

LITTERATUR

- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415-21.
- Guedj M, Marisa L, de Reynies A et al. A refined molecular taxonomy of breast cancer. *Oncogene* 2012;31:1196-206.
- Greuber EK, Smith-Pearson P, Wang J et al. Role of ABL family kinases in cancer: from leukaemia to solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2013;13:559-71.
- Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 2005;23:276-92.
- Dienstmann R, Rodon J, Barretina J et al. Genomic medicine frontier in human solid tumors: prospects and challenges. *J Clin Oncol* 2013;31:1874-84.
- McDermott U, Downing JR, Stratton MR. Genomics and the continuum of cancer care. *Engl J Med* 2011;364:340-50.
- Meric-Bernstam F, Farhangfar C, Mendelsohn J et al. Building a personalized medicine infrastructure at a major cancer center. *J Clin Oncol* 2013;31:1849-57.
- Garraway LA. Genomics-driven oncology: framework for an emerging paradigm. *J Clin Oncol* 2013;31:1806-14.
- Carden CP, Sarker D, Postel-Vinay S et al. Can molecular biomarker-based patient selection in phase I trials accelerate anticancer drug development? *Drug Discov Today* 2010;15:88-97.
- Hollebecque A, Massard C, De Baere P et al. Molecular screening for cancer treatment optimization: a prospective molecular triage trial – interim results. *ASCO, J Clin Oncol* 2013;21:2512.
- Hollebecque A, Postel-Vinay S, Verweij J et al. Modifying phase I methodology to facilitate enrolment of molecularly selected patients. *Eur J Cancer* 2013;49:1515-20.
- Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res* 2012;18:6373-83.
- Kang Y, Pantel K. Tumor cell dissemination: emerging biological insights from animal models and cancer patients. *Cancer Cell* 2013;23:573-81.
- Det Etske Råd. Genom-undersøgelser – etiske dilemmaer i diagnostik, i forskning og direkte til forbrugeren. 2012. www.etskraad.dk (29. sep 2014).

Genomet og diabetes

Kristine Højgaard Allin, Torben Hansen & Oluf Borbye Pedersen

STATUSARTIKEL

Novo Nordisk Fondens Metabolismecenter, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2014;176:V06140337

Diabetes mellitus er en ætiologisk heterogen sygdom, der er kendetegnet ved kronisk hyperglykæmi, der opstår som følge af nedsat sekretion af insulin fra betacellerne i pancreas og/eller nedsat insulinfølsomhed i lever-, muskel- og fedtvæv [1]. I denne artikel giver vi en status over den nuværende viden om betydningen af genomisk variation i ætiologien til monogen diabetes og type 2-diabetes. Genetisk set repræsenterer disse to undergrupper af diabetes to ekstremer. For monogen diabetes skyldes hver subtype én mutation i ét gen, og kortlægningen af en række kausale mutationer har hurtigt vundet indflydelse på klinisk praksis, hvor implementeringen af molekylærgenetisk diagnostik har medført forbedret diagnostik og behandling af patienterne. I modsætning hertil er type 2-diabetes en multifaktoriel sygdom, hvor en række genvarianter sammen med ikkegenetiske faktorer bidrager til udvikling af sygdommen. Selvom man i dag har identificeret 90 genetiske loci, der er associeret med type 2-diabetes, forstås vi stadig langt fra den tilsyneladende komplicerede genetiske arkitektur bag den polygene type 2-diabetes, og vores nuværende genetiske viden bidrager endnu hverken til forbedret diagnostik, forebyggelse eller behandling.

MONOGEN DIABETES

Monogen diabetes, der bl.a. omfatter *maturity onset diabetes of the young* (MODY), mitokondriel diabetes og neonatal diabetes, udgør kun 1-2% af al diabetes, men den molekylærgenetiske udforskning af disse

diabetesformer har åbnet for molekylæropatologisk forståelse af sygdommene, vurdering af prognose, rådgivning af familier og ikke mindst individualiseret behandling.

Maturity onset diabetes of the young

MODY er en arvelig form for diabetes, der klinisk er karakteriseret ved tidlig debut af ikkeinsulinkrævende diabetes (før 25-årsalderen hos mindst ét familiemedlem), en fænotype, der mest ligner type 2-diabetes og forekomst af diabetes i to eller flere konsekutive generationer i familien. MODY kan inddeles i en række undertyper, der hver skyldes én mutation i ét gen, som nedarves autosomt dominant og fører til betacelledysfunktion. De hyppigste former for MODY skyldes mutation i generne *HNF1A* og *GCK*, som udgør 60-80% af al MODY [2]. *HNF1A* koder for en transkriptionsfaktor, der regulerer ekspressionen af adskillige gener, der har indflydelse på glukosemetabolisme og betacellefunktion [2-4]. *HNF1A*-diabetes fejldiagnosticeres nemt som type 1-diabetes, og mange patienter behandles med insulin. Patienter med *HNF1A*-diabetes er imidlertid meget følsomme over for sulfonylurinstoffer, og de fleste kan med fordel skifte fra insulinbehandling til behandling med sulfonylurinstoftabletter [2-4]. I modsætning til *HNF1A*-diabetes er *GCK*-diabetes en mild form, der er karakteriseret ved let fastehyperglykæmi, og der ses sjældent diabetiske senkomplikationer [2-5]. *GCK* koder for enzymet glukokinase, der fosforylerer glukose til glukose-6-fosfat og fungerer som en slags glukose-

sensor i betacellerne. Patienter med *GCK*-diabetes har således en forstyrret glukosefølsomhed, men en bevareret evne til at secernere insulin – dette finder blot sted ved højere niveauer af plasmaglukose. Patienter med *GCK*-diabetes kan oftest helt undvære medikamentel behandling [2-4]. De øvrige undertyper af *MODY* skyldes mutationer i mindst 11 andre gener, hvoraf de hyppigste er *HNF4A* og *HNF1B*, mens omkring 11% af *MODY*-populationen endnu ikke er genetisk kortlagt [2].

Mitokondriel diabetes

En række mutationer i det mitokondrielle genom er associeret med diabetes og neurosensorisk høretab, såkaldt *maternally inherited diabetes and deafness*. Den hyppigste form skyldes en mitokondriel punktmutation, m.3243A>G, der nedarves maternelt. Patofysiologisk skyldes mitokondriel diabetes sandsynligvis nedsat adenosintrifosfatsyntese i betacellerne [6].

Neonatal diabetes

Neonatal diabetes defineres som diabetes, der debuterer før seksmånedersalderen, og inddeles traditionelt i transient neonatal diabetes, permanent neonatal diabetes og syndromer, hvori diabetes indgår [2, 7]. Ofte skyldes neonatal diabetes anormaliteter af kromosom 6q24 eller mutationer i *KCNJ11* og *ABCC8* [2, 4, 7]. *KCNJ11* og *ABCC8* koder hver for en *subunit* af den adenosintrifosfatfølsomme kaliumkanal, der findes i betacellernes plasmamembran, og som medierer den glukosestimulerede insulinsekretion. Da sulfonylurinstoffer virker ved at binde sig til netop denne kanal, har det vist sig muligt at behandle børn, der har disse mutationer, med sulfonylurinstoffer i stedet for livslang insulinterapi [2, 4, 7]. Alle patienter, der er blevet diagnosticeret med diabetes i deres første seks levemåned, bør derfor testes genetisk, uanset deres nuværende alder.

TYPE 2-DIABETES

Mens monogen diabetes skyldes én mutation i ét gen, skyldes den arvelige disposition til type 2-diabetes mange varianter i mange forskellige gener (Figur 1). I familiestudier har man anslået, at heritabiliteten af type 2-diabetes er ca. 50% [8]. I baggrundsbefolkningen er risikoen for at få type 2-diabetes ca. 10%, men denne risiko stiger til 40%, hvis en af forældrene har type 2-diabetes, og til 80%, hvis begge forældre har type 2-diabetes.

Før 2007 kendte man kun til tre genetiske loci, der disponerede til type 2-diabetes. Den primære metode til at identificere genetiske varianter var på daværende tidspunkt kandidatgenanalyse, hvor man



FAKTABOKS

Monogen diabetes omfatter *maturity onset diabetes of the young*, mitokondriel diabetes og neonatal diabetes.

Monogen diabetes udgør kun 1-2% af al diabetes, og hver subtype skyldes én mutation i ét gen.

Monogen diabetes er et af de første eksempler på farmakogenetik, dvs. at molekylærgenetisk diagnostik bestemmer valg af behandling.

Type 2-diabetes er en multifaktoriel og polygen sygdom, hvor multiple genvarianter bidrager til udvikling af sygdommen i samspil med ikkegenetiske faktorer.

Man har i dag (2014) identificeret 90 loci for type 2-diabetes, men disse forklarer tilsammen kun ca. 10% af den genetiske disposition til type 2-diabetes.

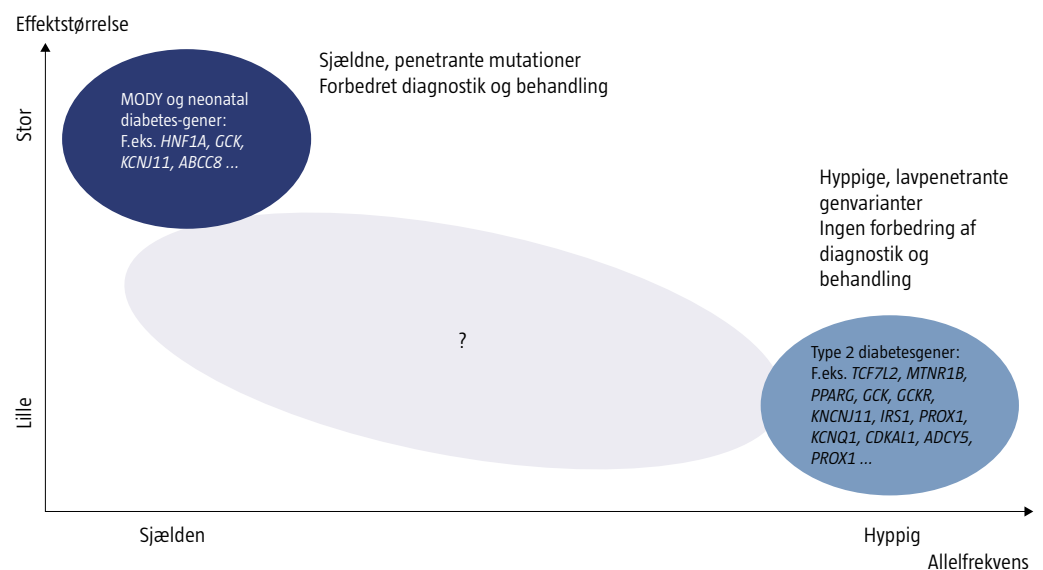
Fokus rettes i dag især mod lavfrekvente og sjældne genvarianters betydning for udvikling af type 2-diabetes.

udvalgte potentielt vigtige gener ud fra deres formodede biologiske involvering i type 2-diabetes og sammenlignede forekomsten af varianter i disse gener hos en gruppe patienter med type 2-diabetes og en gruppe raske personer [9]. Koblingsanalyse, som ellers primært anvendes inden for monogene sygdomme med mendelsk arvegang, blev også appliceret på type 2-diabetes, og i 2006 fandt man ved positionel koblingsanalyse i den islandske befolkning genet *TCF7L2* [10]. Risikovarianten i *TCF7L2* er med en risikoforøgelse på 46% pr. kopi fortsat den mest indflydelsesrige type 2-diabetesvariant hos store populationer som europæere, asiater og afrikanere [11]. Siden 2007 har kortlægningen af genetiske risikovarianter for type 2-diabetes taget et tigerspring, og indtil nu har man identificeret 90 genetiske loci, der er associeret med type 2-diabetes [12]. Denne udvikling kan tilskrives helgenomsassociationsstudier (*genome-wide association studies* (GWAS)), hvor i hundredtusindvis af genvarianter undersøges hypotesefrit hos patienter med type 2-diabetes samt hos raske personer, og forekomsten af genvarianterne i de to grupper sammenlignes. Mange af de identificerede varianter – særligt de varianter, der blev opdaget i de første GWAS – er associeret med nedsat insulinsekretion [13], men interessant nok identificeres der i nyere GWAS også en del varianter med primær effekt på insulinfølsomhed [14-16]. En del af de identificerede varianter funktion er imidlertid fortsat ukendt, og kortlægningen heraf vil forhåbentlig bidrage til at øge forståelsen af patofysiologien bag type 2-diabetes. Det skal også nævnes, at hyppige risikovarianter for type 2-diabetes er blevet fundet i en række gener, som er muteret i monogene former for diabetes (f.eks. *GCK* og *HNF1A*) [17, 18].

På trods af, at der i dag er identificeret 90 hyppige genetiske varianter (sjælden allelfrekvens > 5%) for type 2-diabetes, forklarer disse tilsammen kun ca.

FIGUR 1

Monogen diabetes skyldes sjældne genvarianter med store effektstørrelser (■), mens de genetiske varianter, som vi hidtil har identificeret for type 2-diabetes, er hyppige genvarianter med små effektstørrelser (■). I dag fokuserer man i mange studier på at identificere lavfrekvente og sjældne varianter med formodet moderat effektstørrelse (■), men succesen har endnu ikke været så stor.



MODY = maturity onset diabetes of the young.

FIGUR 2

Den genetiske baggrund for type 2-diabetes. På trods af, at man i dag har identificeret 90 genetiske varianter for type 2-diabetes, forklarer disse tilsammen kun ca. 10% af den genetiske disposition til type 2-diabetes. 90% af den genetiske disposition er således uafklaret, men skal muligvis findes i de foreslåede genetiske ændringer.



- 10% af den genetiske disposition til type 2-diabetes er kendt
- 90% af den genetiske disposition til type 2-diabetes er uafklaret, men skal muligvis findes i de foreslåede genetiske ændringer

10% af den genetiske disposition til type 2-diabetes [19], og denne »manglende heritabilitet« har ansporet forskere til at opstille og teste forskellige hypoteser (Figur 2). En hypotese er, at dispositionen til type 2-diabetes kan tilskrives den samlede effekt af tusinder af hyppige varianter med små effektstørrelser. Resultaterne af GWAS ser ud til at støtte denne hypo-

tese, idet forøgelse af studiestørrelsen angiveligt medfører endeløse fund af genvarianter med små effektstørrelser [19]. Dette afspejler sandsynligvis, at de hidtil identificerede loci blot repræsenterer de højeste effektstørrelser i en fordeling [12]. Ifølge en anden hypotese skyldes den »manglende heritabilitet« tilstedeværelsen af en række lavfrekvente (sjælden allelfrekvens 0,5-5%) og sjældne (sjælden allelfrekvens < 0,5%) genvarianter med større effektstørrelser (Figur 2). Disse varianter søges i øjeblikket identificeret ved genotypning med fokus på lavfrekvente og sjældne varianter samt ved næstgenerationssekventering af enten hele genomet eller eksomet (dvs. den kodende del af genomet). Resultaterne af foreløbige studier tyder dog på, at disse varianter måske ikke har så stor effektstørrelse, som vi havde forventet, og i et nyligt eksomsekventeringsstudie med 2.000 danske personer fandt vi ingen gener, der husede sjældne varianter, der var associerede med type 2-diabetes [20]. Store internationale forskningskonsortier arbejder i skrivende stund på at identificere lavfrekvente og sjældne varianter med betydning for type 2-diabetes, og forhåbentlig vil anseelige studiestørrelser sammen med avanceret statistik, hvor den kumulative byrde af multiple varianter undersøges, bidrage til at belyse lavfrekvente og sjældne genvarianter rolle i type 2-diabetes (Figur 1). Meget sjældne varianter, der er specifikke for det enkelte individ eller den enkelte familie – såkaldte private varianter – spiller muligvis også en rolle for den genetiske disposition til type 2-diabetes, men endnu er deres eksistens og rolle ukendt. Strukturelle variationer i genomet (så-

som insertioner, deletioner og repetitive sekvenser) spiller sandsynligvis også en rolle, hvilket helgenom-sekventering og eksomsekventering vil bidrage til at afklare. Såkaldte epigenetiske variationer, hvor gen-ekspressionen ændres, men hvor der ikke ses ændringer i basesekvensen i DNA'et, kan også spille en vigtig rolle [21] (Figur 2).

En del af den »manglende heritabilitet« skal formentlig også søges i det komplicerede samspil mellem vores gener og mellem vores gener og miljøet, herunder også samspillet mellem det humane genom og det mikrobielle genom. Selvom de fleste GWAS af type 2-diabetes begrænser sig til personer af europæisk oprindelse, er der i de seneste år publiceret en række GWAS af andre etniske grupper, og her genfindes mange af de varianter, der er fundet hos europæere [22]. Det er imidlertid sandsynligt, at studier af små, isolerede populationer vil bidrage med identificering af nye varianter og dermed ny biologisk viden. Vi fandt f.eks. i et nyligt publiceret studie med grønlandere, at en variant i genet *TBC1D4*, som har en allelfrekvens på 24% hos inuitter, men 0% hos europæere, forklarer mindst 10% af al type 2-diabetes i Grønland [23].

Det overordnede formål med at forstå den genetiske disposition til type 2-diabetes er at øge den patogenetiske og patofysiologiske indsigt, forbedre diagnostikken og fremme en stratificeret og dermed mere effektiv forebyggelse og behandling af type 2-diabetes, men hertil er vi endnu ikke nået. Kortlægningen af genvarianternes biologiske funktion ved type 2-diabetes vanskeliggøres i høj grad af, at mange af de identificerede varianter er lokaliseret uden for de kodende dele af generne, og af at det sjældent er den identificerede variant, der er den kausale.

KONKLUSION

Genetisk viden har uden tvivl forbedret diagnostikken og behandlingen af monogen diabetes, og forhåbentlig vil molekylærgenetisk diagnostik finde mere udbredt anvendelse i fremtiden. I dag er molekylærgenetisk diagnostik for arbejdskrævende og for dyr til, at alle patienter med diabetes kan tilbydes rutinemæssig screening for MODY. Den teknologiske udvikling går imidlertid hurtigt, og i øjeblikket testes anvendeligheden af målrettet sekventering, hvor man hurtigt og relativt billigt kan få information om mutationer i en række MODY-gener [24]. Vi må vi derfor håbe, at det i fremtiden bliver muligt at tilbyde molekylærgenetisk diagnostik til alle patienter, der har fået diagnosticeret diabetes i ungdomsårene. Vil vi mon en dag opleve det samme gennembrud for type 2-diabetes? Måske – men genetikken bag den polygene type 2-diabetes er langt mere kompleks end for

monogen diabetes, og det er sandsynligt, at hver patient over hele genomet har en unik »barkode« af prædisponerende og beskyttende varianter, som på kompleks vis spiller sammen med såvel hinanden som med vores livsstil og miljøet i bred forstand.

KORRESPONDANCE: Kristine Højgaard Allin, Novo Nordisk Fondens Metabolismecenter, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Universitetsparken 1, 2100 København Ø. E-mail: Kristine.Allin@sund.ku.dk

ANTAGET: 20. august 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Tuomi T, Santoro N, Caprio S et al. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet* 2014;383:1084-94.
2. McCarthy MI, Hattersley AT. Learning from molecular genetics: novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:2889-98.
3. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem* 2013;50:403-15.
4. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:200-13.
5. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 2014;311:279-86.
6. Murphy R, Turnbull DM, Walker M et al. Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. *Diabet Med* 2008;25:383-99.
7. Greeley SA, Naylor RN, Philipson LH et al. Neonatal diabetes: an expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep* 2011;11:519-32.
8. Almgren P, Lehtovirta M, Isomaa B et al. Heritability and familiarity of type 2 diabetes and related quantitative traits in the Botnia Study. *Diabetologia* 2011;54:2811-9.
9. Hattersley AT, McCarthy MI. What makes a good genetic association study? *Lancet* 2005;366:1315-23.
10. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006;38:320-3.
11. Cauchi S, El AY, Choquet H et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med (Berl)* 2007;85:777-82.
12. Grarup N, Sandholt CH, Hansen T et al. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia* 2014;57:1528-41.
13. Grarup N, Sparso T, Hansen T. Physiologic characterization of type 2 diabetes-related loci. *Curr Diab Rep* 2010;10:485-97.
14. Manning AK, Hivert MF, Scott RA et al. A genome-wide approach accounting for body mass index identifies genetic variants influencing fasting glycemic traits and insulin resistance. *Nat Genet* 2012;44:659-69.
15. Rung J, Cauchi S, Albrechtsen A et al. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 2009;41:1110-5.
16. Scott RA, Lagou V, Welch RP et al. Large-scale association analyses identify new loci influencing glycemic traits and provide insight into the underlying biological pathways. *Nat Genet* 2012;44:991-1005.
17. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010;42:105-16.
18. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet* 2010;42:579-89.
19. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2012;44:981-90.
20. Lohmueller KE, Sparso T, Li Q et al. Whole-exome sequencing of 2,000 Danish individuals and the role of rare coding variants in type 2 diabetes. *Am J Hum Genet* 2013;93:1072-86.
21. Keating ST, El-Osta A. Epigenetic changes in diabetes. *Clin Genet* 2013;84:1-10.
22. Haiman CA, Fesinmeyer MD, Spencer KL et al. Consistent directions of effect for established type 2 diabetes risk variants across populations: the population architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) Consortium. *Diabetes* 2012;61:1642-7.
23. Moltke I, Grarup N, Jørgensen ME et al. A common Greenlandic TBC1D4 variant confers muscle insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2014;512:190-3.
24. Gao R, Liu Y, Gjesing AP et al. Evaluation of a target region capture sequencing platform using monogenic diabetes as a study-model. *BMC Genet* 2014;15:13.