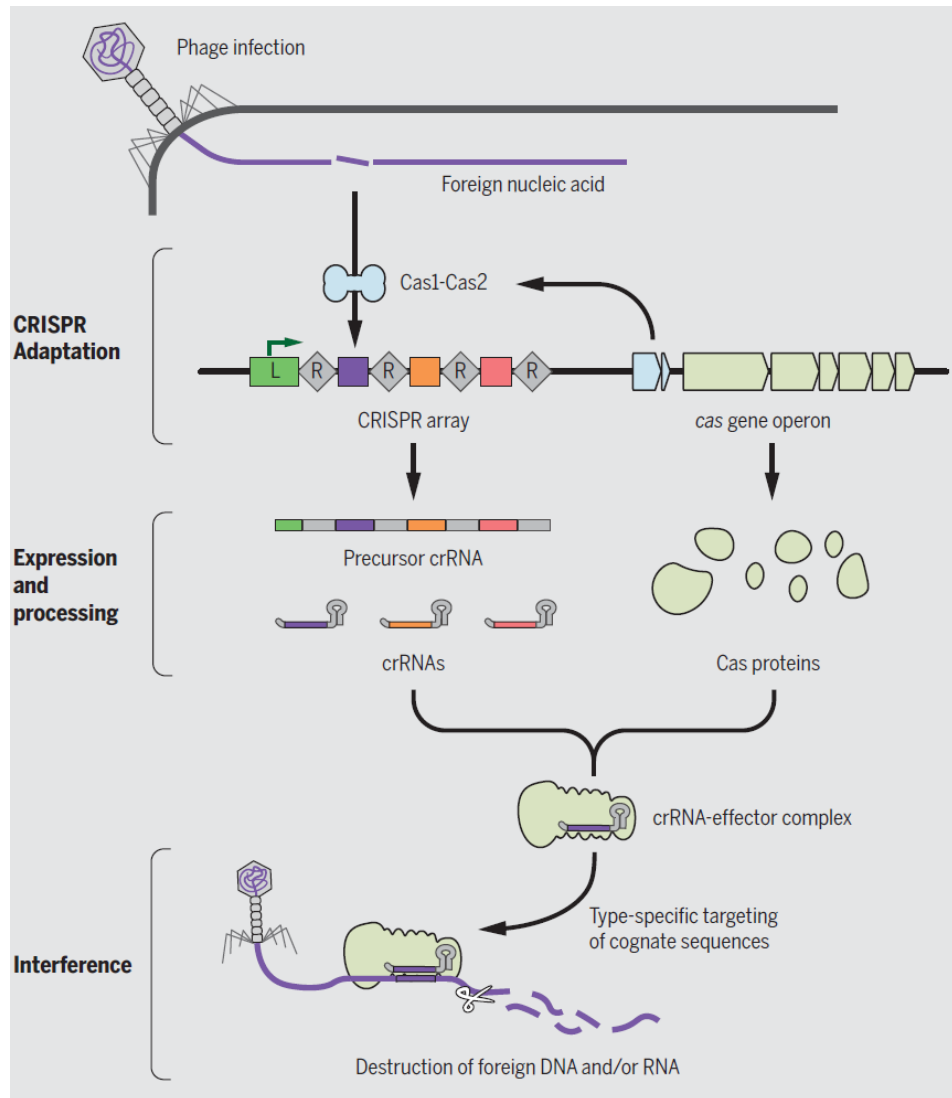


Image from Eye of Science / Science Source

CRISPR-Cas9 kerfið: ónæmiskerfi sem lærir



Með því að skilja/einangra þetta kerfi (Doudna, Carpentier, Zhang) er hægt að breyta hvaða basa sem er

Gjörbreytir hve hratt er hægt að útbúa tilraunadýr, frumulíkön, nýjar meðferðir

Þetta er grunnurinn að Seinni líftækniþyngingunni

Notagildi CRISPR-Cas9

Precision Medicine: Genetic Repair of Retinitis Pigmentosa in Patient-Derived Stem Cells

Alexander G. Bassuk¹, Andrew Zheng², Yao Li², Stephen H. Tsang² & Vinit B. Mahajan³

In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration

Keiichiro Suzuki^{1*}, Yuji Tsunekawa^{2*}, Reyna Hernandez-Benitez^{1,3*}, Jun Wu^{1,4*}, Jie Zhu^{5,6}, Euisook I. Kim⁷, Fumiyuki Hatanaka², Mako Shicheng Guo⁸, Song Chen¹, Concepcion Rodriguez Esteve¹, Josep M. Campistol^{1,9}, Fumi Kang Zhang^{2,6,10,19} & Juan C.

GENE EDITING

In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy

GENE EDITING

Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy

Fjöldinn allur af greinum sem sýna þessa aðferðafræði til að lækna sjúkdóma (í tilraunadýrum)

Hvernig tryggjum við að þessi bylting skili sér til okkar skjólstæðinga?

- Það hafa tiltölulega fáir farið í klíniska erfðafræði og enginn fyrr en í ár síðustu 13 ár og bara 2 erfðaráðgjafar, við þurfum að finna og mennta fólk sem getur haldið áfram að þróa fagið á Íslandi;
- Við þurfum að koma á göngudeildum (Miðstöð Sjaldgæfra Sjúkdóma) með aðkomu margra sérfræðinga til að sinna einstaklingum með sjaldgæfa sjúkdóma;
- Gríðarlega mikilvægt að mennta lækna í lífvísindum til þess að þeir geti innleitt þessar meðferðir á Íslandi og þróað meðferðir fyrir okkar séríslensku sjúkdóma;
- Landspítalinn er langt undir viðviðum fyrir rannsóknarfé en rannsóknir eru nauðsynlegar fyrir nýsköpun í heilbrigðiskerfinu og til að lokka fólk í þetta fag og heim úr námi;

Samantekt (4):

- Það er að verða bylting í meðferðarþróun og ýmsir sjúkdómar sem voru ómeðhöndlanlegir eru nú meðhöndlanlegir;
- Það eru miklar vonir bundnar við CRISPR-Cas9 kerfið en vandamálið nú er að koma því á rétta staði;
- Við þurfum að mennta fleiri lækna með áhuga á að sinna einstaklingum með sjaldgæfa sjúkdóma;

Erfða og sameindalækni-fræðideild

- Vigdís Stefansdóttir, **erfðaráðgjafi**
- Eirný Þöll Þórólfsdóttir, **erfðaráðgjafi**
- Þórdís Jónsdóttir, sálfræðingar
- Brynja Björk Gunnarsdóttir, **hjúkrunarfræðingur**
- Svanborg Gísladóttir, **deildarlæknir**
- Herdís Gísladóttir, **hjúkrunarfræðingur**
- Jóhanna Stefánsdóttir, **ritari**



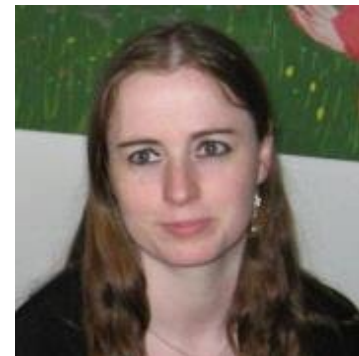
Vigdís



Eirný



Brynja



Svanborg

Erfða og sameindalækni-fræðideild

- Eiríkur Briem PhD
 - Spurningar um ný erfðapróf og Landnemapanel
- Sif Jónsdóttir
 - Spurningar um erfðapróf sem eru í gangi
- Leifur Franzson (leifurfr@landspitali.is)
 - Spurningar um metabólísk próf



Eiríkur



Sif



Leifur

Erfða- og sameindalæknisfræðideild



Sjúklingar / Aðstandendur

Fagfólk

Um Landspítala



Forsíða

Sjúklingar / Aðstandendur

Deildir og þjónusta

Erfða- og sameindalæknisfræðideild

Þjónusturannsóknir til greiningar á erfðasjúkdómum og erfðatengdum vandamálum

DEILDARSTJÓRI

Eiríkur Briem
eirikubr@landspitali.is

YFIRLÆKNAR

Jón Jóhannes Jónsson
jonjj@landspitali.is

Hans Tómas Björnsson
hanstb@landspitali.is

543 5070

Esd@landspitali.is



Konsúlt

www.hi.is/~htb

Spurningar, kvartanir, hugmyndir:

hanstb@landspitali.is