

Från innovation till patientnytta

Hur helgenomsekvensering tagit klivet in i sjukvården

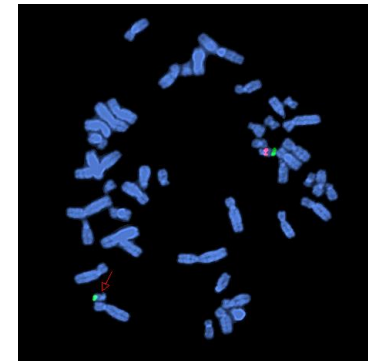
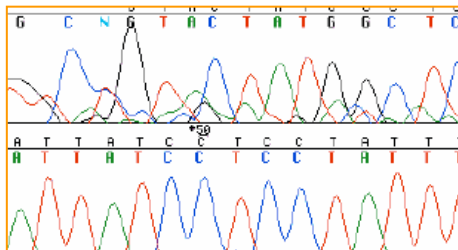
20240906

Maria Johansson Soller

1956

JH Tjio & A Levan

Människans kromosomtal: 46



Next generation sequencing, NGS - Möjligheter och utmaningar

THE WALL STREET JOURNAL
WSJ.com

THE SATURDAY ESSAY | Updated December 31, 2012, 4:27 p.m. ET

The Future of Medicine Is Now

From cancer treatments to new devices to gene therapy, a look at six medical innovations that are poised to transform the way we fight disease

10 December 2012 Last updated at 08:42 GMT

22K Share



Reporter Ron Winslow talks to WSJ weekend Review editor about advances that are finally moving from research and prototyping into clinical practice.

In our era of instant gratification, the world is promising discovery to an effective treatment

Fergus Walsh

Medical correspondent

More from Fergus



DNA mapping for cancer patients

COMMENTS (224)

Up to 100,000 patients with cancer and rare diseases in England are to have their entire genetic code sequenced.

The Prime Minister will announce £100m has been set aside for the project over the next three to five years.

The aim is to give doctors a better understanding of patients' genetic make-up, condition and treatment needs, and help develop new cancer treatments.

One human genome contains three billion base pairs of DNA.

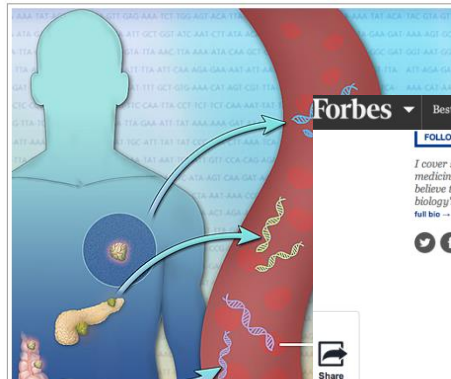
Sequencing the code produces a huge amount of data. The price is falling fast, it currently costs £5,000 to £10,000 why no country in the world has embarked on mass sequencing.

When it will start - who will do the genome sequencing - nor which patients will be eligible for testing.

Genome Advance of the Month

Circulating tumor DNA: A new generation of cancer biomarkers

By Elizabeth Burke, Ph.D.
Intramural Postdoctoral Fellow, NHGRI



Top Stories

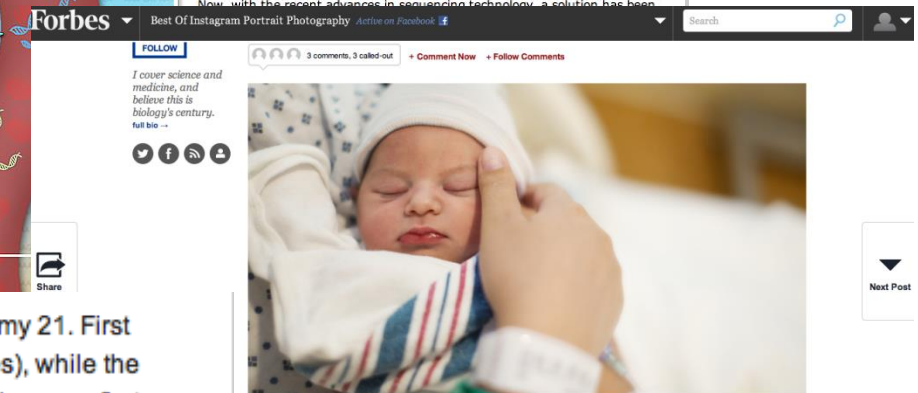


Commons backs gay marriage bill
'Space jump' faster than thought
Laundries 'product of harsh Ireland'
Dell to be bought back by founder

Share Print

For many years, scientists have been on a quest to identify a non-invasive cancer biomarker - a biological molecule found in the blood that indicates the presence of disease. Their hope was that it would provide a more effective and patient-friendly method for the detection, monitoring and treatment of cancer.

Now, with the recent advances in sequencing technology, a solution has been found.



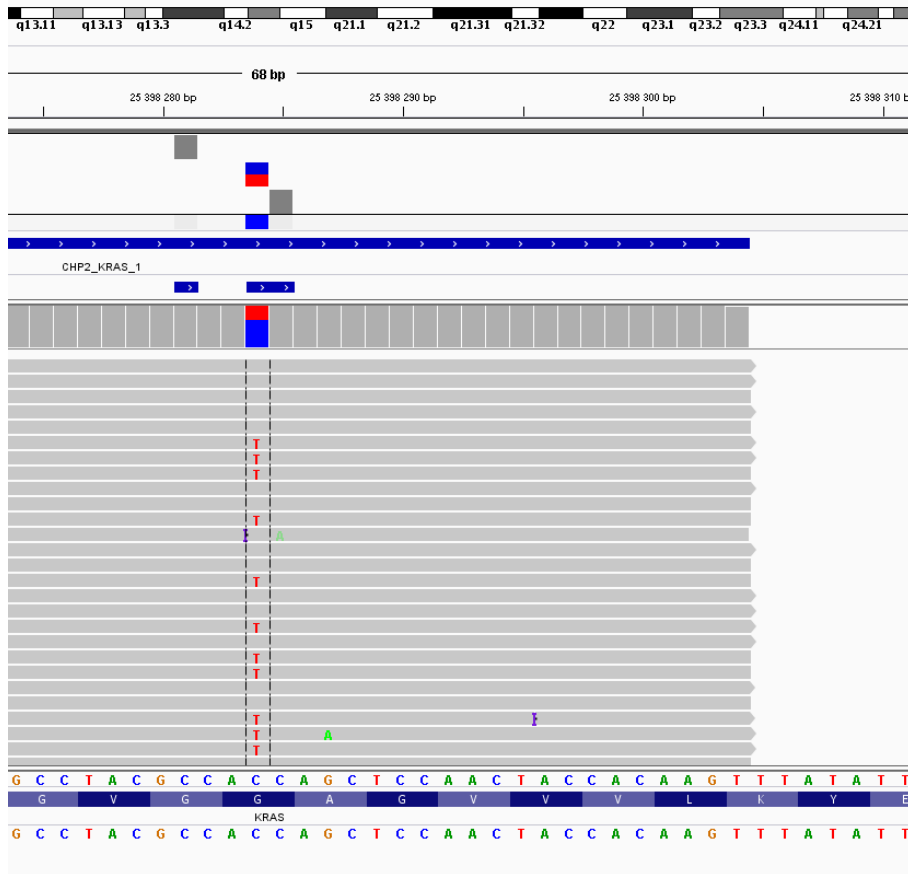
Among the 15,086 pregnancies evaluated, 36 were positive for trisomy 21. First trimester screening detected just under 80 percent of those (28 cases), while the Harmony test identified all 36, "even in young women and women who were first-trimester-screen negative," Wapner said.

On Wednesday night the New England Journal of Medicine published a study showing that a new, DNA-sequencing based blood test provides a dramatic improvement in accuracy at screening for Down syndrome and a second, deadly disorder. That could open up a \$6 billion market to the biotechnology companies that are already marketing these tests.

Next Post

Hur fungerar NGS? – identifiering av varianter

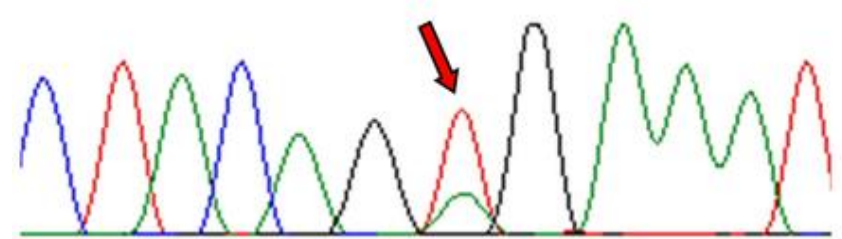
NGS: Individuella läsningar



=> Mer exakt frekvensuppskattning
=> Högre känslighet

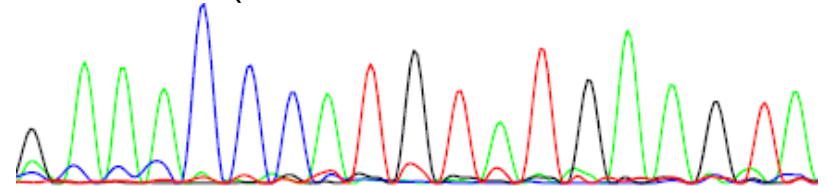
Sanger:

Alla läsningar bidrar till en gemensam signal

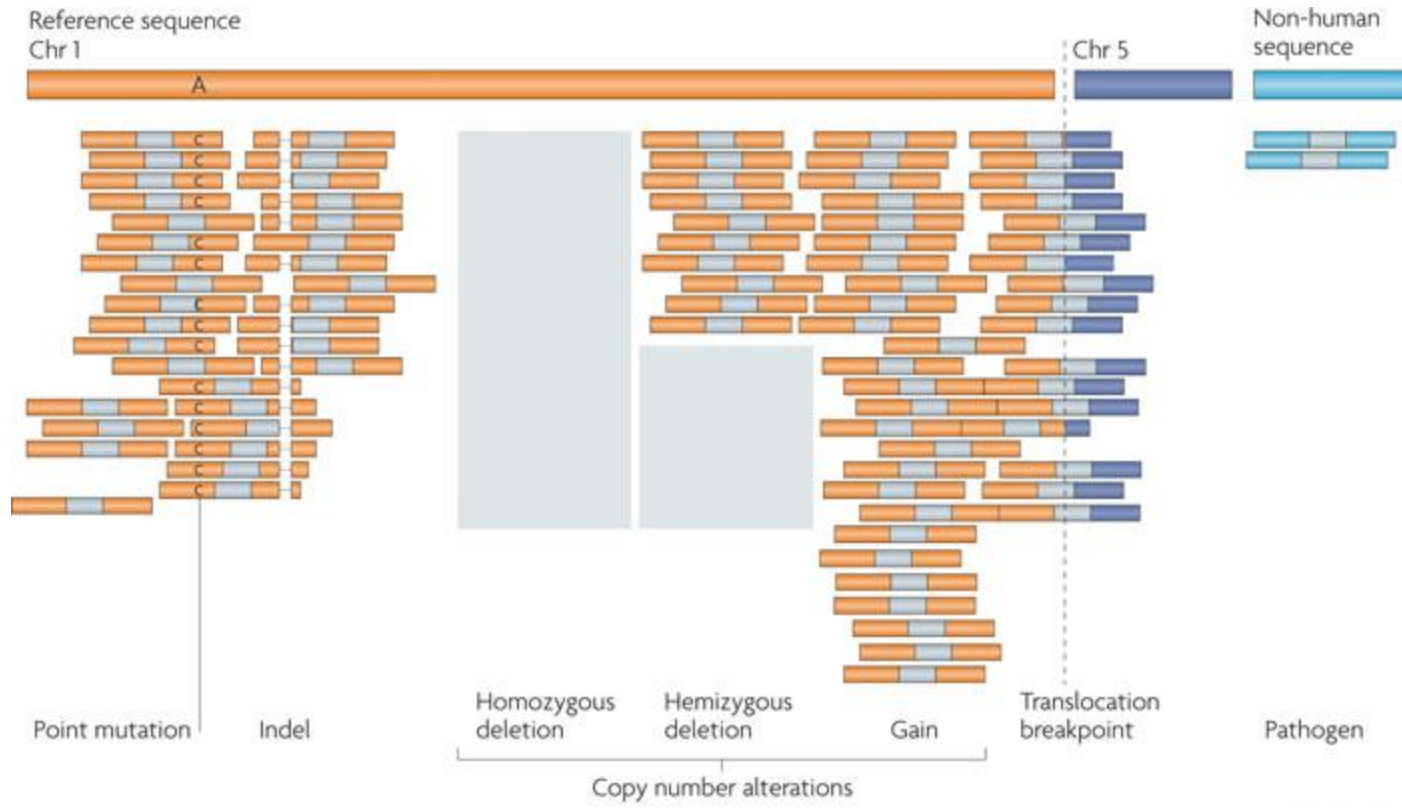


Rött=T (ca 67% av läsningarna)

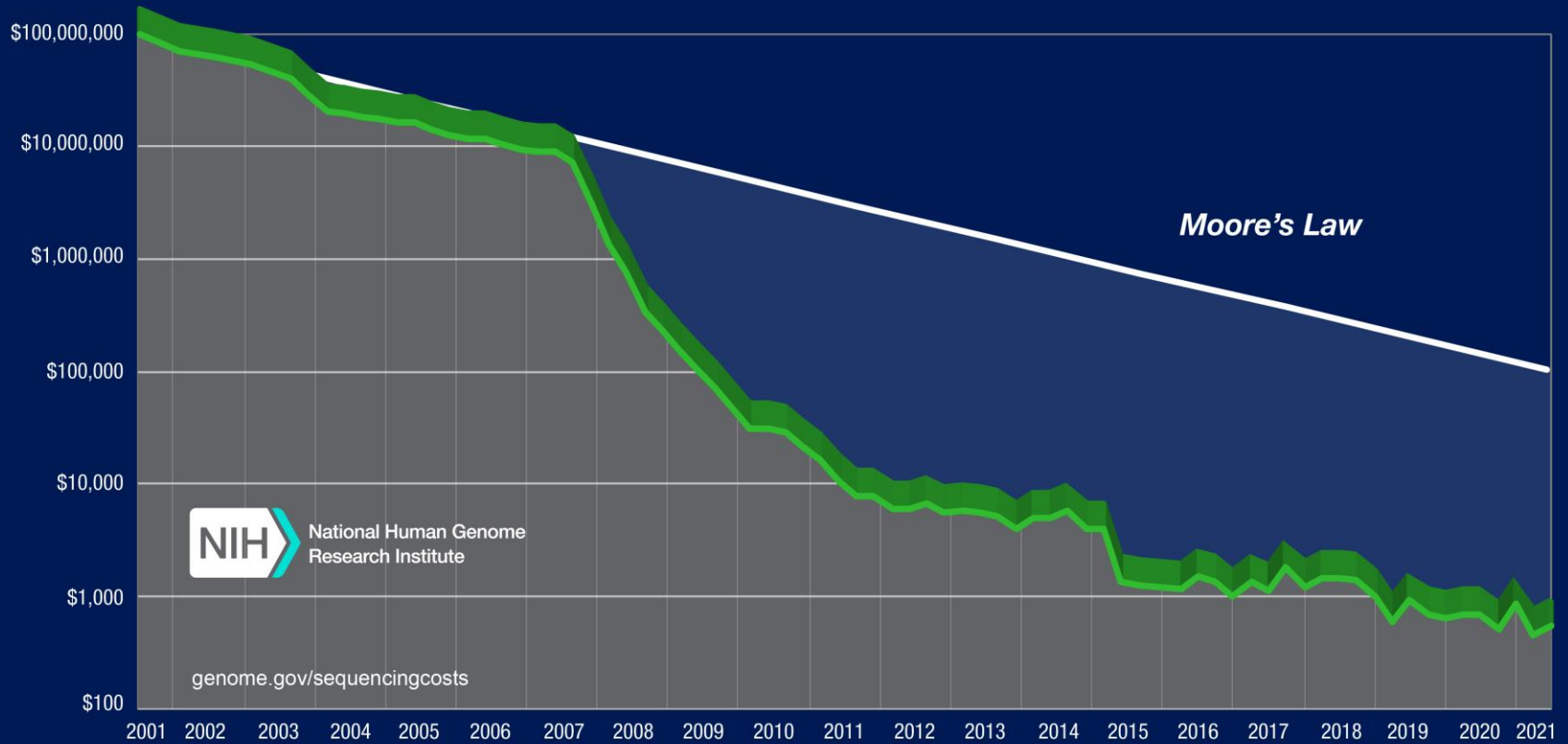
Grönt=A (ca 33% av läsningarna)



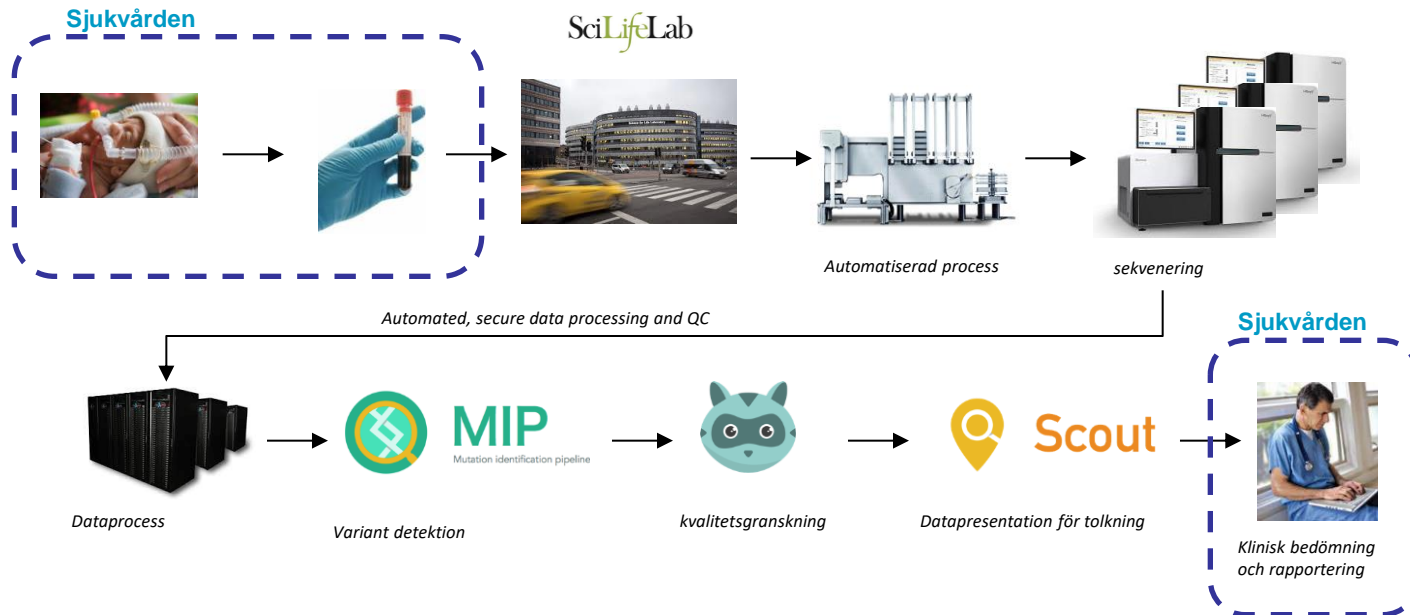
Vilka genetiska förändringar kan upptäckas med NGS?



Cost per Human Genome



Arbetsflöde för diagnostik med NGS



Akkred. nr 1926
ISO/IEC 17025

Comprehensive:
SNV, INDEL, CNV, strukturella, varianter
expansioner, UPD, mitokondrie genom

Snabb: 5–14 dagar

Kvalitetssäkrad: ISO 17025

Vi behöver vara

- Bioinformatiker
- Molekylärbiologer
- Biomedicinska analytiker
- Läkare
- Genetiska vägledare

Hur helgenomsekvenering tagit klivet in i diagnostik av **sällsynta diagnoser**

Det finns ca 7000 sällsynta diagnoser, men sammantaget blir dom många

Gemensamma problem för individer med sällsynta diagnoser är:

- Tillgång till korrekt diagnostik
- Tillgång till korrekt sjukvård
- Bristande information om sjukdomen samt om var du kan få hjälp
- Blir inte remitterad till experter
- Får inte individbaserade behandlingar och vård

De odiagnostiserade har det svårast!

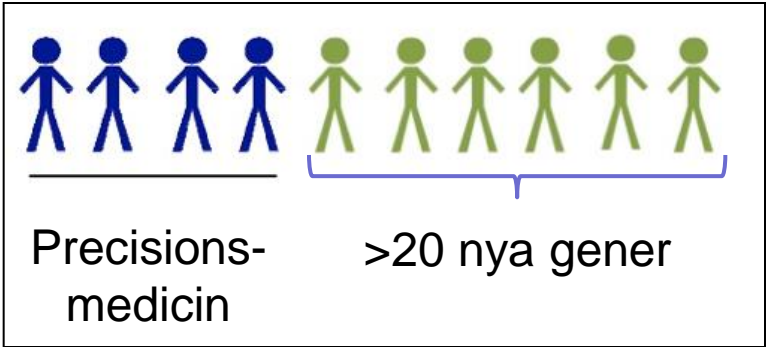
RESEARCH

Open Access



Integration of whole genome sequencing into a healthcare setting: high diagnostic rates across multiple clinical entities in 3219 rare disease patients

Henrik Stranneheim^{1,2,3†}, Kristina Lagerstedt-Robinson^{1,4†}, Måns Magnusson^{1,3}, Malin Kvarnung^{1,4}, Daniel Nilsson^{1,4}, Nicole Lesko^{1,2}, Martin Engvall^{1,2}, Britt-Marie Anderlid^{1,4}, Henrik Arnell⁵, Carolina Backman Johansson², Michela Barbaro², Erik Björck^{1,4}, Helene Bruhn^{2,6}, Jesper Eisfeldt^{1,4}, Christoph Freyer^{2,6}, Giedre Grigelioniene^{1,4}, Peter Gustavsson^{1,4}, Anna Hammarsjö^{1,4}, Maritta Hellström-Pigg^{1,4}, Erik Iwarsson^{1,4}, Anders Jemt¹, Mikael Laaksonen⁷, Sara Lind Enoksson⁸, Helena Malmgren^{1,4}, Karin Naess², Magnus Nordenskjöld^{1,4}, Mikael Oscarson², Maria Pettersson^{1,4}, Chiara Rasi³, Adam Rosenbaum⁷, Ellika Sahlin^{1,4}, Eliane Sardh^{1,2}, Tommy Stödberg^{2,5}, Bianca Tesi^{1,4}, Emma Tham^{1,4}, Håkan Thonberg^{1,4}, Virpi Töihönen¹, Ulrika von Döbeln², Daphne Vassiliou^{1,2}, Sofie Vonlanthen⁸, Ann-Charlotte Wikström⁸, Josephine Wincent^{1,4}, Ola Winqvist⁸, Anna Wredenberg^{2,6}, Sofia Ygberg^{2,5}, Rolf H. Zetterström^{1,2}, Per Marits⁸, Maria Johansson Soller^{1,4}, Ann Nordgren^{1,4}, Valtteri Wirta^{3,7}, Anna Lindstrand^{1,4†} and Anna Wedell^{1,2,9†} 

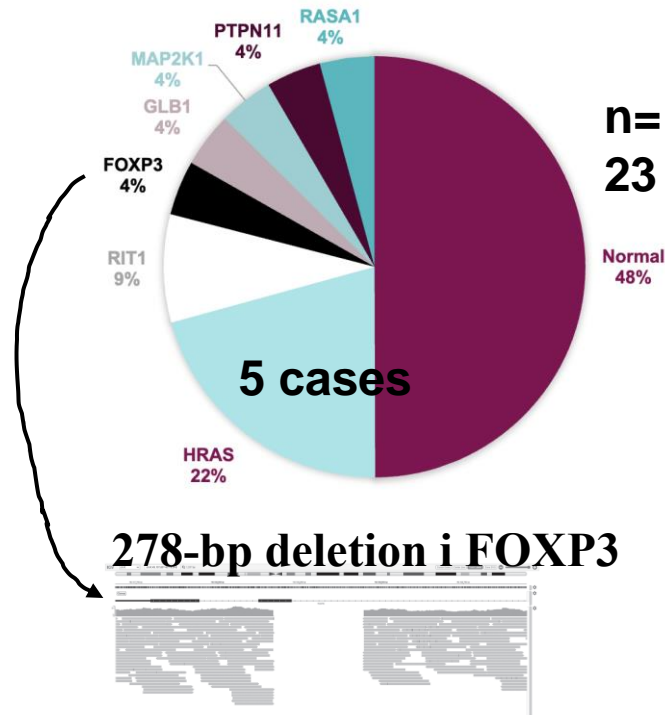
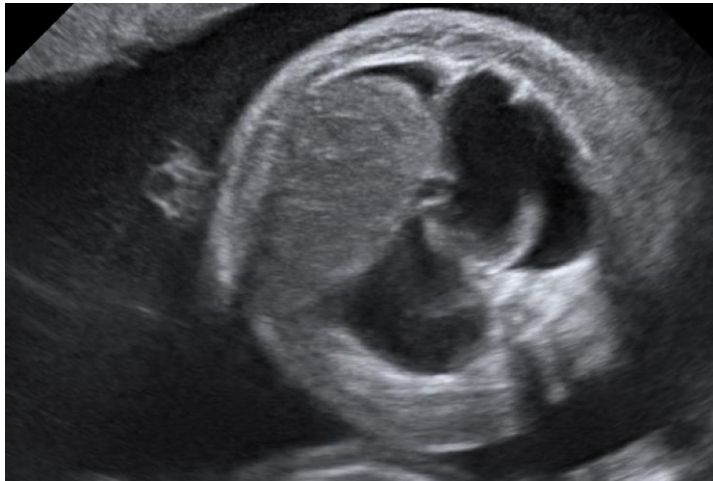


Patogena varianter identifierade i 718 olika gener (1207 individer)



- 1 491 (68%)
- 2 - 7 226 (31%)
- 8 *ARID1B*, *KCNQ2*, *SCN1A* och *STXBP1*
- 9 *COL5A1* och *FBN1*
- 10 *MECP2*
- 12 *COL2A1*, *FKRP*

Prenatal GS - hög diagnostisk nytta hos foster med icke-immun hydrops fetalis



- In silico filtrering mot 281 gener
- Diagnostiskt fynd hos 52%

Westenius et al., Ultrasound Obstet Gynecol 2022 Oct;60(4):487-493

Fördelar med nytt flöde

Nu/Framtid

Patient



Genom
sekvensering

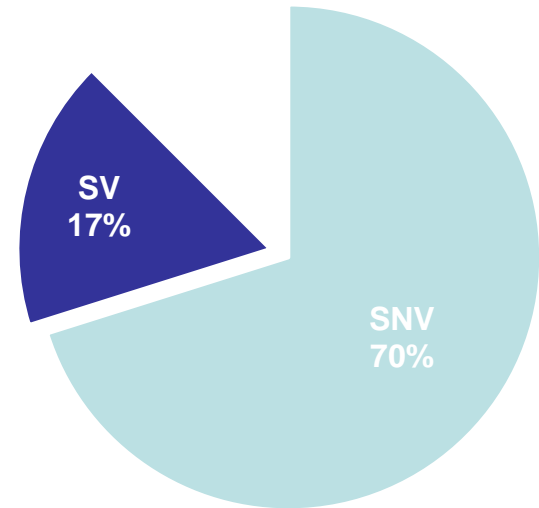


Diagnos

Effektivare arbetsflöde, snabbare diagnos
Tids- och kostnadseffektivt

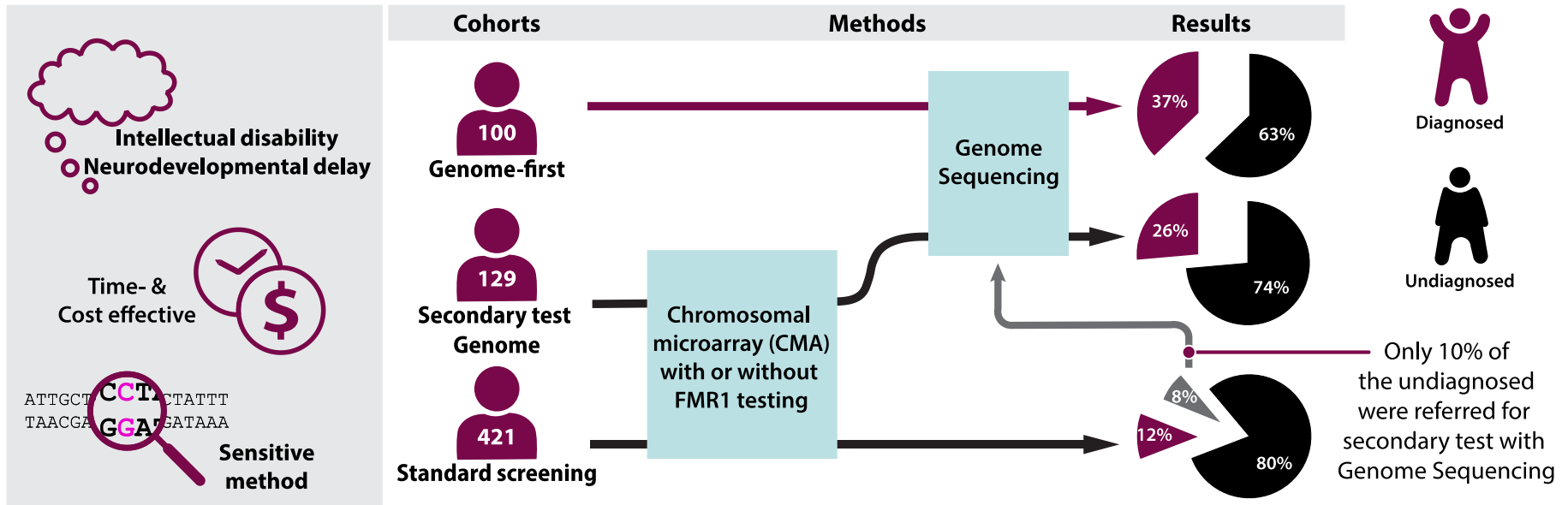
En analys, alla typer av varianter kan upptäckas

Varianttyper
(n= 288 patienter)*



*Ek et al., submitted; Lindstrand A, Ek M et al., Genetics in Medicine 2022 Sep 5

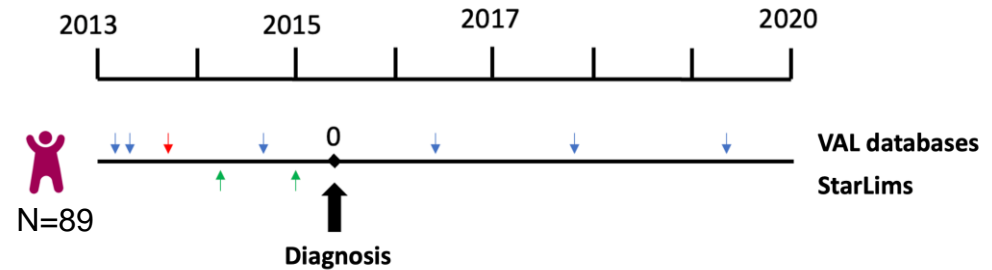
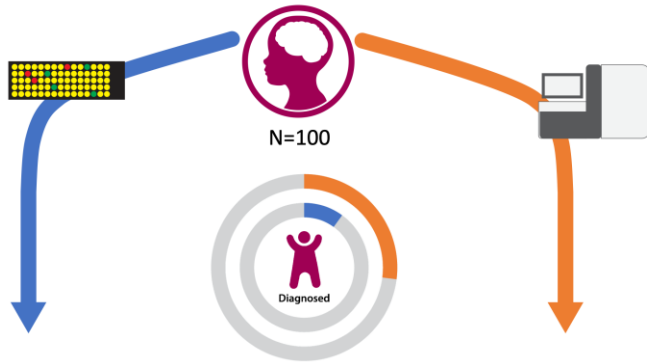
Genome Sequencing is a sensitive first-line test to diagnose individuals with intellectual disability



- Kostnad per diagnostiserad patient som var 38 % lägre med GS
- Kostnaden för uppföljande analys av föräldrar var 36 % lägre

Lindstrand A, Ek M et al: Genome sequencing is a sensitive first-line test to diagnose individuals with intellectual disability. Genetics in Medicine 2022 Sep 5;S1098-3600(22)00874-7.

Hälsoekonomisk utvärdering av GS



Kostnader som samlades in under två år från remissdatum

VAL-databaserna: Information om konsumtion av öppenvård och slutenvård (kostnader, typ, datum)

Kostnader som samlades in under tre år från remissdatum

StarLims: Information om genetiska tester (kostnader, resultat)



Totala kostnader

Cohort SOC

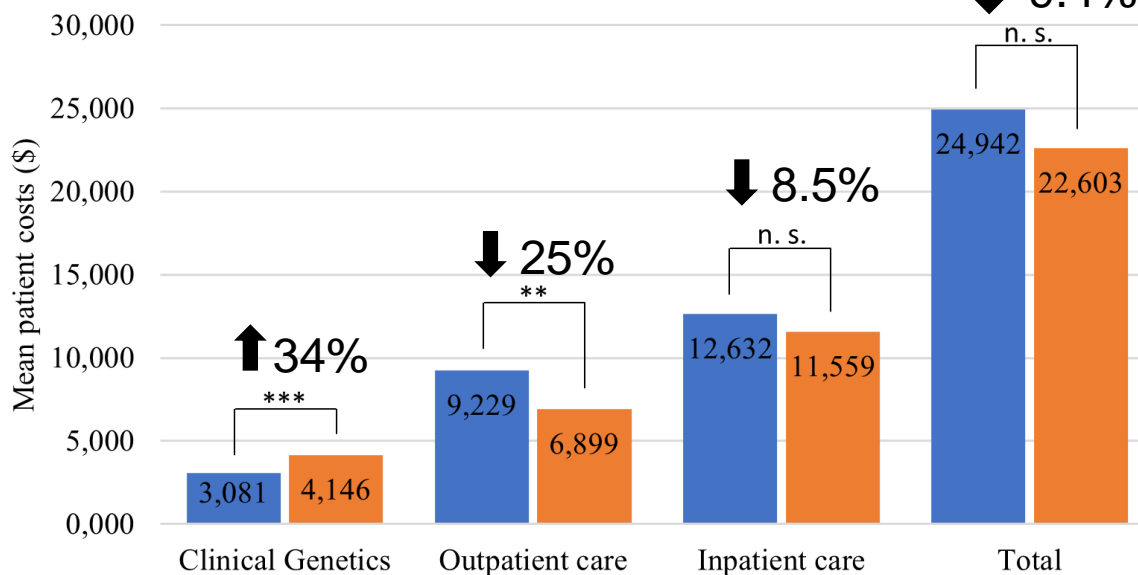
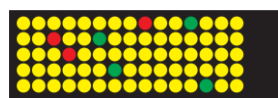


N=418



N=89

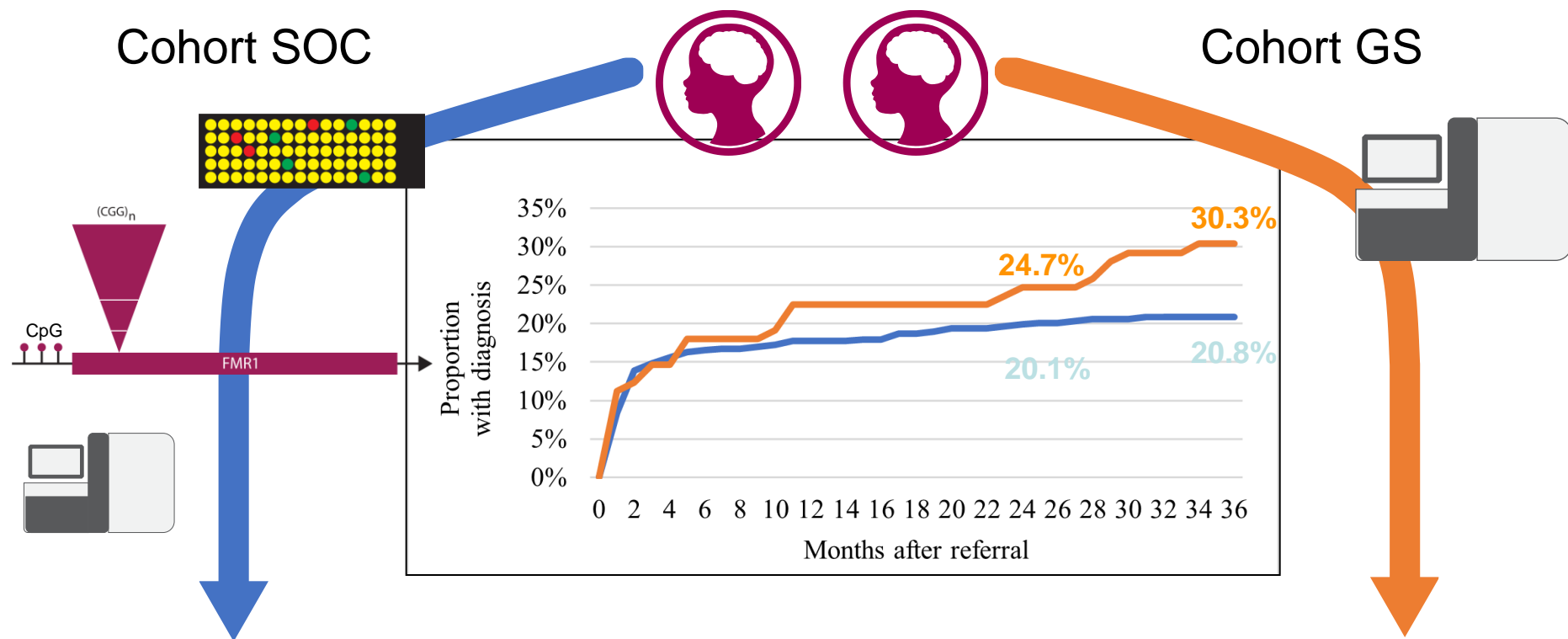
Cohort GS



Andel diagnostiserade individer

Cohort SOC

Cohort GS



Sammanfattning: Hälsoekonomisk utvärdering av GS



9,4 % lägre totala sjukvårdskostnader observeras efter 2 års uppföljning



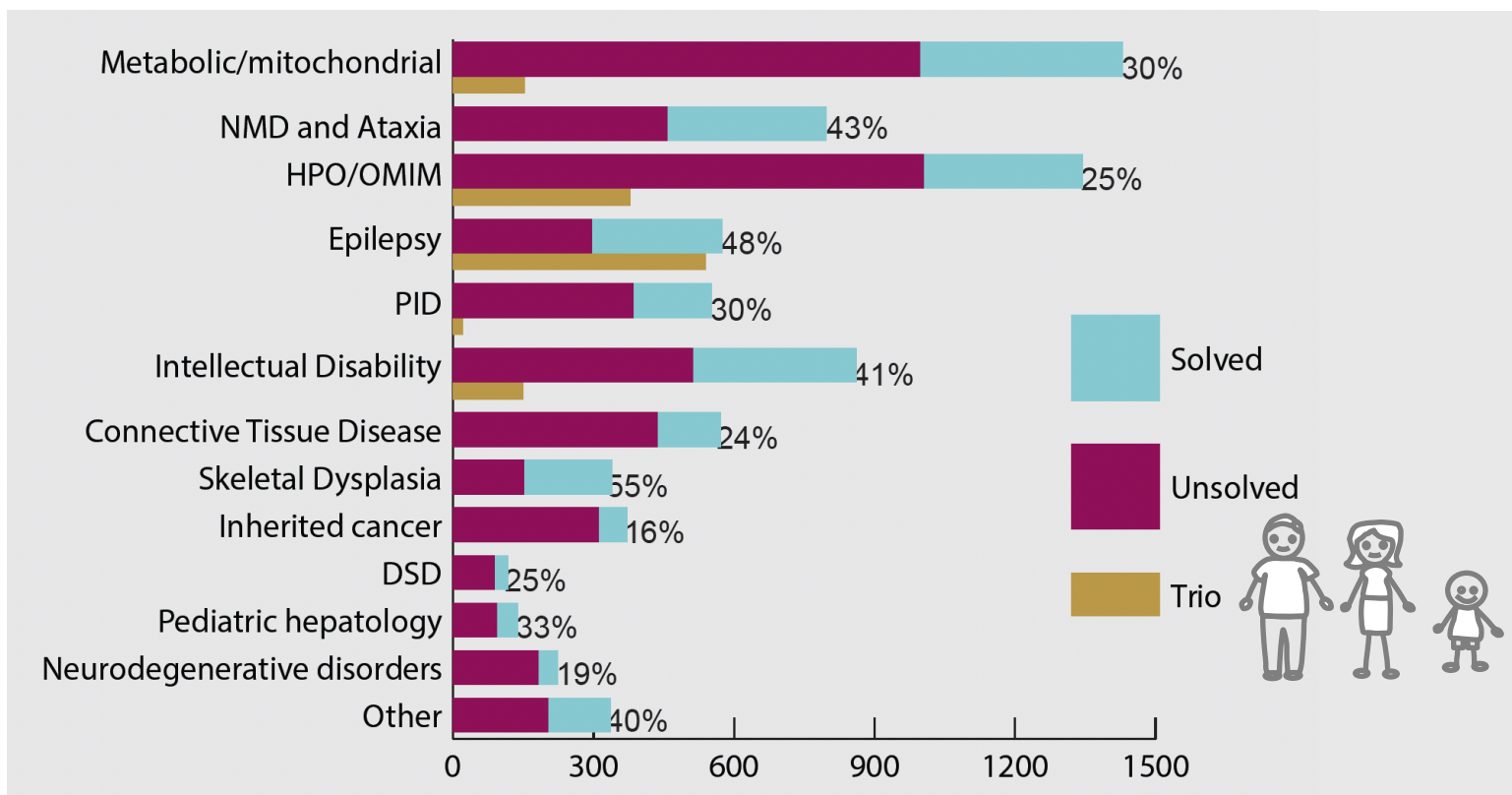
Högre andel diagnostiserade individer uppnås med GS-first flöde (30,3 % vs 20,8 % 3 år efter första remiss)



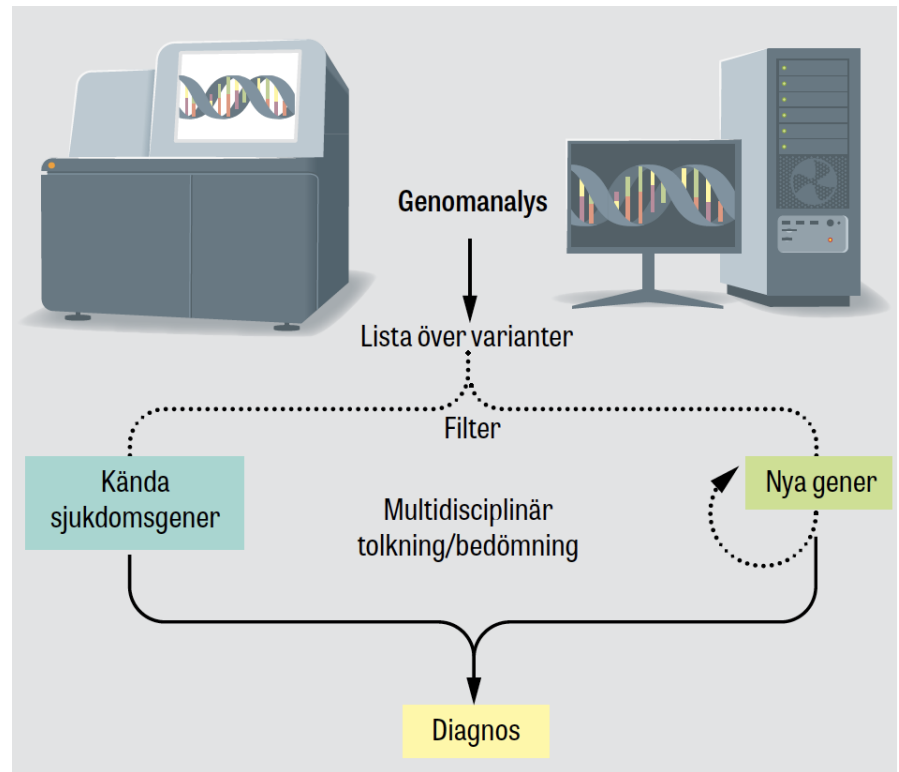
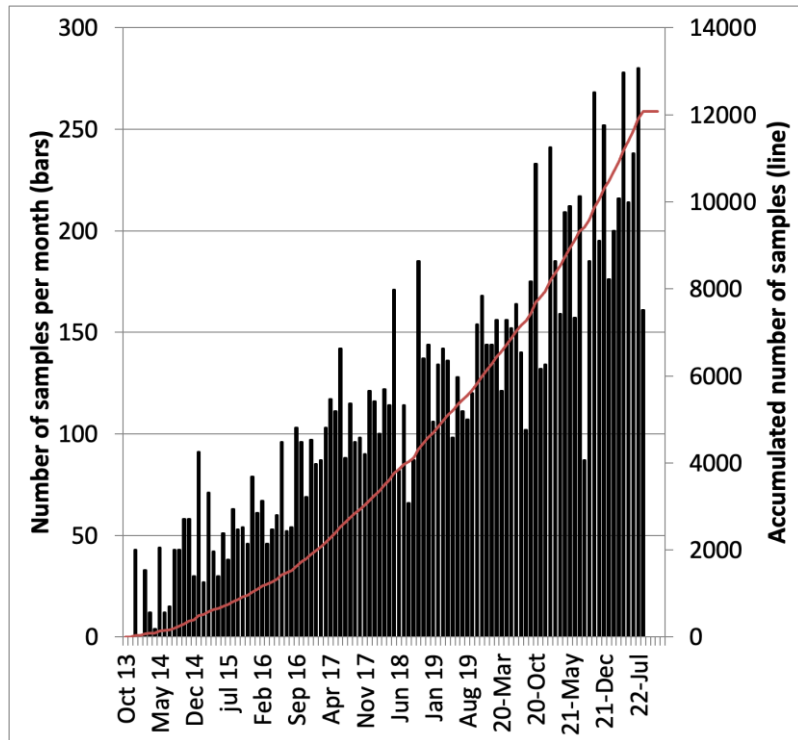
Undiagnosed

Efter 5 år hade endast 8% av de odiagnostiserade remitterats till GS i SOC-gruppen

Kliniska WGS resultat på KS 2015-2021 (n=7,657)

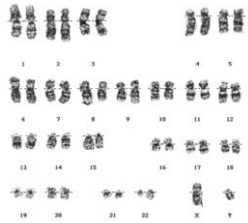


Diagnostisk genomsekvensering för sällsynta diagnoser på K*

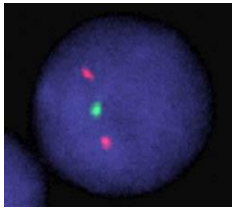


Hur helgenomsekvenering tagit klivet in i **cancerdiagnostik**

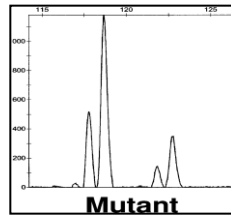
Cytogenetik



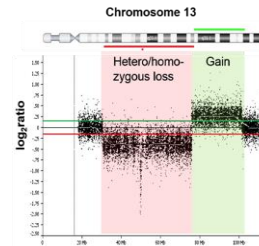
FISH



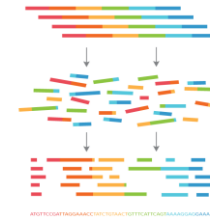
PCR



Microarray



Next-generation sequencing



1970

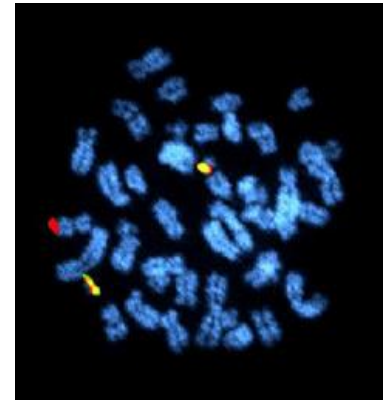
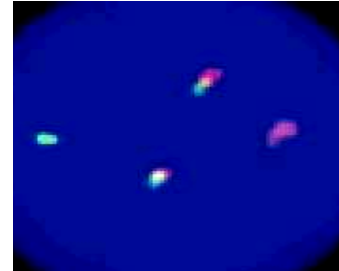
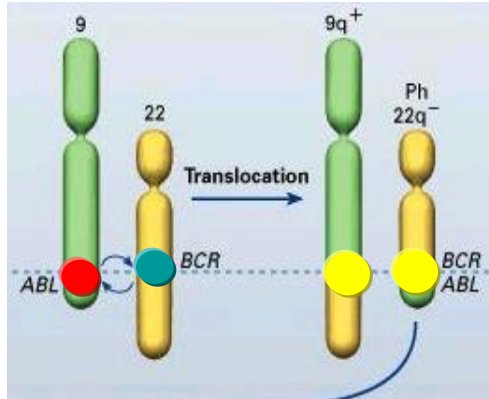
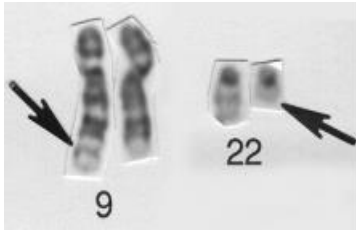
2010

2020



- Diagnos
- Prognos
- Terapi

t(9;22)/BCR-ABL Philadelphia kromosom

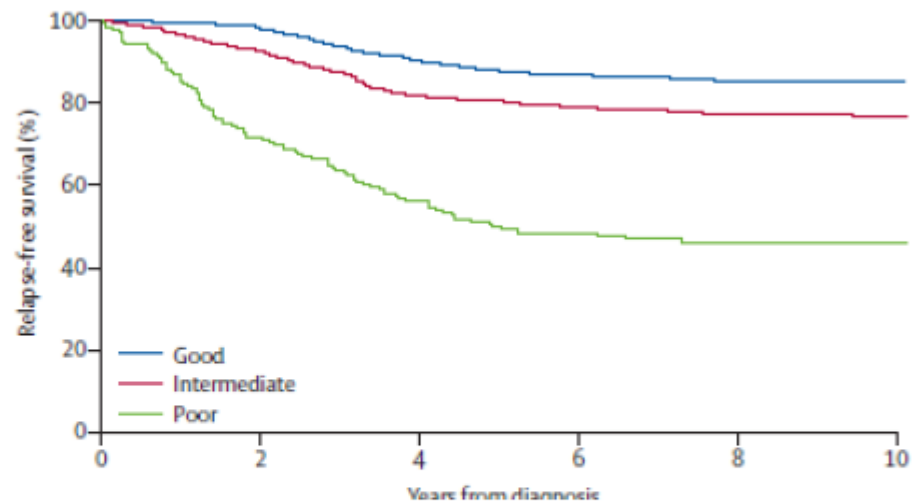


Barn ALL

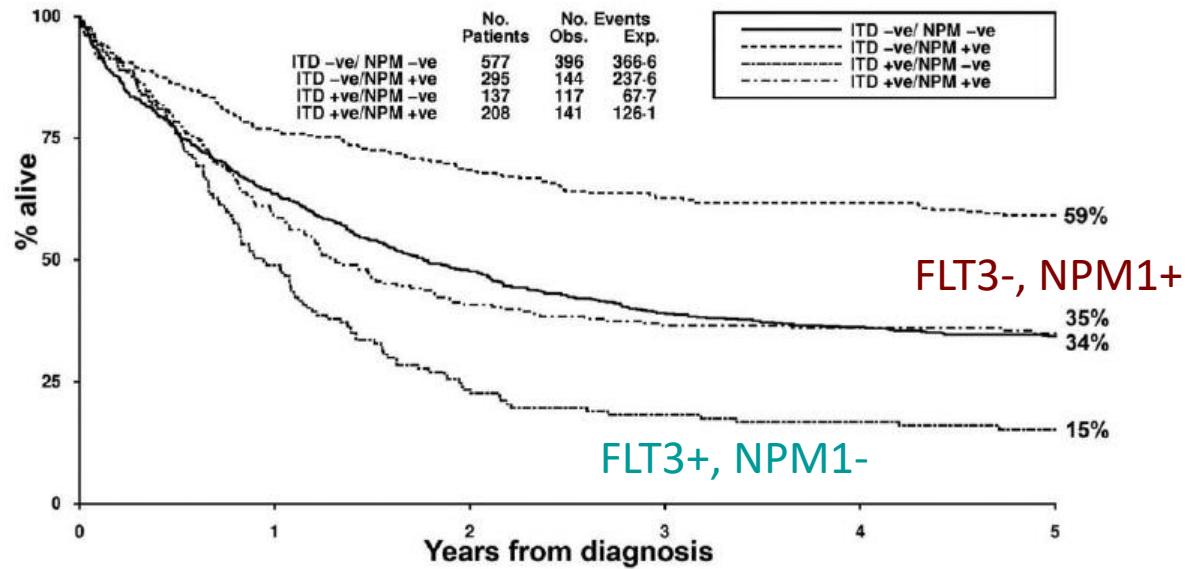
Good [~60%]
t(12;21)/*ETV6-RUNX1*
High Hyperdiploidy

Intermediate [~30%]
B-other ALL
t(1;19)/*TCF3-PBX1*

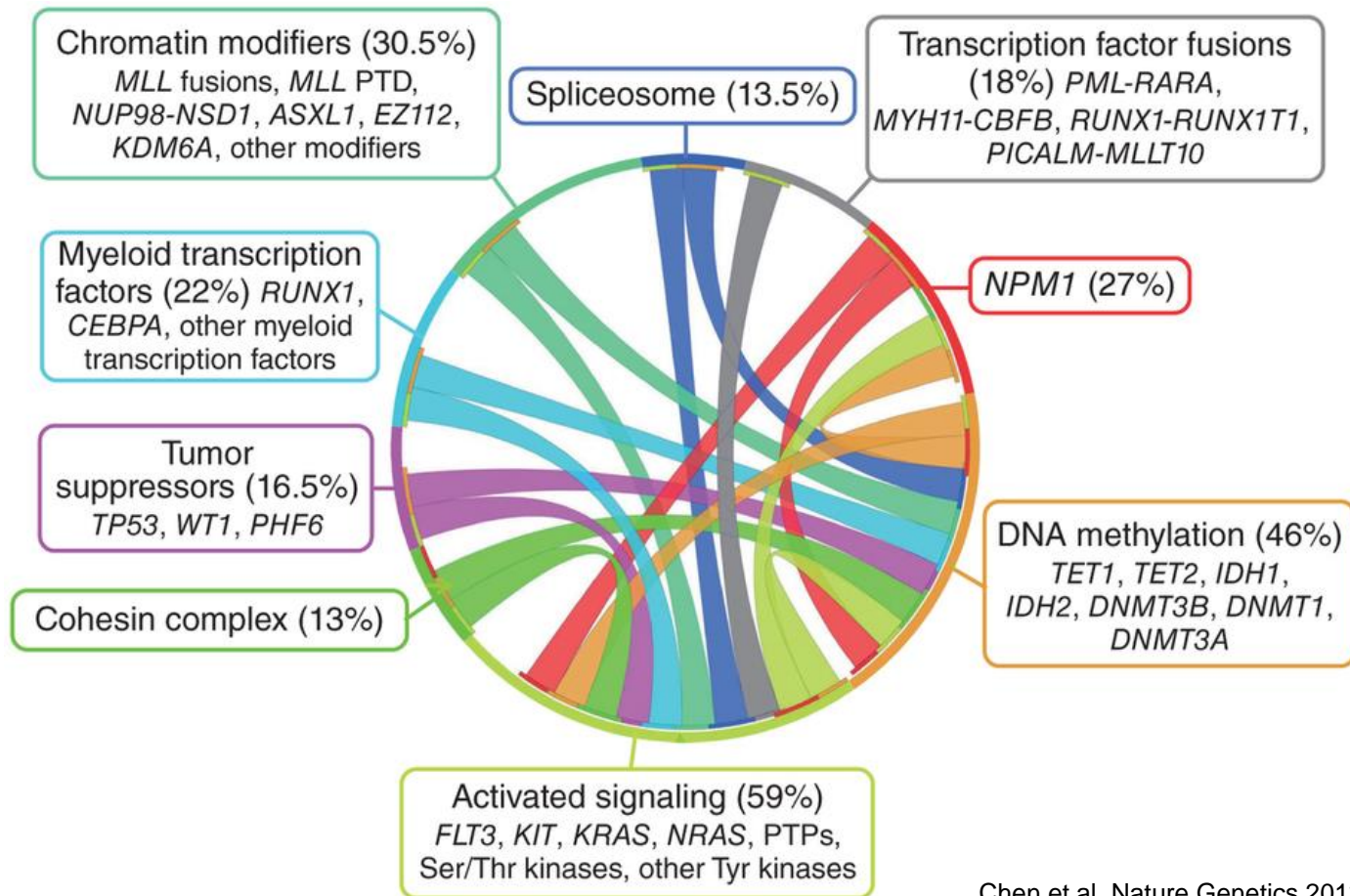
High [~10%]
t(9;22)/*BCR-ABL1*
MLL translocation
Near haploidy
Low hypodiploidy
iAMP21
t(17;19)/*TCF3-HLF*



FLT3 and NPM1 in AML



Genetiska förändringar vid AML



Solida tumörer och genetiska förändringar

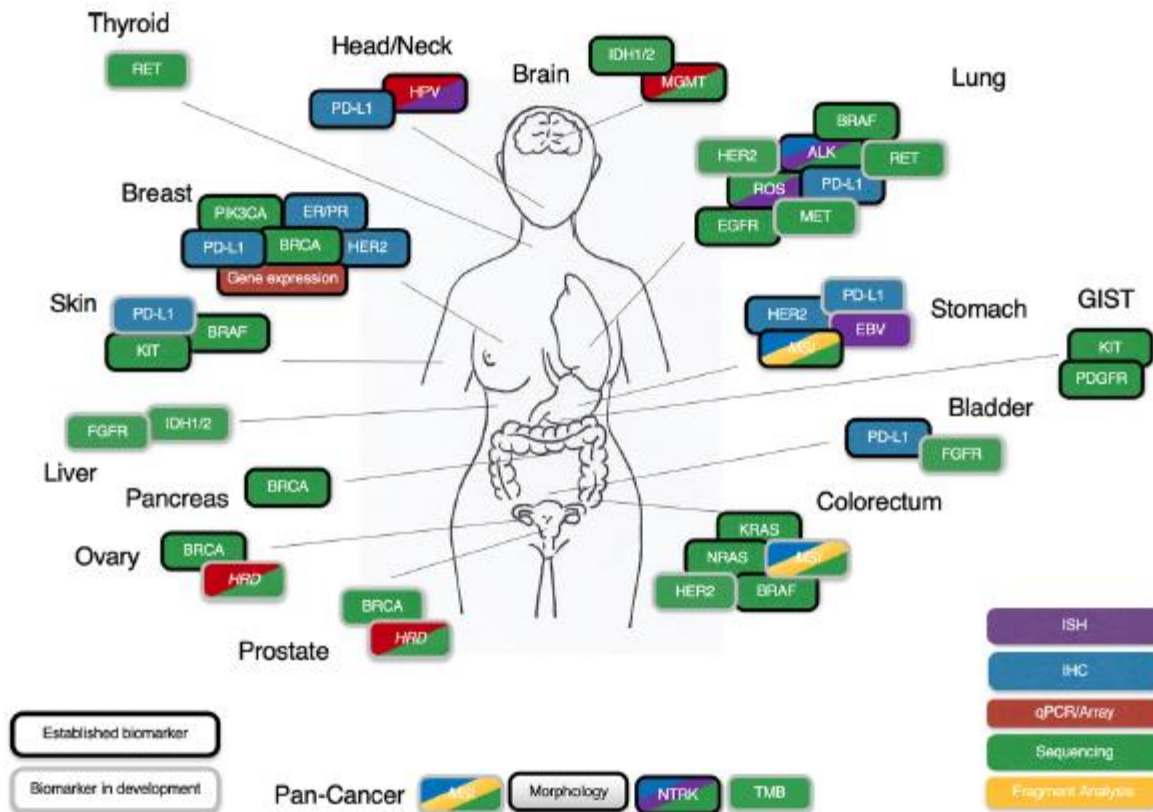
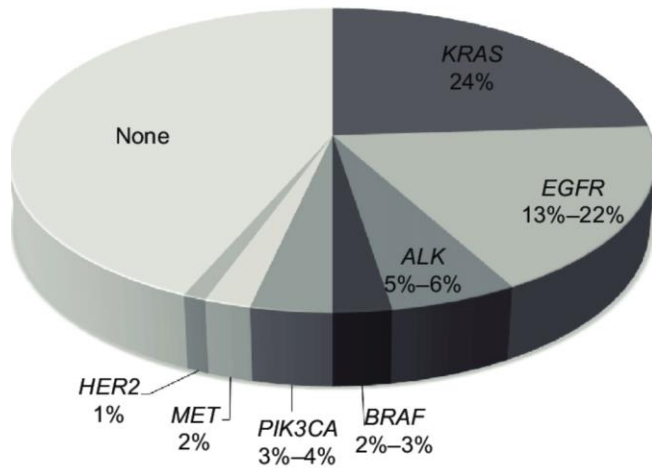


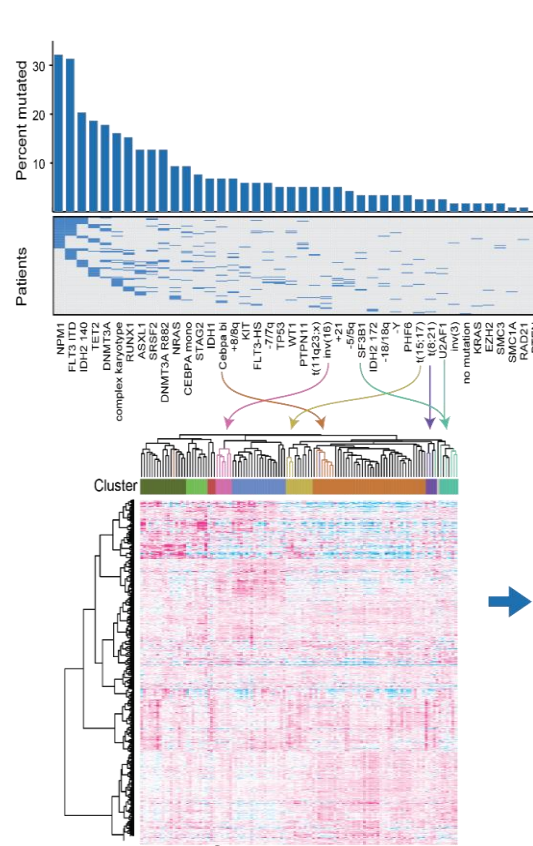
Fig. 2. Overview on currently established biomarkers and corresponding diagnostic modalities in solid tumours. MSI: Microsatellite instability. ISH: In-situ hybridization. qPCR: quantitative PCR. HRD: homologous recombination deficiency. IHC: Immunohistochemistry. TMB: Tumour mutational burden. EBV: Epstein Barr virus. HPV: Human Papilloma Virus. All other abbreviations are gene names.

Utveckling av genetisk diagnostik vid lungcancer

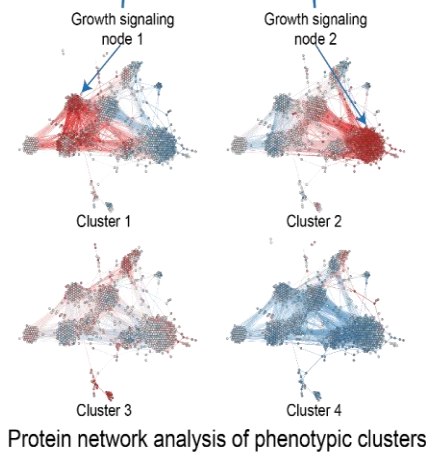
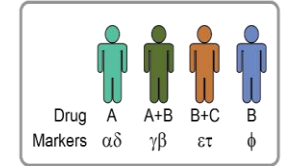


Genotype

Molecular Phenotype

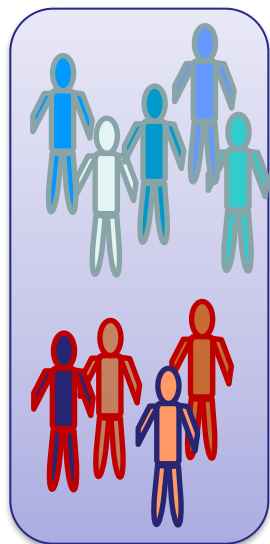


Subtype specific treatment combination and related biomarkers based on proteogenomics

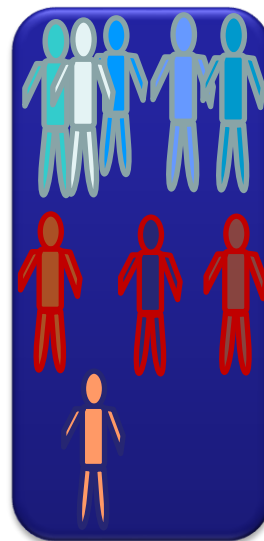




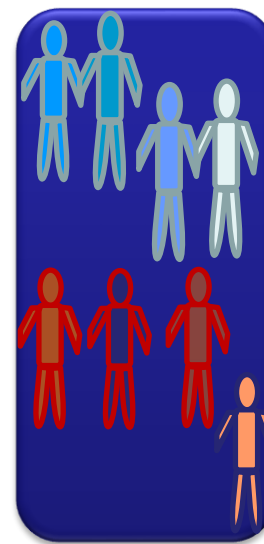
Diagnostik och prognostik



Val av behandling



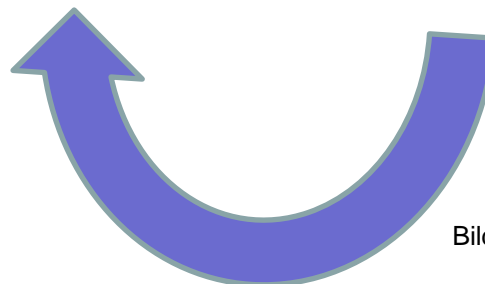
Uppföljning av behandling



Molekylär stratifiering

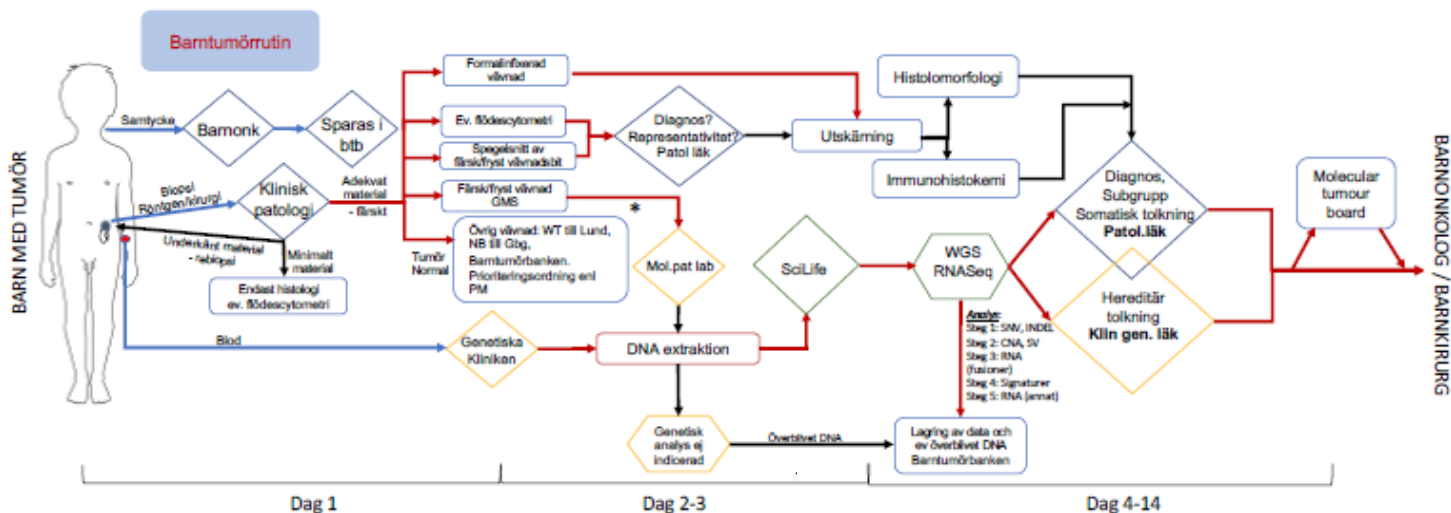


Registrering av respons



- Innovation
- Forskning
- Snabb klinisk implementering
- Kompetensutveckling
- Datadelning

Flödesschema GMS barn, KS



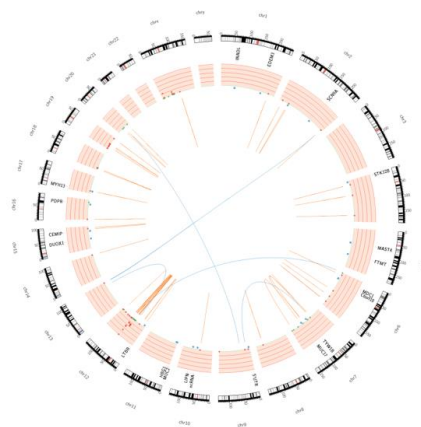
- Patologen meddelar barn tumörbanken att GMS-prov har inkommit.
- Mol.Lab ger provet ett case-nummer som följer provet genom flödet.
- SciLife fakturerar barn tumörbanken
- Även prover från andra sjukhus (Uppsala, Umeå etc) kommer följa detta flöde efter att färskt tumörmaterial inkommit till patologen.

- * För externa siter tillkommer här att efter representativtvalsbedömning sänds provet till patologen, KS, utifrån instruktioner finns i PM-GMS-provflöde med Barnsakmet_BTB. Bilaga imprint/spegelsnitt.

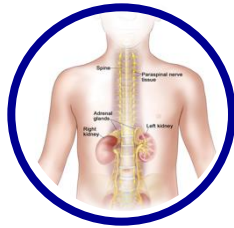
Summary | Variants | Genes | Groups/Complexes | Pathways | Processes | Diseases | Overview

Chr...	Position	Referen...	Sample...	Cytoband	Gene Region	Gene Symbol	Protein Variant	Case Samples	Sample...	Allele F...	Tra
5	68419229	G	T	q13.2	Exonic	SLC30A6	p.E659*	79	29	stc	
2	29443697	A	T	p23.2	Exonic	ALK	p.F1174I	70	27	mi	
17	39383027	G	T	q21.2	Exonic	KRTAP9-2	p.A41S	84	17	mi	
19	16045194	G	T	p13.12	Exonic	CYP4F11	p.L9M	36	42	mi	

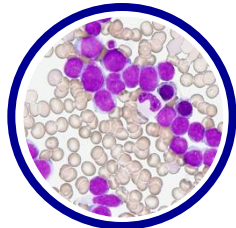
ALK mutation; tumor can be treated with new ALK inhibitors



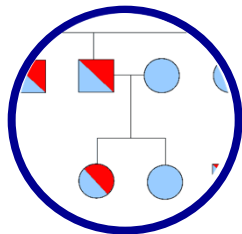
Solida tumörer



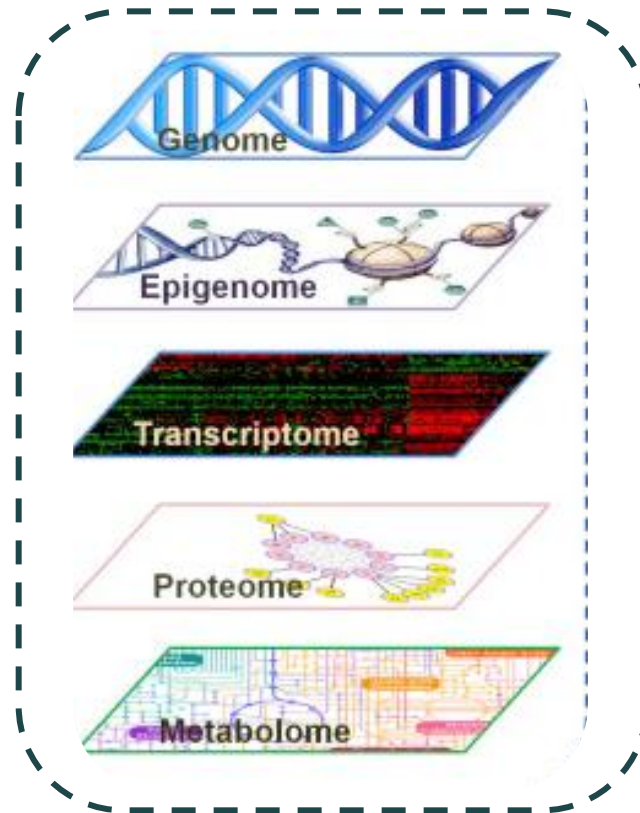
Leukemi



Sällsynta



Molecular profiling



Bioinformatik/AI



Diagnostic,
prognostic and
predictive markers

**Precision
medicine**

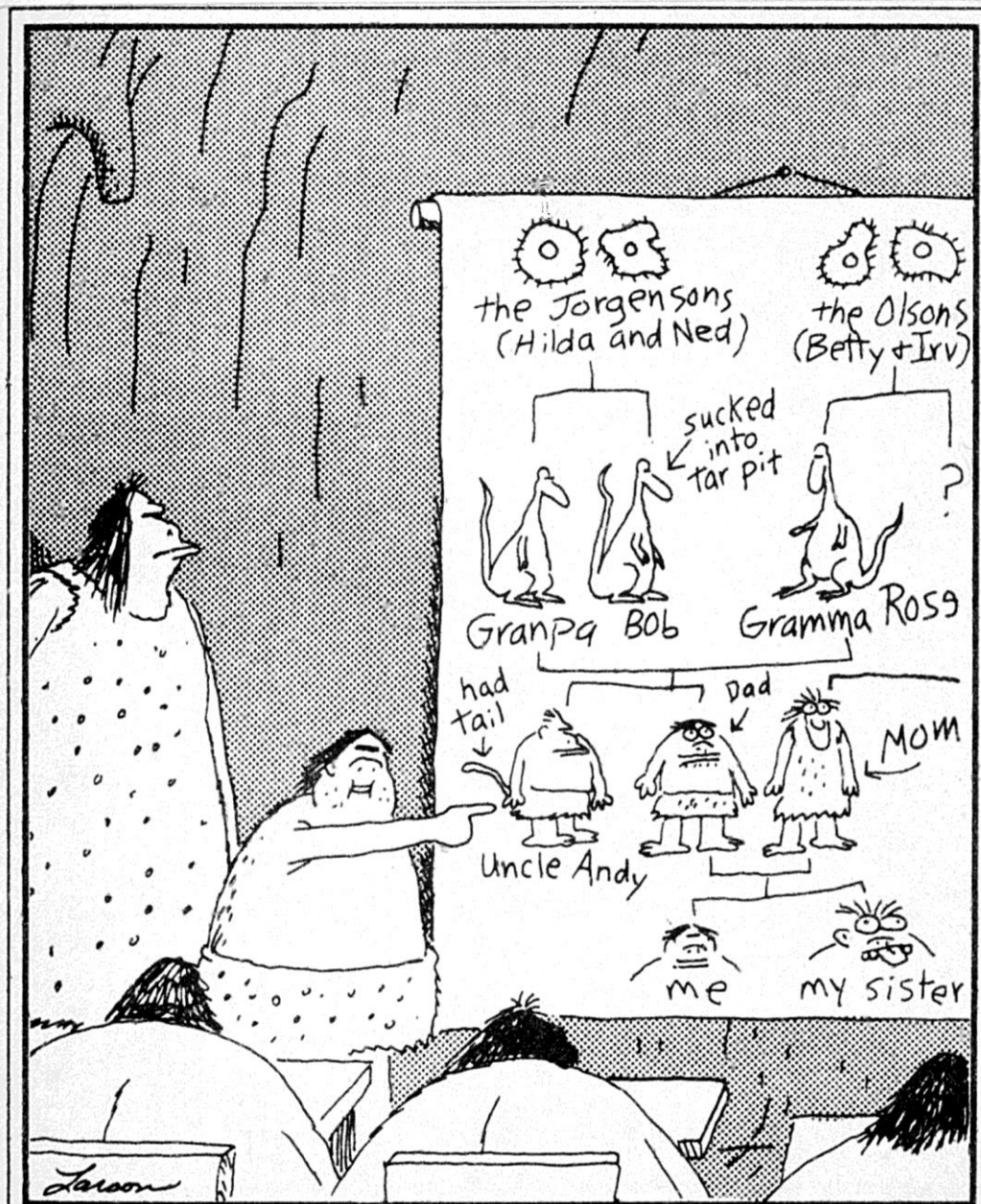


Genetisk vägledning

Diagnostiska utredningar

Presymptomatiska
utredningar

- Etiska frågeställningar
- Riskberäkningar
- Uppföljningar
- Uppreppningsrisker



Dirk brings his family tree to class.



CSD i samverkan

CSD i samverkan drivs av Nationellt system för kunskapsstyrning hälso- och sjukvård genom Nationellt programområde sällsynta sjukdomar och i samarbete med de sjukvårdsregionala Centrum för sällsynta diagnoser.



CSD i Sverige

Sjukvårdsregionala Centrum för sällsynta diagnoser finns vid universitetssjukhusen. Vid centrumen finns expertteam för olika diagnoser och diagnosgrupper.



Expertteam

Centrum för sällsynta diagnoser vid universitetssjukhusen samverkar med expertteam och expertresurser.



Sällsynta hälsotillstånd

Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd innehåller information om fler än 300 sällsynta sjukdomar och tillstånd.



Kunskapsdatabaser

Det finns flera kunskaps- och informationsdatabaser samt portaler med information som rör området sällsynta diagnoser.



Orphanet

En europeisk databas som bland annat innehåller en förteckning över 8 700 sällsynta diagnoser och ett uppslagsverk med cirka 2 800 diagnoser.



Stöd till anhöriga

Utöver det stöd som hälso- och sjukvården och



Riksförbund

Det finns flera intresseorganisationer som vänder



Om oss

Webbplatsen CSD i samverkan fungerar som ett

På hemsidan för CSD i samverkan finns en sammanställning av relevanta och användbara resurser

Information och länkar till:

- Expertteam inom de olika universitetssjukhusen
- Kunskapsdatabaser såsom GeneReviews, Orphanet, PubMed och OMIM
- Riksförbund och intresseorganisationer
- Stöd för anhöriga, bland annat Anhörigas Riksförbund, Our Normal och Ågrenska



TACK