



Dato 18.12.2014

Niels Rasmus Kallin Jensen

Tel. +45 78 41 2038

Niels.jensen@stab.rm.dk

J.nr. 1-31-72-235-14

## **Status for udvikling af molekylær medicin ved Molekylær Medicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.**

Region Midtjylland besluttede i foråret 2008 at etablere en Molekylær Medicinsk Afdeling ved Aarhus Universitetshospital med det formål at fremme udviklingen og implementeringen af den molekylære medicin i den daglige kliniske hverdag.

Molekylær Medicinsk Afdeling (i daglig tale MOMA) blev indviet i marts 2009. Afdelingen har til huse i Science Center Skejby (Aarhus Stiftstidendes gamle bygning) - meget tæt ved hospitalet.

Molekylær Medicinsk Afdeling har fire hovedformål:

- Skal udføre molekylære rutineanalyser til brug på regionens hospitaler samt til andre regioner, der er aftaler med.
- Skal drive core-centre inden for det molekylære område, herunder bl.a. biobanker.
- Skal drive store forskningscentre finansieret af EU (20 mio. kr.), Lundbeckfonden (CETAME 20 mio. kr.) og andre private og offentlige fonde.
- Skal bidrage med råd og vejledning inden for det molekylær medicinske område.

MOMA danner rammen om et kreativt forskningsmiljø for alle, der ønsker viden om molekylære medicinske problemstillinger. MOMA er også en effektiv produktionsenhed baseret på de nyeste molekylære teknologier. MOMA indgår i en national dansk indsats omkring præcisionsmedicin og individualiseret behandling, som udrulles i foråret 2015.

MOMA har igennem årene formået at tiltrække store forskningsmidler til området. I den første fase fra 2009-11 med tilsagn om forskningsmidler svarende til 43,5 mio. kr. I mellemfasen fra 2012-13 tilsagn om forskningsmidler svarende til 33,5 mio. kr. og i den nuværende kliniske implementeringsfase fra 2014-16 er der indtil videre opnået forskningsbevillinger på 17,3 mio. kr. Det er generelt vanskeligt at tiltrække forskningsmidler i den sidste fase, da den kliniske drift

hører hjemme i sygehusejerens regi (læs Region Midtjylland).

De eksisterende forskningsmidler vil udløbe over tid, men der vil også i fremtiden være muligheder for at søge midler til den fortsatte forskning. Derimod er der aktuelt behov for driftsmidler fra Region Midtjylland for at iværksætte den kliniske drift.

I det følgende gives en status over udviklingen i molekylær medicin ved Molekylær Medicinsk Afdeling og de store muligheder, som teknologien giver for diagnostik og patientbehandling i fremtiden. Beskrivelsen er baseret på oplysninger/oplæg fra Aarhus Universitetshospital.

## **Introduktion til molekylær medicin**

Det molekylære indblik i sygdomme har dag nået et sådant stadium, at det giver store muligheder i den kliniske håndtering af patienter, som kan bedre patientbehandlingen og reducere omkostningerne ved denne. Det skyldes til dels, at man nu kan sekventere hele genomer (arvemasse) på få dage til en overkommelig pris, og derudover detektere ganske få molekyler i blodet med teknikker, der kan måle et molekyle ad gangen - også til en overkommelig pris.

Aarhus Universitetshospital har været først i Danmark med etablering af en molekylær medicinsk afdeling i 2009. På basis af forskning og udvikling i denne afdeling er det nu lykkedes at etablere en fælles sekventeringsenhed. Her udnyttes mange robotter og avancerede sekventeringsmaskiner til at forestå genomisk analyse for mange hospitalsafdelinger og universitetsgrupper. Dette har organisatorisk bragt Aarhus Universitetshospital foran i udviklingen og samtidig bidraget til, at mange klinikere og laboratorieafdelinger nu har adgang til et meget avanceret værktøj.

En forudsætning for denne udvikling har været et tæt samarbejde med Aarhus Universitet, bl.a. ved etablering af en stærk bioinformatisk enhed ved Molekylær medicinsk afdeling, som har opbygget ekspertise i analyse af de enorme datamængder, der produceres (1,5 millioner gigabytes per måned). Institut for Klinisk Medicin har samtidig investeret i et nyt professorat i bioinformatik tilknyttet den bioinformatiske enhed ved MOMA.

Nogle kliniske afdelinger på AUH har været pionerer indenfor anvendelse af teknologien: Onkologisk afdeling D, hjertemedicinsk afdeling B, medicinsk endokrinologisk afdeling MEA og infektionsmedicinsk afdeling Q. Det er herved vist, at teknologien kan give stærke bidrag i den kliniske hverdag, og erfaringen herfra kan nu anvendes til at udbygge den molekylære medicin til hele Region Midtjylland.

Det område der umiddelbart kan få mest gavn af den nye teknologi er kræftområdet. Dels anvendes teknologien til at detektere mutationer ved arvelige kræftsygdomme, dels kan man nu karakterisere de enkelte svulster meget bedre med molekylære teknikker, samt ud fra dette vælge behandling og styre opfølgning af patienterne.

## **Baggrund for molekylær medicin**

### *Sekventerings- og andre teknologier.*

Den teknologi, som man anvender, er den nyeste teknologi til analyse af arvemassen (genomet). Der er sket en eksplosiv udvikling i denne således, at man nu for en relativt billig pris kan analysere de 22.000 gener, der koder for proteiner i mennesket (de kaldes *exomer*). Man kan analysere 10 af disse exomer på to dage for under 5.000 kroner per styk. Udover robotter til at præparere blodet (eller vævet), som man analyserer, og sekventatoren, skal særligt uddannet personale efterfølgende udføre analyse på computer af de mange gener i en lang række software pakker. Dette kaldes for bioinformatik.

### *Bioinformatik.*

Med bioinformatik sendes de mange sekvensdata igennem softwarepakker, der renser data for fejl, og sammenligner dem med et standard genom (på 3 milliarder byggestene). Derefter anvendes forskellige programmer til at finde mutationer i arvemassen og disse sammenlignes med store databaser over variationer i arvemassen, bl.a. databaser, som er opbygget over det danske genom. Endelig når man frem til det færdige genom og kan detalje-analysere specifikke gener for forandringer. Denne proces kræver ud over det nødvendige software særligt uddannet personale.

### *Digital dråbe-PCR*

Dette er en ny teknologi som bestemmer mængden af et givent molekyle i en lille dråbe væske, der kun indeholder kopier af det samme enkelte molekyle. Det er en meget følsom teknik der kan bestemme nogle få tusinde kopier af DNA i blodet, f.eks. DNA der stammer fra en svulst.

## **Anvendelsesmuligheder for molekylær medicin**

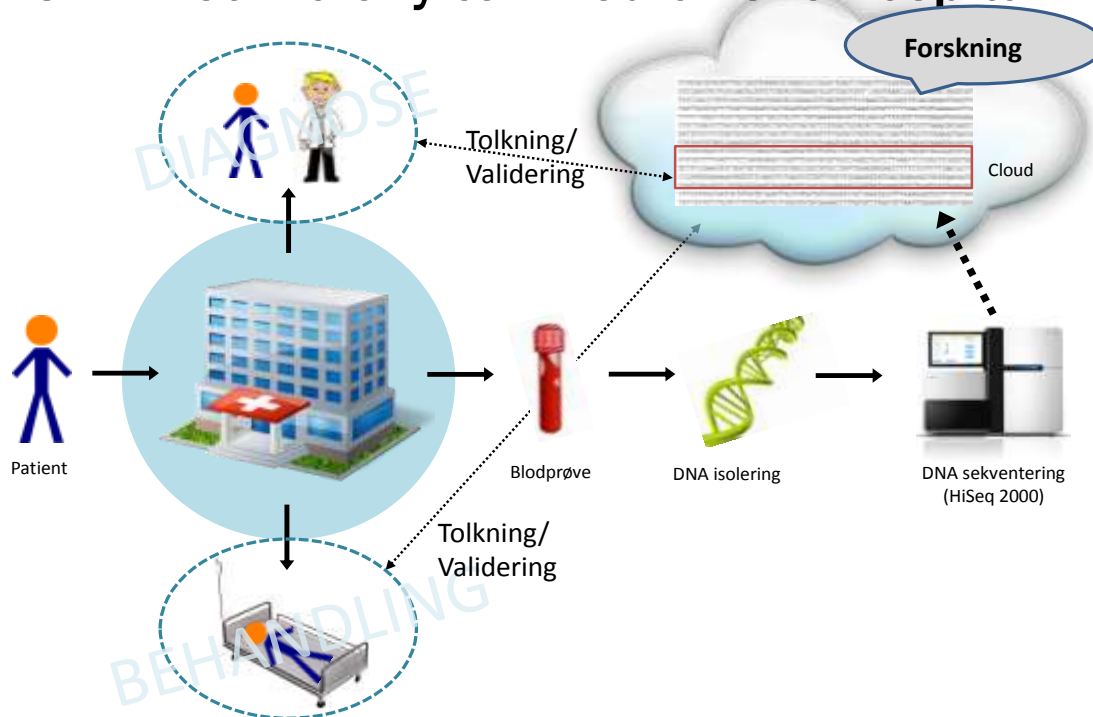
En molekylær tilgang til sygdomme kan anvendes ganske bredt i forhold til hele sygdomsforløbet:

- Forebyggelse (Arvelige sygdomme; disponerende genom varianter)
- Diagnostik af sygdomme. (Præcisionsmedicin, hvor molekylære undergrupper af sygdomme defineres; nye syndromer erkendes, virus og bakterier bestemmes)

- Terapivalg (Farmakogenetik, individualiseret terapivalg)
- Opfølgning på behandling (måling af effekt på molekulært niveau med positiv leadtime)
- Forskning og udvikling

Inden for kræftområdet kan samtlige applikationsområder tages i anvendelse. Dels anvender Molekylær Medicinsk Afdeling allerede NGS teknologi til at finde arvelige kræftsygdomme i en genpakke med >70 gener, dels undersøger man i et stort projekt med de praktiserende læger muligheden for at identificere mænd med høj risiko for Prostatacancer, der kan indgå i screening med PSA i blodet med henblik på tidlig diagnose. Molekylær diagnostik anvendes på kræftsvulster i dag til at underopdele dem, mest udbredt indenfor hæmatologi, men bør ligeledes snarest appliceres på solide tumorer. Terapivalg er allerede i dag baseret på nogle få mutationer og vil kunne forbedres væsentligt ved at se på hele exomet. De nyeste data fra Molekylær Medicinsk Afdeling viser en stor gevinst i opfølgning af patienter med genom markører i blodet efter operation. Man kan væsentligt hurtigere (6-12 måneder) opdage recidiv af en svulst og dermed tidligere indsætte behandling eller skifte denne til en, der er mere virksom.

## AUH – Det Molekylær medicinske hospital



## Praktisk implementering af molekylær medicin

### *Forebyggelse*

Den største effekt på sundhed, på borgernes velbefindende, og på udgifternes reduktion fås ved at forebygge sygdom. Dette er dog ofte vanskeligt og vil i mange tilfælde erstattes af screening af befolkningen eller befolkningsgrupper, der er sygdoms-disponerede for at opdage sygdom tidligt, hvor helbredelsesraten ofte er bedst.

Den molekylære medicin afslører disponerende mutationer eller afvigelser i arvemassen (genomet) der gør at man er disponeret for en given sygdom. Det kan være en enkelt mutation, der med stor sandsynlighed giver en sygdom f.eks. brystkræft; eller det kan være en gruppe varianter, der tilsammen øger risikoen for f.eks. prostatakræft. Den viden, som afdelingen har opbygget, begynder nu at blive anvendt i klinikken i forskningsprojekter og senere i almindelig klinisk brug. Eksempelvis har MOMA i 2013 analyseret arvemassen for 33 varianter, der hver for sig bidrager med 2-8% forhøjet risiko for prostatakræft hos 1000 patienter i almen praksis, der gerne ville have målt PSA – en tumor markør for prostata kræft i blodet. PSA er den hidtil anvendte tumor markør, som er notorisk uspecifik, hvilket betyder, at et forhøjet PSA niveau kan betyde, at man har prostatakræft, men oftere blot indikerer, at man har en god-artet forstørret prostata.

Ved at måle den genetiske disposition kan man finde en højrisiko gruppe – som derefter kan screenes med PSA, som kun egner sig til screening af højrisiko grupper. Man vælger de mænd, der har >30% risiko for prostatakræft på basis af deres mutationer i blodet og på basis af en familiehistorie med ingen eller flere tilfælde af prostatakræft.

Udover prostatakræft er der mange flere muligheder på vej, f.eks. risikoen for at få brystkræft, eller risikoen for at blive storryger og udvikle lungekræft på denne baggrund.

Inden for arvelige sygdomme og syndromer er man kommet langt. De klassiske sygdomme bliver allerede i dag undersøgt med Next Generation Sequencing (NGS), men mange flere er på vej. Eksempelvis kan op imod 300 gener rammes af mutationer, der kan give nedsat syn eller blindhed. Ved at kortlægge disse kan man forfine diagnostikken af svagt syn. 150 gener kan give ændret bevæge- mønster hos børn (movement disorder) og dermed afsløre behandlings- eller træningskrævende tilstande hos mindre børn. Disse sygdomme undersøges der ikke for i dag i Danmark, men de vil kunne implementeres meget hurtigt, hvis ressourcerne er til stede.

Det forebyggende område vil primært være adresseret til almen praksis og regionale screeningsprogrammer. Man kan med fordel udvælge enkelte områder og tilknytte projektpraksis til opstart af disse i samarbejde med Institut for Almen Medicin. Et område man kunne screene for er f.eks. lungecancer. Her ved man, at bestemte mutationer giver svær tobaksafhængighed og en risiko for lungekræft på 50%. Borgere med disse mutationer bør CT-scannes minimum hvert andet år for tidlig detektion af lungekræft.

For de arvelige sygdomme håndteres disse enten i kliniske specialafdelinger eller i Klinisk Genetisk Afdeling, AUH. Inden for dette område vil man med fordel kunne udbygge med NGS-baserede analyser, i det fælles NGS-center, i tillæg til de, der allerede er etableret.

NGS-strategien er her at satse på tidlig opsporing af kræft enten i arvelig form eller i form af en øget disposition hertil, f.eks. i screeningsprogrammer rettet imod høj risikogrupper. Et godt valg vil være prostatakræft og lunge- samt brystkræft. Sidstnævnte kan kræve sekventering af alle kvinder med brystkræft i relevante gener (ca. 100 gener plus 284 små varianter), som det nu gøres i London-området hvor 576 kvinder (alle nydiagnosticerede) sekventeres hver uge, i et projekt der er startet op i 2013. Præliminære resultater kan forventes i 2015.

Derudover kan man vælge at udbygge sekventeringen af hjertepatienter (f.eks. alle med uventet hjertestop), patienter med endokrine syndromer, og immundefekte. MOMA har allerede opstartet 4 ph.d.-studerende og frikøbt 1 afdelingslæge til disse opgaver, men mangler ressourcer til gennemførelse af analyserne og den bioinformatiske tolkning. MOMA er blandt de førende i Europa indenfor dette og etablerer diagnostiske procedurer parallelt med, at der forskes og udvikles.

#### *Diagnostik og terapivalg*

Der er store muligheder for at forbedre præcisionen i den kliniske diagnostik ved at addere endnu et lag af informationer fra den molekylære analyse af patienten og dennes sygdomsramte væv.

Det Visionsprojekt, der gennemføres i samarbejde imellem MOMA og Medicinsk Endokrinologisk afdeling (MEA), Hjertemedicinsk afdeling B og Infektionsmedicinsk afdeling Q, sigter på at diagnosticere patienterne mere præcist med henblik på bedre opfølgning og behandling. Indenfor det endokrinologiske område er højt specialiserede patienter, der er henvist med abnorme endokrine fund blevet sekventeret i hele den kodende del af arvemassen (exomet=22.000 gener). Dette har ført til diagnostik af sygdomme, der var uerkendte før dette og til opdagelse af nye syndromer, som meget sjældent har været set i afdelingen før. Dette har betydet, at givne patienter har fået ændret

deres diagnose ("præcisionsmedicin") og dermed fået en mere målrettet behandling. Et større panel af over 250 gener vil blive indført inden for ganske kort tid, hvilket vil muliggøre endokrinologisk diagnostik i verdensklasse.

Inden for det hjertemedicinske område har man udvidet repertoiret af gener, der analyseres fra 25 til 95. Dermed forventes det at kunne stille en molekylær-genetisk diagnose for 25-50% flere patienter med f.eks. "Ion-kanalsygdomme," der forårsager besvimelser og pludselig uventet hjertestop. Disse patienter skal behandles med en højtspecialiseret pacemaker – en implanterbar-cardioverter-defibrillator (ICD), der kan forebygge pludselig uventet hjertedød.

Med den molekylære medicin er den medicinske forståelse blevet højnet, og det kliniske spektrum af en given sygdom er blevet skarpere defineret. Som en afledt effekt må man konstatere, at den medicinske viden vi i dag har, vil blive voldsomt omskrevet i de kommende år.

Inden for arvelige immundefekter kan man komme et godt stykke vej ved at se på molekyler i plasma og i de hvide blodlegemer. Det har dog været en klar forbedring i udredningen af disse patienter, at man nu kan sekventere alle kodende gener (22.000), og derefter udvælge de, der kan forklare patientens symptomer og andre laboratoriemæssige fund. Nogle af disse tilstande er arvelige, medens andre ikke er. Denne viden udnyttes i rådgivning af familierne. Formålet er her at give den korrekte (ofte dyre) behandling, som kan forebygge fremtidige infektioner til de rigtige patienter og spare den, hvor det ikke er rationelt.

Inden for onkologisk diagnostik og behandling kan der gøres meget store landvindinger med anvendelsen af molekylær-medicinske metoder. Således står det allerede nu klart, at den rette diagnose bør hvile på et molekylær medicinsk grundlag, og at sekventering af tumorvæv vil være en nødvendighed i fremtiden – således, at behandlingen skræddersyes på baggrund af det molekylær medicinske svar hos de 10-20% af patienterne, hvor dette giver mening.

Ligeledes vil der være landvindinger at gøre inden for området "ukendt primær tumor" , hvor den molekylær medicinske profil vil kunne afdække, hvor tumoren stammer fra og dermed muliggøre relevant behandling. Ligeledes kommer molekylær medicinsk diagnostik til at ligge til grund for enhver rationel beslutningsproces i forbindelse med en onkologisk fase 1 enheds behandling (*en fase 1 enhed udfører afprøvning af nye eksperimentelle lægemidler, der senere kan blive godkendt til almindeligt brug. De sponsoreres kraftigt af Lægemiddelindustrien, som gerne ønsker så mange parametre - her sekventering af patienterne, som muligt for at vide så meget om*

*lægemidlernes adfærd i kroppen som muligt, før der foretages store investeringer).*

Endelig forestiller man sig, at molekylære medicinske metoder også kommer til at ligge til grund for beslutninger om behandlingsskift i forbindelse med udvikling af metastaser og resistens overfor hidtil anvendte kemoterapeutika, bl.a. med brug af immunmedierende stoffer, som med fordel kan studeres i kræftpræparaterne på Patologisk Afdeling.

Inden for mikrobiologi anvendes sekventering i stigende grad for at diagnosticere virus og bakterier i kropsvæsker. Dette giver en hurtig og præcis diagnostik og anvendes på førende hospitaler i udlandet til hurtig diagnostik af hospitalepidemier.

NGS-strategien (opsparing af arvelige sygdomme) satser i første omgang på kræftområdet, idet dette internationalt set er længst fremme i den kliniske anvendelse af NGS. Man bør her udvælge en række af de større kræftsygdomme og sekventere patienter og deres tumorvæv med henblik på klassifikation af tumorerne og udvælgelse af den rette behandling. Dette vil kræve udvikling af forskellige bioinformatiske værktøjer, der vil kunne placere Aarhus Universitetshospital i front inden for Norden. Derudover kan man videreudvikle de aktiviteter, der er i gang indenfor hjerte, infektion og endokrinologiske områder for at kunne støtte den næste bølge af klinisk anvendelse.

#### *Behandlingsopfølgning*

Dette område har især udviklet sig indenfor monitorering af cancerpatienter. Man kan med en digital dråbe PCR finde ganske små mængder arvemasse i blodet hidhørende fra svulster i kroppen. Dette tumor DNA er kun til stede, hvis der er en svulst og kan således bruges til at vurdere om en patient er radikalt opereret, om svulsten er ved at komme tilbage efter behandling og om behandlingen, f.eks. kemoterapi, har effekt og medfører svind af tumor.

Området er frontlinje forskning, men er samtidigt umiddelbart klinisk anvendeligt, og har et stort potentiale i forbedret kvalitet i patientbehandlingen og rationel farmakoterapi. Både Onkologisk afdeling og Molekylær Medicinsk afdeling er dybt involveret i feltet og der er frikøbt en afdelingslæge på halv tid og investeret i nødvendig teknologi.

#### *Forskning og udvikling*

Inden for kræftområdet er der stor aktivitet inden for molekylær klinisk forskning på Aarhus Universitetshospital, primært i Molekylær Medicinsk Afdeling (mere end 50 forskningsansatte medarbejdere), samt i Onkologisk Afdeling, Hæmatologisk Afdeling R og Klinisk



Biokemisk Afdeling. Molekylær Medicinsk Afdeling huser den danske cancer biobank for Region Midtjylland og samarbejder tæt med Patologisk Afdeling, de kirurgiske afdelinger og Onkologisk Afdeling. Der er derfor den nødvendige forsknings infrastruktur og bemanning, der gør, at der vil kunne komme en meget frugtbar synergi imellem udvikling af NGS inden for det kliniske kræftområde og nye forskningsmæssige erkendelser.

På samme vis er der en voksende molekylær forskningsaktivitet i Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Hjertemedicinsk Afdeling, og Infektionsmedicinsk Afdeling. I Endokrinologisk Afdeling forskes bl.a. i endokrine syndromer (samling af symptomer) og hypofyse tumorer, i Hjerteafdelingen i patienter med pludseligt uventet hjertedød, samt yngre mennesker med uforklarlig åreforkalkning i hjertets kransåre.

## Udgifter til klinisk drift af molekylær medicin

Aarhus Universitetshospital har udarbejdet en strategi for molekylær medicin for 2015-20, hvor der i første omgang er fokus på kræftområdet. Strategien har til formål at gå fra forskningsfinansiering til en mere permanent finansiering af driftsmidler, som kan understøtte en kerne af aktiviteter på området. Strategiens fokus er *"NGS, - Fra Forskning til Klinisk Nytte."* Det første udkast blev præsenteret for direktionen i juni 2014.

Det er målet at gå fra den aktuelle forskning til en målrettet klinisk anvendelse af moderne genteknologi – i første omgang på kræftområdet, men der er som beskrevet oven for potentiale til langt mere (f.eks. hjertesygdomme, børnesygdomme, endokrinologi m.m.). Teknologien kan dermed indgå som en integreret del af behandlingen og ikke kun til snævert definerede patienter i et forskningsprojekt.

For nuværende er det vurderingen, at implementeringen af NGS-teknologien (Next Generation Sequencing til opsporing af arvelige sygdomme og syndromer) ikke vil bidrage til at reducere omkostningerne på Aarhus Universitetshospital, fordi det kvalitative løft i behandlingen i den første fase vil medføre større udgifter til flere patienter, der vil reagere på behandlingen og dermed kunne leve længere med deres sygdom.

Teknologien forventes således at have potentiale til at give mere sundhed for pengene. Man kan målrette behandlingen til de rigtige personer og tilbyde bedre behandling eller stoppe behandlingen ved manglende effekt.

I strategioplægget fra juni 2014 er der lavet vurdering af udgifterne ved forskellige scenarier, jfr. bilag 1.

Det fremgår heraf, at der er behov for at få dækket engangsudgifter til udstyr, dataanalyse og lagring for i alt 6,6 mio. kr. og faste årlige basisudgifter på i alt 8,9 mio. kr. til personale, software m.m.

De årlige driftsudgifter til 3 forskellige niveauer af strategien, hvor omfanget udvides fra udbygning af den eksisterende sekventering af kræftpatienter til en mere omfattende sekventering, indebærer samlede årlige udgifter på henholdsvis, 15,250 mio. kr., 23,0 mio. kr. og 60,5 mio. kr.

I et revideret oplæg fra MOMA i oktober 2014 er ambitionsniveauet reduceret, hvorefter AUH har opgjort, at de samlede årlige driftsudgifter i 2015-20 går fra 4,3 mio. kr. i 2015 stigende til 10,1 mio. kr. i 2020. Fra 2020 er der behov for en varig bevilling på de 10,1 mio. kr.

