

Befolkningsgenetiske studier – et viktig verktøy i utviklingen av bedre behandling og nye medikamenter.



Kristian Hveem, MD, PhD

Professor i klinisk epidemiologi,

Leder HUNT Biobank

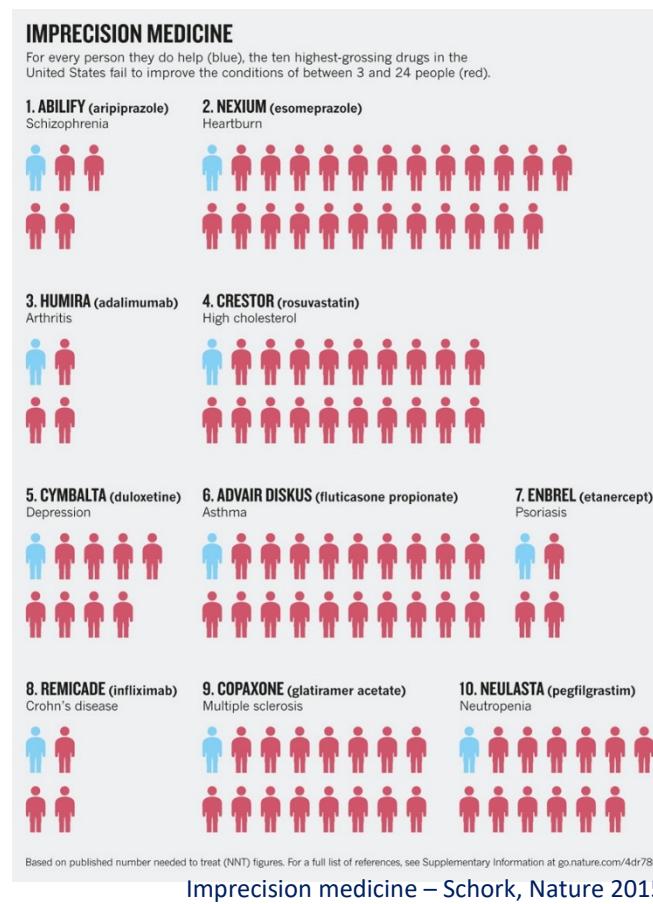
Leder K. G. Jebsen-senter for genetisk epidemiologi



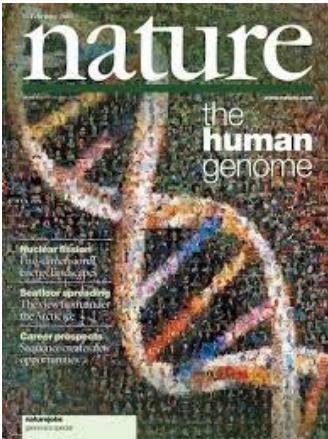
Noen utfordringer



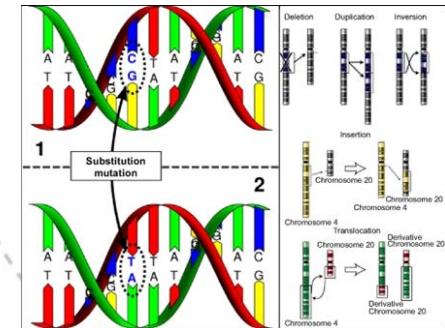
Fra 3 -24 pasienter må behandles for at én av dem skal ha en ønsket effekt (NNT)



Mer presis diagnostikk gir større treffsikkerhet, færre bivirkninger og lavere kostnader



Human Genome Project



- Ferdig sekvensert 26.juni 2000 etter 13 år
- 3,17 milliarder basepar som utskrevet tilsvarer ca. 375 bøker, hver på 1000 sider med 8000 bokstaver (A,C,T,G) på hver side
- 30 000 gener
- Pris: 22,4 milliarder NOK over 13 år
- James Watson's genom (2008) - fire personer i 4 måneder kostnad 12 mill NOK
- 2018: ca 10 000/genom

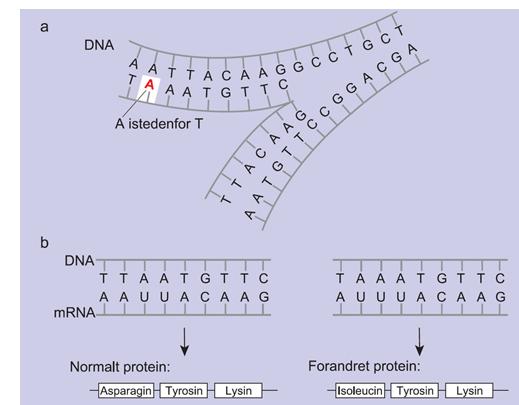


Genetisk slektskap

- Mellan mennesker 99,8%
- Menneske - sjimpanse 98,5%
- Mennesker - gris 95%



- 99,8% genetisk likhet betyr at vi likevel har 1 av 2000 eller ca 6 millioner ulike basepar
- Endring i kun et basepar – en SNP – kan ha stor klinisk betydning, men oftest vil den genetiske variasjonen være langt mer sammensatt i et komplekst samspill med miljøfaktorer/eksponering



- Genotyping



- Sekvensering

- WGS (whole genome sequencing)
- WES (whole exome sequencing)



Norwegian University of
Science and Technology

Vårt store nasjonale fortrinn

Minst 1 million nordmenn har allerede aktivt (samtykkebasert) bidratt til forskning ved å avgive blodprøver og helsedata til norske biobanker

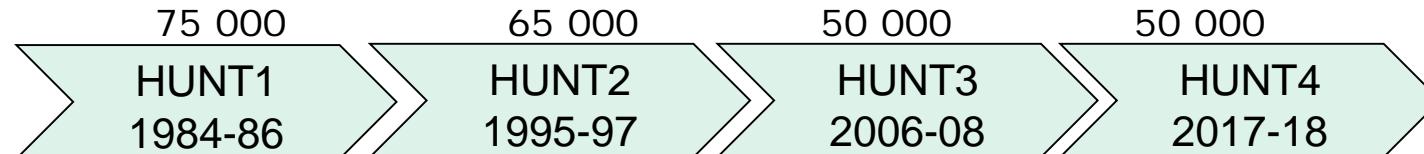
Kan kobles mot en rekke regionale og nasjonale registre basert på fødselsnummer.

- HUNT, Tromsø, HUSK, HUBRO ++ n ~ 250 000
- MorBarn (MoBa) n ~ 300 000
- Janusbiobanken n ~ 300 000
- Andre n > 500 000
- Nyfødt screening n > 600 000



HUNT – i 130 000 deltagere, > 170 PhD-grader, 100 publikasjoner/år

Longitudinelt, prospektivt design



HUNT biobank

(European Research Biobank of the year – 2013)



Giverne

- H1-3, DNA fra 80 000
- H2 - Serum fra 65 000,
- H3 - Serum/plasma fra 50 000/
- H4 – Serum/Plasma, buffy coat, urin, spytt, feces
- Cohort of Norway – DNA fra 230 000



Automatiserte løsninger

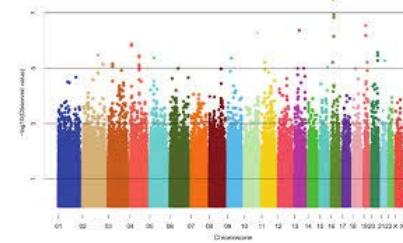
- for prøvehåndtering ved +4 °C
- DNA-uttrekk, kvalitetskontroll og standardisering
- - 20 °C automatisert lager (2 mill DNA prøver)
- - 80 °C automatisert lager (13 mill prøver)

Manuelle løsninger

- - 196 °C nitrogenlager (3 mill prøver)
- - 80 °C frysere, (3 mill prøver)

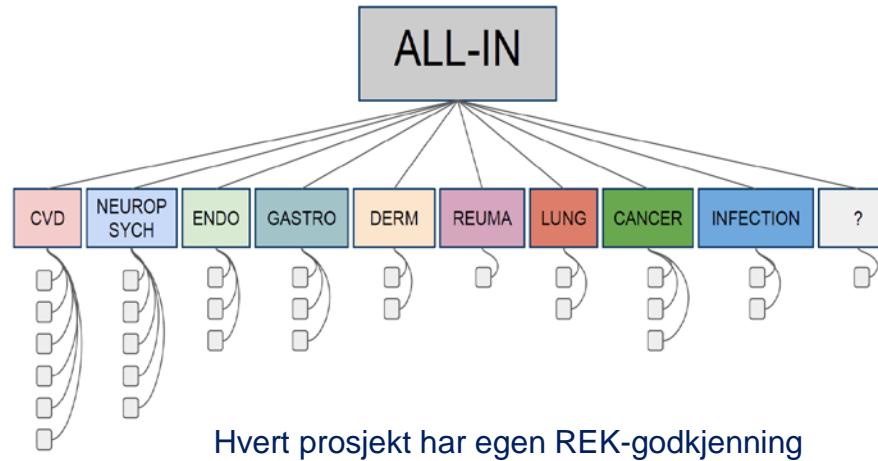
Vitenskapelig profil

- **Translasjonsmedisinsk senter**
- **Presisjonsmedisin** - genetisk variasjon koblet mot ulike sykdomsendepunkt
- **Identifisere funksjonelle gener**
- Påvise sjeldne mutasjoner hvor genene har **tapt** (human knock out) **eller endret funksjon**, med positiv effekt
- **Utvikling av nye medisiner** ved å avdekke nye «drug targets» eller **påvise uheldige effekter av eksisterende medikamenter** basert på genetiske analyser



Pågående genetiske analyser – K. G. Jebsen-senteret

- Genotyping av **70 000 HUNT-deltagere** (600 000 markører), også designet for «trønderske gener»
- Oppskalert til **30 millioner genetiske markører** ved imputasjon
- Pr i dag, REK-godkjenning for muligheten til å koble genetiske data mot andre register for inntil **60 sykdomskategorier**

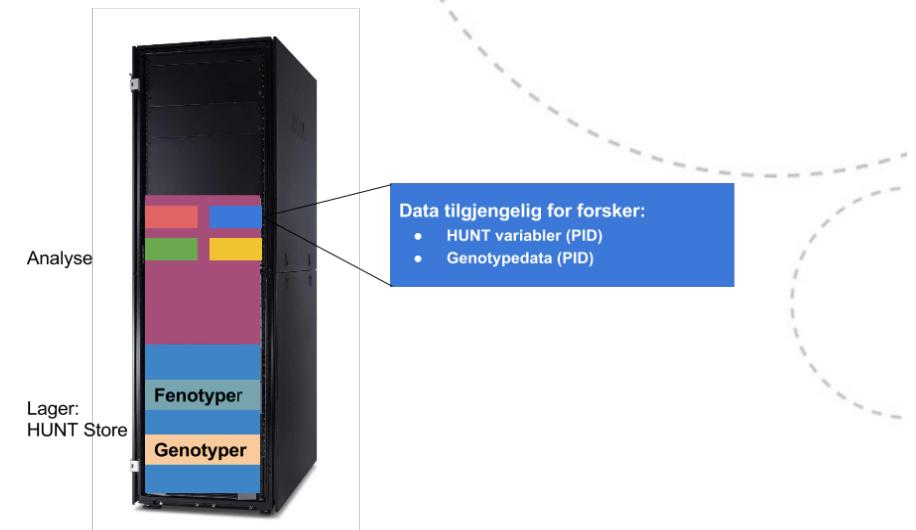


- Mer en 100-150 samarbeidende kliniske forskere involvert
- Innføring av internt etikksertifikat

Fenotype-eksperter – NTNU/HMN/UiO/UiT

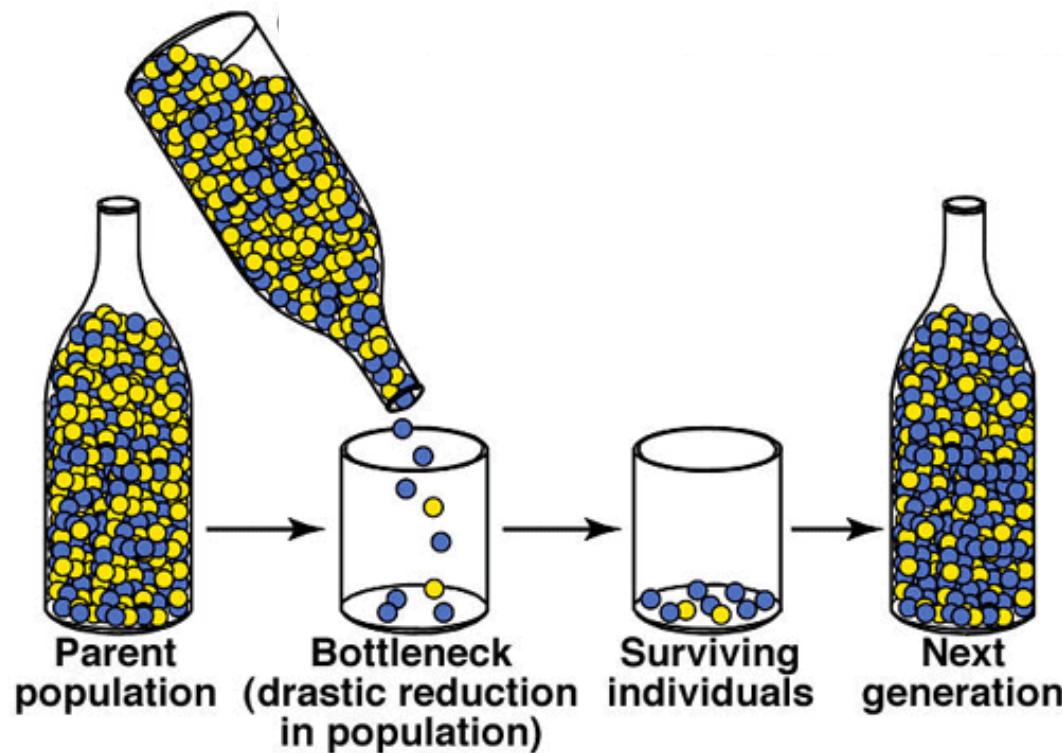
- Agnetha Malm Gulati
- Anja Bye
- Ann-Charlotte Iversen
- Anne Vik
- Arne Mehl
- Arne Sandvik
- Arne Wibe
- Arnulf Langhammer
- Astrid Rydning
- Atle Granlund
- Ben Brumpton
- Bendik Winsvold
- Bente Talseth-Palmer
- Berit Schei
- Børge Moe
- Børge Sivertsen
- Bjarne Nes
- Bjørn Gustavsson
- Bjørn Olav Åsvold
- Cütneyt Güzey
- Christian Jonasson
- Daniela Bragantini
- Eivind Ness-Jensen
- Egil A. Fors
- Elin Pettersen Sørgjerd
- Elisabeth Vesterbekkmo
- Ellen Modasli
- Erik Berge
- Erik Solligård
- Erling Tronvik
- Glenn Haugeberg
- Grete Dyb
- Haakon Lindeklev
- Hanne Ellekjær
- Hege Johanessen
- Henrik Schirmer
- Håvard Dalen
- Håvard Kallestad
- Imre Janszky
- Ingrid Snekvik
- Ingrid Volløyhaug
- Ingunn Mundal
- Jan Kristian Damås
- Jan Pål Loennechen
- Javald Nauman
- John-Anker Zwart
- Johan H. Bjørngaard
- Jon Brynildsen
- Jonas Bille Nielsen
- Jostein Holmen
- Julie Horn
- Julie Paulsen
- Kirsti Kvaløy
- Kjell Salvesen
- Kjersti Storheim
- Kjetil Retterstøl
- Knut Hagen
- Kristian Midthjell
- Kristian Nilsen
- Lars Jacob Stovner
- Lars Vatten
- Linda Pedersen
- Line Bjørge
- Linn Strand
- Liv Cecilie Thomsen
- Magnus N Lyngbakken
- Maren Hansen
- Mari Hoff
- Mari Løset
- Marianne B. Johnsen
- Marie Sandvei
- Marit S. Indredavik
- Marit Saunes
- Marius Øverhus
- Morten Engstrøm
- Ottar Bjerkeset
- Paul Jarle Mork
- Per Grønaas Farup
- Pål Romundstad
- Randi Marie Mohus
- Rune Wiseth
- uth Thomsen
- Signe Opdahl
- Signe Stafne
- Siri Forsmo
- Siv Mørkved
- Solfrid Romundstad
- Stein Hallan
- Synne Stensland
- Tom Ivar Lund Nilsen
- Tomm B. Müller
- Tom Ivar Lund Nilsen
- Tomm B. Müller
- Tonje O. Johansen
- Torbjørn Omland
- Torun Bruland
- Trine Bjøro
- Trond Sand
- Turid Lingaas Holmen
- Ulrik Wisløf
- Valdemar Grill
- Vegard Malmo
- Vibeke Videm
- Wenche Sjursen
- Xiao-Mei Mai
- Øyvind Næss
- Åsa Askin

HUNT datasenter og computer cloud



- Sikker lagring av sensitive data
- Etablering av en virtuell og sikker tilgang til et delt datasett med tilstrekkelig analytisk kapasitet på våre servere
- Unngå eksport av sensitive data i størst mulig utstrekning
- ISO-sertifisert for 9001 og 27001 i 2017

Genetisk drift - flaskehals fenomen



Nordiske gener og felles slektskap

deCODE

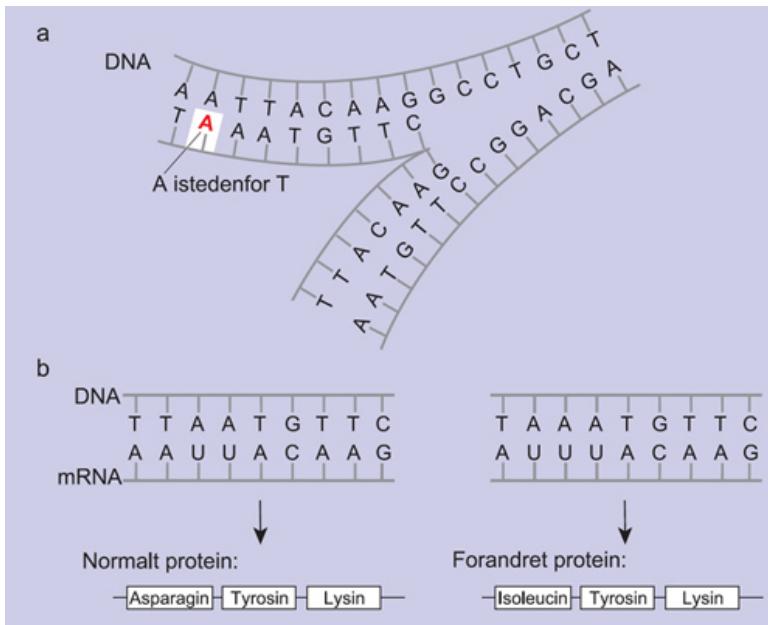


- Islandske y-kromosom: 75 % norske gener
- Islandske x-kromosom: 65% keltiske gener
- Opprinnelige Islandske gener er betydelig forskjellig fra dagens islandske gener ($P<10^{-5}$), men ikke forskjellig fra but eksisterende skandinaviske gener



Loss of function mutations

(sjeldne og ikke-kodende)

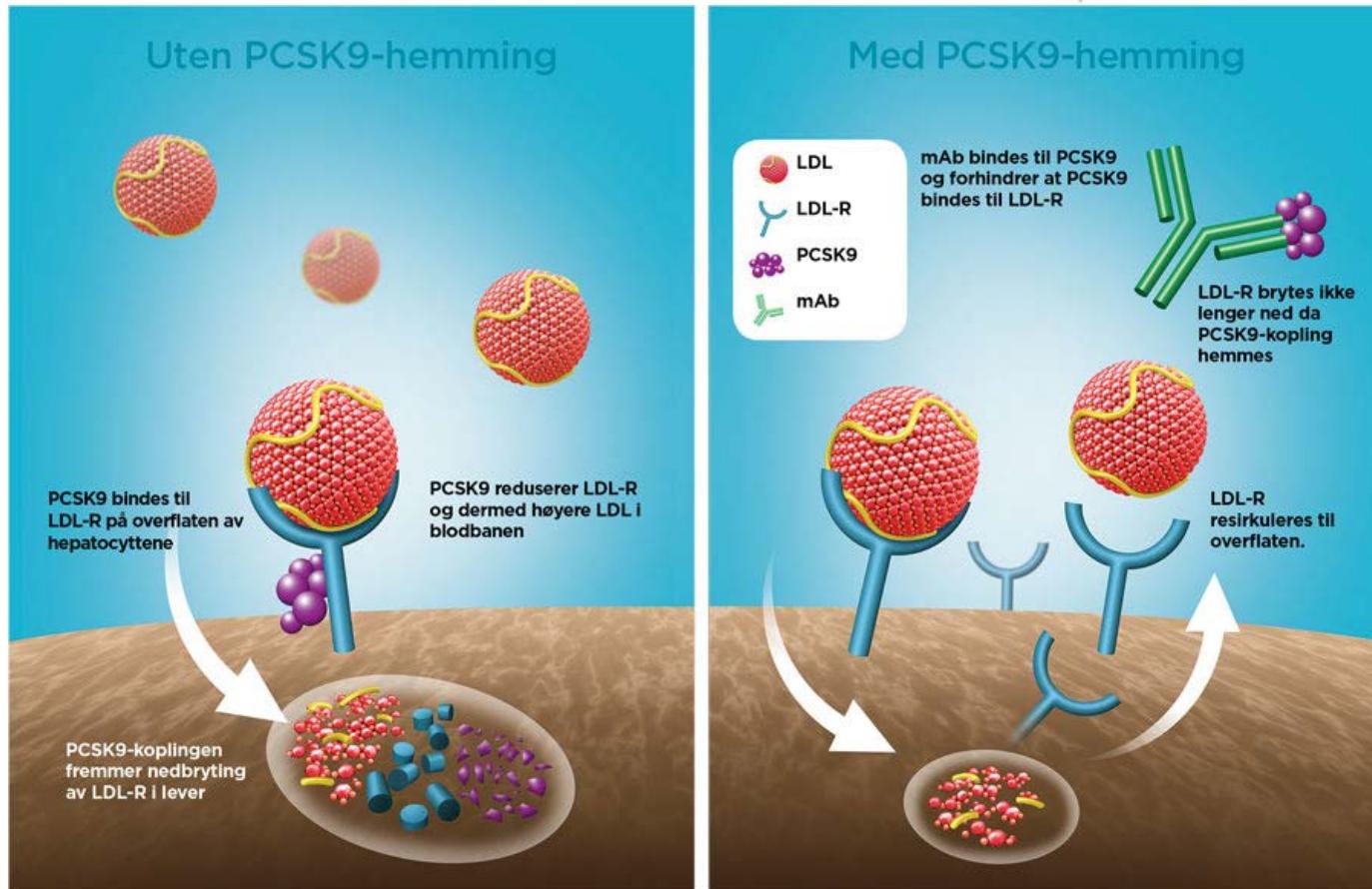


- Føre til sykdom
- Uendret funksjon
- Beskytte mot sykdom

“human knock outs”



PCSK9



Genetisk kode for bedre helse

Reduserer risiko for hjerteinfarkt med 50-90 %

Reduserer forhøyet kolesterol med ca 50 %

Beskyttende gen mot hjerteinfarkt

ARTICLES

nature
genetics

Systematic evaluation of coding variation identifies a candidate causal variant in *TM6SF2* influencing total cholesterol and myocardial infarction risk

Oddgeir L Holmen^{1,2,15}, He Zhang^{3,15}, Yanbo Fan^{3,15}, Daniel H Hovelson^{3,4}, Ellen M Schmidt^{3,4}, Wei Zhou³, Yanhong Guo³, Ji Zhang³, Arnulf Langhammer¹, Maja-Lisa Løchen⁵, Santhi K Ganesh^{3,6}, Lars Vatten⁷, Frank Skorpen⁸, Håvard Dalen^{9,10}, Jifeng Zhang³, Subramaniam Pennathur¹¹, Jin Chen³, Carl Platou⁹, Ellisiv B Mathiesen^{12,13}, Tom Wilsgaard⁵, Inger Njølstad⁵, Michael Boehnke¹⁴, Y Eugene Chen³, Gonçalo R Abecasis¹⁴, Kristian Hveem^{1,9} & Cristen J Willer^{3,4,6}

Blood lipid levels are heritable, treatable risk factors for cardiovascular disease. We systematically assessed genome-wide coding variation to identify new genes influencing lipid traits, fine map known lipid loci and evaluate whether low-frequency variants with large effects exist for these traits. Using an exome array, we genotyped 80,137 coding variants in 5,643 Norwegians. We followed up 18 variants in 4,666 Norwegians and identified ten loci with coding variants associated with a lipid trait ($P < 5 \times 10^{-8}$). One variant in *TM6SF2* (encoding p.Glu167Lys), residing in a known genome-wide association study locus for lipid traits, influences total cholesterol levels and is associated with myocardial infarction. Transient *TM6SF2* overexpression or knockdown of *Tm6sf2* in mice alters serum lipid profiles, consistent with the association observed in humans, identifying *TM6SF2* as a functional gene within a locus previously known as *NCAN-CILP2-PBX4* or 19p13. This study demonstrates that systematic assessment of coding variation can quickly point to a candidate causal gene.

Circulating blood lipid levels are heritable, treatable, risk factors for cardiovascular disease, a leading cause of death globally^{1,2}.

Systematic assessment of association between blood lipid levels and coding variants has several potential benefits. First, it could implicate

- Analyser av 10 000 HUNT deltagere
- Bekreftet hos 5000 deltagere i Tromsøus.
- Analysert ved NTNU
- Funksjonell oppfølging i musemodeller (E Chen)
- Finansiert av NTNU, Forskningsrådet og NIH

Beskyttende gen mot type 2 diabetes

Format: Abstract ▾

Nat Genet. 2014 Apr;46(4):357-63. doi: 10.1038/ng.2915. Epub 2014 Mar 2.

Loss-of-function mutations in SLC30A8 protect against type 2 diabetes.

Flannick J¹, Thorleifsson G², Beer NL³, Jacobs SB⁴, Grarup N⁵, Burtt NP⁴, Mahajan A⁶, Fuchsberger C⁷, Atzmon G⁸, Benediktsson R⁹, Blangero J¹⁰, Bowden DW¹¹, Brandtslund I¹², Brosnan J¹³, Bursem F¹⁴, Chambers J¹⁵, Cho YS¹⁶, Christensen C¹⁷, Douglas DA¹⁸, Duggirala R¹⁰, Dymek Z⁴, Farjoun Y⁴, Fennell T⁴, Fontanillas P⁴, Forsén T¹⁹, Gabriel S⁴, Glaser B²⁰, Gudbjartsson DF², Hanis C²¹, Hansen T²², Hreidarsson AB⁹, Hveem K²³, Ingelsson E²⁴, Isomaa B²⁵, Johansson S²⁶, Jørgensen T²⁷, Jørgensen ME²⁸, Kathiresan S²⁹, Kong A², Kooner J³⁰, Kravic J³¹, Laakso M³², Lee JY³³, Lind L³⁴, Lindgren CM³⁵, Linneberg A³⁶, Masson G², Meitinger T³⁷, Mohlke KL³⁸, Molven A³⁹, Morris AP⁴⁰, Potluri S⁴¹, Rauramaa R⁴², Ribel-Madsen R⁵, Richard AM¹³, Rolph T¹³, Salomaa V⁴³, Segre AV⁴⁴, Skärstrand H¹⁸, Steinthorsdottir V², Stringham HM⁷, Sulem P², Tai ES⁴⁵, Teo YY⁴⁶, Teslovich T⁷, Thorsteinsdottir U⁴⁷, Trimmer JK¹³, Tuomi T⁴⁸, Tuomilehto J⁴⁹, Vaziri-Sani F¹⁸, Voight BF⁵⁰, Wilson JG⁵¹, Boehnke M⁷, McCarthy MI⁵², Njølstad PR⁵³, Pedersen O⁵; Go-T2D Consortium; T2D-GENES Consortium, Groop L⁵⁴, Cox DR⁴¹, Stefansson K⁴⁷, Altshuler D⁵⁵.

Author information

Abstract

Loss-of-function mutations protective against human disease provide in vivo validation of therapeutic targets, but none have yet been described for type 2 diabetes (T2D). Through sequencing or genotyping of ~150,000 individuals across 5 ancestry groups, we identified 12 rare protein-truncating variants in SLC30A8, which encodes an islet zinc transporter (ZnT8) and harbors a common variant (p.Trp325Arg) associated with T2D risk and glucose and proinsulin levels. Collectively, carriers of protein-truncating variants had 65% reduced T2D risk ($P = 1.7 \times 10(-6)$), and non-diabetic Icelandic carriers of a frameshift variant (p.Lys34Serfs*50) demonstrated reduced glucose levels (-0.17 s.d., $P = 4.6 \times 10(-4)$). The two most common protein-

Utfordninger og muligheter



- Sensitiv forskning forutsetter tillit og åpen dynamisk kommunikasjon med deltagerne (My Page)
- Sikker datahåndtering er helt avgjørende – HUNT Cloud
- Opprettholde en dynamisk og god kommunikasjon med de regionale etiske komiteer, NEM, Datatilsynet og Bioteknologirådet
- Hva kan/skal meldes tilbake til deltagerne?
- Vi vil fortsatt rekruttere forskningsdeltagere for videre genotyping/sekvensering,
- Hvordan gjøre forskningen nyttig for helsevesenet og pasientene?

Tilbakemelding av genetiske funn



Norwegian University of
Science and Technology



Norwegian University of
Science and Technology

Familiær Hyperkolesterolemii

om, når og hvordan skal det gis
tilbakemelding



- Usikre estimater av den heterozygote varianten i Norge 1:200?, 1:300?, 1:500?
- Hvorfor er kun 90 av antatt 250 kjent i Nord-Trøndelag
 - Varierende genetisk penetrans i ulike befolkningsgrupper?
 - Manglende fenotypisk manifestasjon?
 - Under behandling, men ikke genotypet?
- Vi ønsker å koble denne og annen informasjon om hjerte-karsykdom i HUNT før det vurderes tilbakemelding
- Tilbakemelding må kombineres med ny test og kvalifisert genetisk veiledning

21 kvinner fikk fjernet bryst og eggstokker – skulle ikke vært operert

21 kvinner som fikk operert bort brystene, eggstokkene eller begge deler, ved OUS mellom 2002 og 2014, har fått beskjed om at de egentlig ikke skulle blitt operert.

Nytt PhD-prosjekt ved HUNT/Jebsen-senteret:

- BRCA2-mutasjoner i en normal populasjon
 - Siv Hege Stemshaug, MD

HUNT - En Helse

om mikrobiomprosjektet i HUNT 4

The One Health Triad



Norwegian University of
Science and Technology

Mikrobiomet og “En Helse” i HUNT

- Manglende forskning på sammenhengen mellom menneskers og dyrs mikrobiom
- Etablere ny kunnskap om mikrobiomet hos dyr og dyrehelse
- Er det helseforskjeller i ulike regioner i Nord-Trøndelag grunnet varierende biologisk mangfold?
- Kan dette tilskrives lokale mikrobielle forskjeller hos dyr og mennesker?
- Drikkevannskilder og mikrobiomet?
- Vi kan etablere en helt unik forskningsressurs nasjonalt og i internasjonal målestokk



Mikrobielt innhold i drikkevann i finsk og russisk Karelien

eksponering	Finsk	Rusisk	sign. nivå
Levende bakterier	6	29 118	p < 0.0001
Alle bakterier	204 643	1 856 004	p < 0.0001
Bjørkeallergi	29%	2%	p < 0.0001
Pollenallergi	39%	8%	p < 0.0001
Allergi	48%	16%	p < 0.0001



Høyt totalt antall mikroorganismer i drikkevann er assosiert med lavere risiko for atopi uavhengig av andre determinanter.

Von Hertzen et al. Allergy. 2007; 62: 288-92.

Keisersnitt

- Doblet risiko for utvikling av astma hos barn tatt med keisersnitt

Neu & Rushing 2011, Guibas et al 2013,
Weng & Walker 2013.



Norwegian University of
Science and Technology

Takk for oppmerksomheten



 NTNU

Norwegian University of
Science and Technology