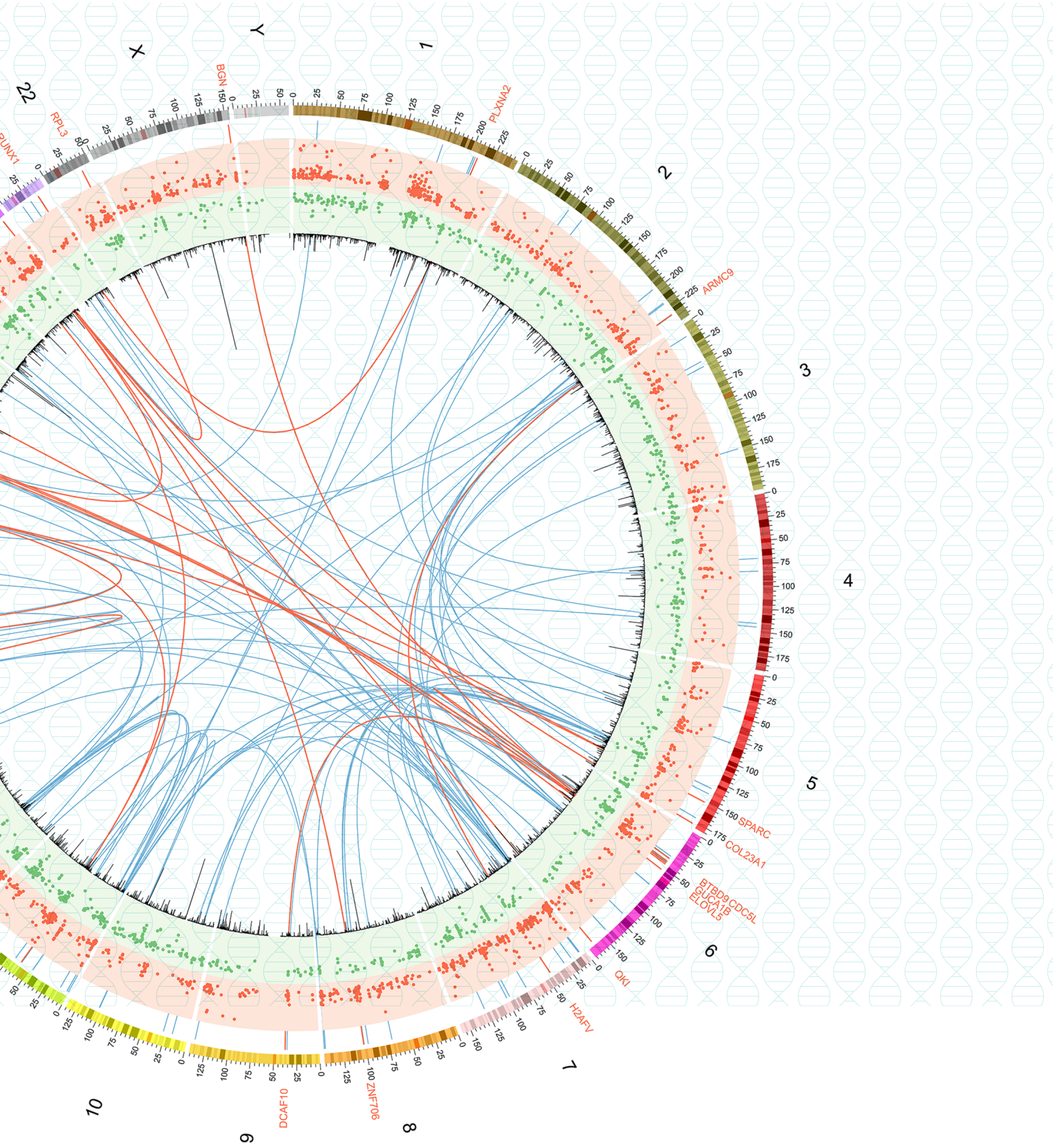
PROSJEKTRAPPORT FRA NORSK KREFTGENOMIKKONSORTIUM

Genomsekvensering for bedre persontilpasning av kreftbehandling

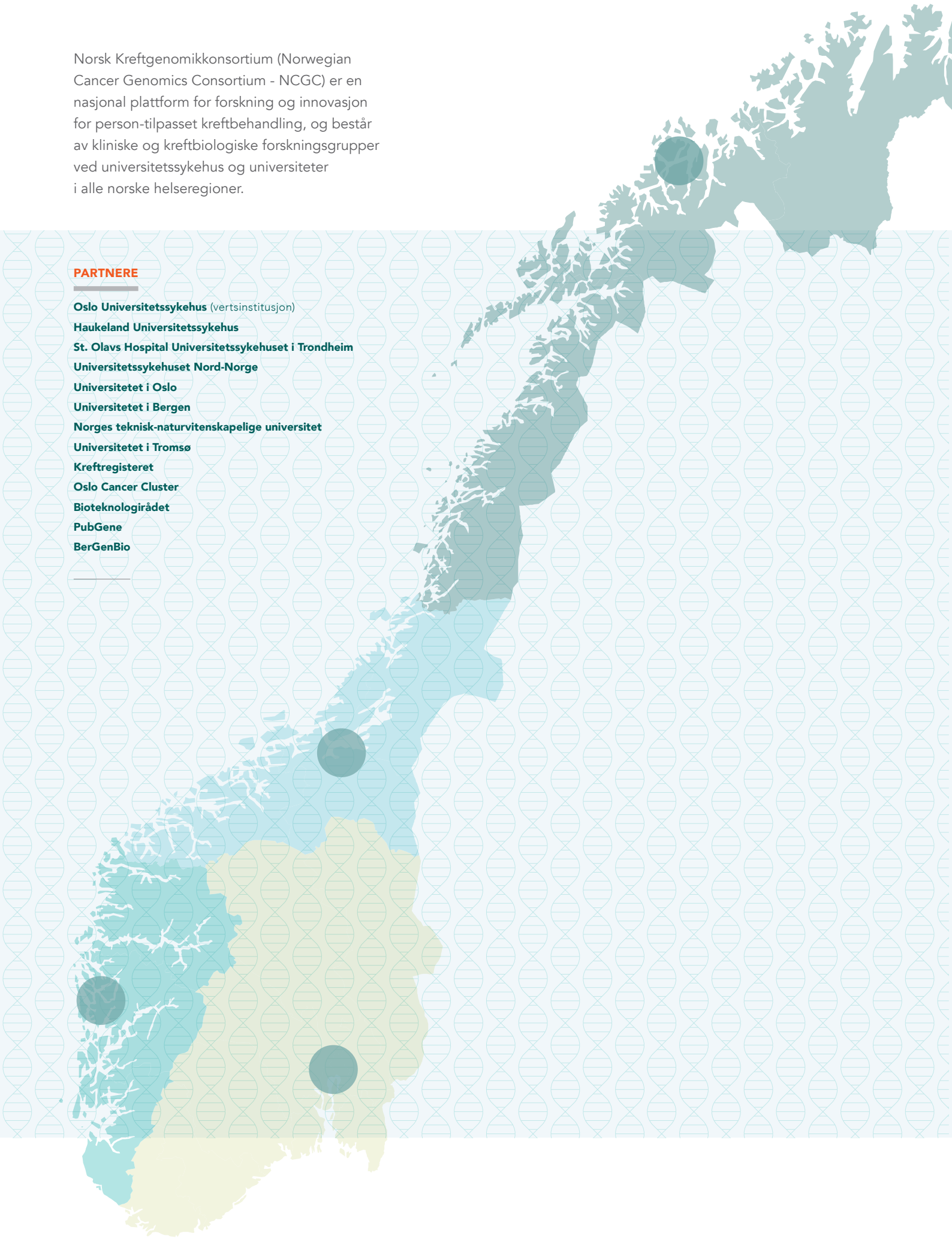
kreftgenomikk.no



Norsk Kreftgenomikkonsortium (Norwegian Cancer Genomics Consortium - NCGC) er en nasjonal plattform for forskning og innovasjon for person-tilpasset kreftbehandling, og består av kliniske og kreftbiologiske forskningsgrupper ved universitetssykehus og universiteter i alle norske helseregioner.

PARTNERE

Oslo Universitetssykehus (vertsinstitusjon)
Haukeland Universitetssykehus
St. Olavs Hospital Universitetssykehuset i Trondheim
Universitetssykehuset Nord-Norge
Universitetet i Oslo
Universitetet i Bergen
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Universitetet i Tromsø
Kreftregisteret
Oslo Cancer Cluster
Bioteknologirådet
PubGene
BerGenBio



PROSJEKTRAPPORT FRA NORSK KREFTGENOMIKKONSORTIUM

Genomsekvensering for bedre persontilpasning av kreftbehandling

SLUTTRAPPORT FOR PROSJEKTENE
«Personalized Cancer Medicine»
(nr 218241)

«A national research and innovation platform for personalized cancer medicine»
(nr 221580)

Oppdatert versjon finnes på
rapport.kreftgenomikk.no

Finansiert av
Norges Forskningsråd
2012 – 2018

kreftgenomikk.no

Forskningsrådet

Innholdsfortegnelse

SAMMENDRAG 7

INNLEDNING 8
- Hva er genomet? 9
- Kreftcellene har feil i signalmekanismene 10
- Hva er kreftgenomikk? 11
- Arvestoffets betydning i kreftutviklingen 12
- Arvelig predisposisjon 13
- Persontilpasset medisin 14
- Persontilpasning til arvelige egenskaper 15
- Nasjonal satsing på kreftgenomikk 15
- Norsk kreftgenomikkonsortium 15
- Nestegenerasjonsekvensering (NGS) 16
- Hvordan kan eksomsekvensering bidra til å forstå kreft? 17
- Hvordan sikre best mulig resultat? 19
- Etiske vurderinger og personvern 20
- Helsevesenet har store utfordringer med persontilpasset kreftbehandling 20
- Hvorfor er det viktig med et nasjonalt samarbeid? 21

ANBEFALINGER 22

VEIEN VIDERE FOR NCGC 23

PROSJEKTETS STYRE, LEDELSE OG STRUKTUR 24
- Styret 24
- Prosjektledelse 32
- Prosjektets struktur og arbeidspakker 32

FORSKNINGSGRUPPENE 34
- Leukemi 35
- Lymfom og lymfombiologi 36
- Tarmkreft, prostatakreft og ovariekreft 38
- Myelomatose 39
- Brystkreft og melanom 40
- Farmakologisk forskningsgruppe 41
- Mesenkymal kreftbiologi 42
- NCGC teknologiplattform for sekvensering 44
- Kreftbioinformatikk og systembiologi 46
- Kreftregisteret 48
- ELSA 49
- Økonomisk evaluering av helsetiltak 50
- Bioteknologirådet 51
- Oslo Cancer Cluster 52

FORSKNINGSPROSJEKTER 54
Malingt melanom 55
Brystkreft 57
Tarmkreft 58
Lymfom 60
Leukemi 62
Myelomatose 65
Prostatakreft 66
Ovariekreft 68
Sarkom 69
Mekanismestudier 71
CircSarc – Påvisning av kreftmutasjoner ved bruk av blodprøver 73
Bioinformatikk 75
1000genomes.no – Oversikt over norske genvarianter 80
Etikk 81
Helseøkonomi 81
Samfunnsdialog 82
Juridiske aspekter 85
Innovasjon 85
BerGenBio 86
OncoImmunity 87
PubGene 87

VITENSKAPELIGE PUBLIKASJONER 89

SAMFUNNSDIALOG OG FORMIDLING 96

VEDLEGG (SÆRTRYKK FRA MEDIEOPPSLAG) 99

Rune Otto Solhaug er klar for opptrening på Radiumhospitalet etter at den første svulsten som inngikk i NCGCs sarkomprosjekt og en del av lårmuskulaturen er operert vekk. Se hele artikkelen fra A-Magasinet på side 106

FOTO: TOM A. KOLSTAD

Sammendrag

Nye metoder for effektiv avlesning av arvestoffet og økende innsikt i de biologiske mekanismene som er involvert i kreftutvikling har muliggjort en detaljert analyse av alle mutasjoner i kreftsvulster, utvikling av en molekylær klassifisering, og bedre tilpasning av kreftbehandlingen til både pasientens og svulstens egenskaper. I tillegg har et stadig økende tilbud av målrettede, biologisk betingede medisiner som kan ramme svulster drevet av spesifikke muterte mekanismer skapt store forventninger til bedre kreftbehandling både blant fagfolk, pasienter og allmenheten. Helsevesenets manglende kompetanse, utrustning og strategi for å møte denne medisinske revolusjonen forårsaket av ny, målrettet behandling gir stor grunn til bekymring.

Selv om potensialet er stort og det er gode eksempler på at slik tilpasset behandling virker, er fortsatt mye mer forskning nødvendig for å forstå hvilke faktorer som må være til stede for at effekten skal bli optimal og for å identifisere hvilke pasienter som vil ha nytte av de forskjellige behandlingene.

Norsk kreftgenomikkonsortium (NCGC) ble etablert for å møte denne utfordringen ved gjennom forskningsprosjekter å prøve ut disse metodene på ulike typer kreft, som en forberedelse til å ta dem i bruk i klinikken. Kreftgenomikkfeltet var, og er fortsatt, svakt utviklet i helsevesenet, og det er derfor viktig med nasjonal samhandling, felles prosedyrer og tolkninger, og felles infrastruktur slik at denne typen analyser kan gjøres i alle helseregioner. Vi ønsker at arbeidet NCGC har gjennomført skal legge til rette for et likeverdig klinisk tilbud i hele landet. Gjennom etableringen av kompetanse innen de mange komponenter som er nødvendig for at genominformasjon skal kunne brukes i kreftbehandlingen, var en intensjon også å legge til rette for innovasjon i HelseNorge, selv om NCGC i utgangspunktet var et forskningsprosjekt. Vi mener det er avgjørende at forskning og klinikk integreres bedre slik at genomikkmetodene kan komme til nytte og samtidig revideres kontinuerlig i tråd med oppdatert behov i klinikken og kunnskap fra forskningsfeltet.

Forskningsprosjektene våre har fokusert på mutasjonsprofilering, det vil si påvisning av alle gener som er muterte eller skadet, i svulstene til pasienter med en av ni ulike kreftformer: brystkreft, ondartet føflekkreft, tarmkreft, prostatakreft, eggstokkreft, blodkreft, lymfekreft, benmargskreft og sarkom. I tillegg har vi prosjekter innen sekvenseringsteknologi, bioinformatikk, helseøkonomi, etikk, og jus, og vi har engasjert oss i samfunnsdialog rettet mot fagfolk, politikere, allmenheten, pasienter og næringsliv.

De første prosjektene er allerede ferdigstilt og resultatene publisert, men flere prosjekter er avhengige av tilleggsanalyser som ennå pågår, og mange prosjekter ble forsinket av uforskyldte tekniske problemer som gjør at data først ble tilgjengelige og analysene kunne begynne høsten 2018. Prosjektet har produsert til sammen om lag 500 terabyte med data som det vil ta lang tid å bearbeide.

Selve nettverket vårt vil fortsette, og forhåpentligvis få midler til videre prosjekter, men de to store prosjektene med bevilgninger på til sammen 75 millioner kroner fra Forskningsrådet er nå avsluttet. Dette er derfor en passende anledning til å skrive en rapport. Rapporten vil bli revidert jevnlig og siste versjon kan hentes på rapport.kreftgenomikk.no som nedlastbar PDF-fil.

1. desember 2018.

Ola Myklebost
Prosjektleder

Innledning

Onkolog Harald Holte diskuterer behandlingsmuligheter med en pasient med lymfom.

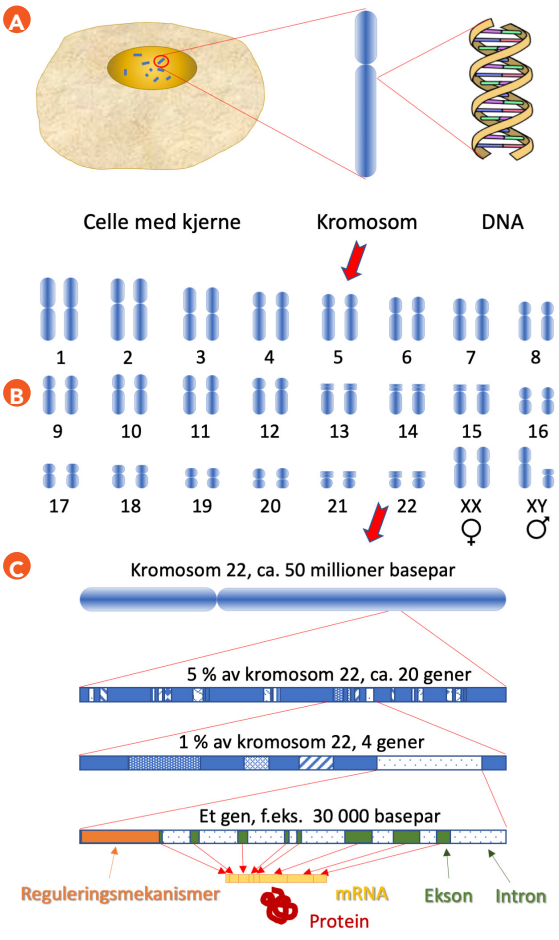
Kreft berører oss alle, og med en stadig økende andel eldre i befolkningen vil mange rammes i årene fremover. Selv om stadig flere blir friske av kreft, skaper sykdom og behandling store påkjenninger både for pasienter og helsevesen, og vi er ennå langt fra å kunne kurere alle. Dette er komplekse og svært ulike sykdommer, og den mest fremtredende årsaken til kreftutvikling synes å være skader, såkalte mutasjoner, i arvestoffet. Mutasjoner oppstår gjennom hele livet, både som følge av kroppens egne prosesser og av miljøfaktorer som kjemikalier, stråling eller røyking. Som oftest blir skadene reparert, eller muterte celler blir fjernet av kroppens egne mekanismer. Hver mutasjon kan ødelegge ett av de mange genene som skal danne proteiner som beskytter mot kreft, eller mutasjonene kan aktivere prosesser som stimulerer til kreftutvikling. I kreftcellene er ofte mekanismene som skal holde genene og deres regulering i orden skadet på en slik måte at de får tilfeldige nye egenskaper, og dette gjør svulstenes respons på behandlingen uforutsigbar. Det ser ut til at mange av de nye medisinene som har blitt tatt i bruk innen kreftfeltet de siste årene holder sykdommen i sjakk, men at de ikke kan kurere pasientene. Slik vil vi få stadig flere mennesker som lever med varig (kronisk) kreftsykdom inntil enda mer effektiv behandling blir utviklet.

HVA ER GENOMET?

Genomet er alt arvestoffet som i hovedsak finnes i kjernen på alle kroppens celler. Arvestoffet i kjønnscellene går videre til neste generasjon, mens det i andre kroppsceller styrer hvordan kroppen bygges opp, vedlikeholdes og virker. Arvestoffet, DNA, er bygget opp av kombinasjoner av fire baser – byggesteiner – som heter A, T, C, og G, i en helt bestemt rekkefølge, «sekvens». Til sammen har vi to kopier av ca. 3 milliarder baser fordelt på 46 kromosomer (se figur 1 for arvestoffets oppbygning).

Det er store forskjeller på arvestoffet mellom individer. Rundt regnet 1 ‰ av basene som vårt DNA er bygget opp av, det vil si cirka 3 millioner baser, varierer fra person til person. I tillegg kan vi ha ulike antall av enkelte gener, noen kan mangle genet fullstendig, og andre kan ha flere kopier av samme gen, og slike strukturelle forskjeller kan påvirke hvordan ellers like gener virker. Alle disse forskjellene er grunnen til at vi ser forskjellige ut, har ulike egenskaper og lyter, er mer mottagelige for ulike sykdommer, og responderer i ulik grad på medisiner. Eneggede tvillinger er svært like, men vi har alle noen nye mutasjoner som gir nye forskjeller, noen kan finnes i alle celler i kroppen og kan bli arvet videre, mens andre kan oppstå bare i celler som gir opphav til en begrenset del av kroppen, såkalt mosaikkisme. Mutasjoner som finnes i kjønnscellene og er arvelige kalles kimbanemutasjoner, mens de som bare er i kroppsceller og ikke kan arves kalles somatiske mutasjoner. Mutasjoner kan en sjelden gang være positive, som betyr at de gir en endret egenskap som i visse situasjoner er gunstig for individet, men vil ofte være nøytral, det vil si at mutasjonen ikke har vesentlig betydning for cellenes eller kroppens funksjon. Genmutasjonen kan ofte også være negativ, i betydning av at den svekker eller ødelegger det proteinet genet koder for. Det er denne kontinuerlige endringen og variasjonen mellom individene som evolusjonen virker på, men for å anrike positiv eller redusere negativ variasjon gjennom evolusjon trengs mange generasjoner.

I kroppen vår skapes det imidlertid mange mutasjoner hele tiden, og selv om de fleste blir reparert kan man finne mange mutasjoner i kroppscellene. En sjelden gang kan disse gi opphav til kreftutvikling, og gjennom utviklingen av en kreftsvulst skjer det mange ytterligere mutasjoner fordi kreftcellene har ødelagte reguleringsmekanismer for cellekontroll, vekst, og DNA-reparasjon. Noen av mutasjonene er viktige for selve kreftutviklingen, andre påvirker responsen på behandling, mens de fleste som oftest er tilfeldige og enten nøytrale eller negative for kreftcellene. Mutasjonene kan bestå av utbytting av en enkelt base, kalt punktmutasjoner, eventuelt kan en rekke baser som ligger etter hverandre være forsvunnet eller kommet inn ekstra, og mindre eller større segmenter av arvestoffet kan være flyttet rundt og skjøtt sammen andre steder (figur 2), oppkopiert eller borte.



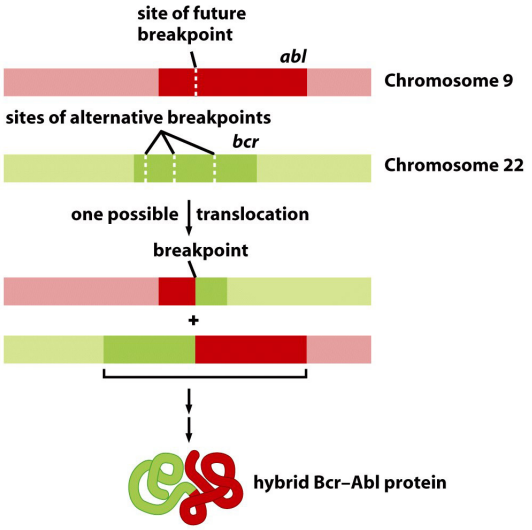
FIGUR 1: A Til venstre en celle med kjerne, der kromosomene og det meste av arvestoffet (DNA) befinner seg. I midten et kromosom, slik det kan sees under celledelingen. Til høyre en liten bit med den klassiske DNA-spiralen. B Alle kromosomene inklusive kjønnskromosomene x og y. C Øverst kromosom 22, det minste utenom y-kromosomet, som består av omtrent 50 millioner byggesteiner (basepar). Under er en liten bit med 20 gener forstørret. Hvert gen er gjerne stykket opp i flere biter. Når sekvensen kopieres over til mRNA (her i gult), for å lage proteinet genet koder for, blir disse bitene klippet ut og skjøtt sammen til oppskrifter som cellen lager proteiner etter.

KREFTCELLENE HAR FEIL I SIGNALMEKANISMENE

Kroppens billioner av celler fører en løpende dialog om hvordan hver og en av dem skal innrette seg, skal den ligge stille, sitte godt fast, eller bevege seg? Skal den utføre nye funksjoner, dele seg, modnes eller forbli stamcelle? Skal den lagre eller frigjøre energi til andre celler, skal den trekke seg sammen så en muskel strammer seg, eller produsere forbindelser som kroppen trenger?

Alt dette reguleres av en rekke svært kompliserte signaleringsmekanismer, og en rekke av disse er ofte skadet i kreftceller, slik at de ikke respekterer sin plass i cellesamfunnet og deler seg når de ikke skal, lar være å modne seg, ikke vil gjøre jobben de er tiltenkt og så videre. Svært mange signaler formidles gjennom *kinaser*, en gruppe enzymer (proteiner) som kan katalysere en biokjemisk prosess der en fosfatgruppe kobles til andre biomolekyler (figur 3). Disse fosfatgruppene er som små brytere, som skrur aktiviteten til proteiner på eller av i bestemte situasjoner, og ofte bare et begrenset sted i cellen. I mange tilfeller ser vi at slike kinaser er mutert i kreftcellene, gjerne slik at de blir ufølsomme for visse reguleringsmekanismer eller står i en kronisk «på-tilstand». Dette kan da for eksempel føre til at cellene deler seg uavhengig av kroppens behov, unngår immunforsvaret, ikke dør når de skulle med mer, det vil si at ulike kreftegenskaper aktiveres.

Det finnes mange andre kreftmekanismer, men flertallet av de nye målrettede medisinene er rettet mot kinaser. Dette skyldes hovedsakelig at disse var de første mekanismene som ble identifisert, slik at man etterhvert har god forståelse av hvordan de virker, men også at mekanismene er så viktige og funksjonen til proteinene er nært beslektet. En lang rekke medisiner som er utviklet kan blokkere disse enzymene i ulik grad. Et problem er at de fleste av medisinene retter seg mot et lite område på proteinene som er ganske likt i mange forskjellige kinaser, slik at de



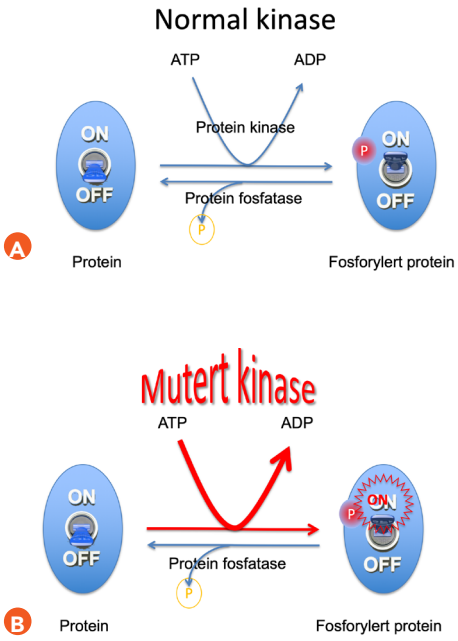
FIGUR 2: Translokasjoner, overføring av deler av et kromosom til et annet, er vanlig i kreftceller. Figuren viser hvordan translokasjon kan foregå mellom to kromosomer, her illustrert ved at kromosom nr 9 og nr 22 danner et hybridkromosom som i dette tilfellet danner et endret protein (hybrid Bcr-Abl, nederst). Det såkalte Philadelphia-kromosomet i leukemi var den første translokasjonen man forstod molekylært. Størstedelen av genet som koder for abl-kinasen på kromosom 9 ble skjøtt sammen med regulatoriske deler av BCR-genet på kromosom 22, og laget da et hybridprotein der abl-funksjonen var hyperaktivert. En medisin ble utviklet som hemmet denne kinasen, og hadde dramatisk god effekt på pasientene. Den er siden tatt i bruk mot andre kinaser som ligner på abl.

ikke er så målrettede som man skulle ønske, og siden disse proteinene er så viktige også i normale celler kan man få betydelige bivirkninger.

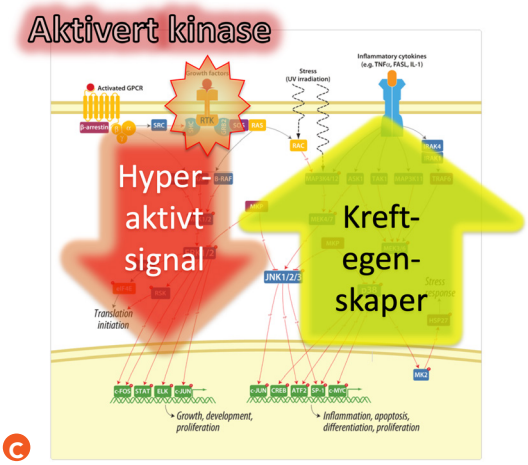
Flere av disse «kinase-hemmerne» har imidlertid forbløffende god effekt, og noen pasientgrupper har på denne måten fått dramatisk gode resultater. Fordi vi ofte ser de samme kinase-mutasjonene i flere krefttyper, er det naturlig å prøve medisiner som er utviklet mot disse mutasjonene, og prøvd ut i en bestemt kreftform, også på andre kreftformer. Da er jo bivirkningene (på pasientenes normale celler) kjente, og man kan ta en snarvei i utprøvingen, men dessverre kan effekten være svært annerledes i andre krefttyper.

Det finnes også en stor gruppe enzymer som kan fjerne fosfatgruppene, slik at bryterne er dynamiske, de går raskt av igjen. Disse fosfatasene er mindre utforsket, men også viktige i kreftsykdommene.

KINASER OVERFØRER FOSFATGRUPPER



KINASER REGULERER CELLENS AKTIVITET



FIGUR 3: Kinaser regulerer cellenes aktivitet. A De normale kinaseenzymene er nøye regulert og setter fosfatgrupper på andre molekyler for å regulere cellenes mange prosesser. Dette balanseres av fosfataseenzymer, som fjerner fosfatgruppene så prosessene kan reguleres nøye. B Muterte eller«aktiverte» kinaser er gjerne hyperaktive, og setter på fosfatgrupper når de ikke skal, slik at viktige prosesser ikke blir regulert riktig. C Aktiverte kinaser sender signaler til cellekjernen som skrur på gener som bidrar til kreftprosessene.

HVA ER KREFTGENOMIKK?

Genomikk er et sett med metoder for å analysere genomet, arvestoffet, og dets funksjoner på molekylært nivå, men i stor skala, i betydningen mange gener eller store deler av arvestoffet på en gang.

Kreftgenomikk er studiet av de endringene i genomet som er viktige for kreftutvikling, diagnostikk og behandling, og selv om hovedfokus oftest er mutasjoner i svulstene (somatiske eller «kroppslige» mutasjoner), regner vi også med studiet av arvelige (kimbane eller «germline») varianter som gir økt risiko for kreftutvikling. Også genenes aktivitet, om de er skrudd på eller av, opp eller ned, og arvestoffets kjemiske modifikasjon, såkalt epigenetikk studeres.

Særlig to store gjennombrudd har utløst den store aktiviteten vi nå ser innenfor genomikken. Først kom fullføringen av Det Humane Genomprosjektet, der man bestemte den detaljerte molekylære oppbyggingen («sekvensen» av byggesteinene, dvs. «koden») av arvestoffet vårt (genomet) og laget en database som inneholder sekvensen til hvert av de 23 kromosomene i mennesket, det vil si rekkefølgen av de til sammen 3 milliarder byggesteinene som utgjør arvestoffet. Deretter kom utviklingen av nye metoder for å kunne gjennomføre sekvensbestemmelse av arvestoffet, som gjør at det arbeidet som den gang tok mange år for tusenvis av forskere å gjennomføre og kostet milliarder av kroner, nå kan gjøres i løpet av dager for ti–tyve tusen kroner i en maskin på størrelse med et kjøleskap, som riktignok koster noen millioner kroner.

En svært viktig del av genomikken er bioinformatikk, bruken av store datamengder og datamaskiner for å studere biologi, gjerne på molekylært nivå, inkludert arvestoffet. Det sier seg selv at slike redskaper er nødvendige når rekkefølgen av milliarder av de fire byggesteinene A, C, G og T skal undersøkes i detalj. Det vi ofte kaller bioinformatikk er ikke et enkelt fag, men inneholder en rekke underspesialiteter

Vi har sett på om mønsteret av mutasjoner kan si noe om sykdommens egenskaper og om det kan gi grunnlag for bedre behandlingsmetoder, såkalt «persontilpasset» kreftbehandling.

som trengs både for å kunne studere arvestoffets mange aspekter, men også for å legge til rette for disse studiene.

I dette prosjektet har vi brukt genomikk for å analysere strukturen av alle kroppens cirka 22 000 gener i prøver fra svulstene til pasienter med ni ulike krefttyper og sammenlignet den med strukturen i normale celler fra hver enkelt pasient. Vi har så sett på om mønsteret av mutasjoner kan si noe om sykdommens egenskaper og om det kan gi grunnlag for bedre behandlingsmetoder, såkalt «persontilpasset» kreftbehandling.

ARVESTOFFETS BETYDNING I KREFTUTVIKLINGEN

Arvelig variasjon er en viktig faktor i de fleste sykdommer, men effektene er vanskelige å spore fordi man gjerne først må forstå hvilke mekanismer som fører til sykdommen for å vite hvor man skal lete etter variasjon. Man kan også gjøre storskalaanalyser av arvestoffet for å finne hvilke gener som varierer mellom individer og hvilke variasjoner av disse genene som er assosiert med sykdommen.

I forhold til de andre store folkesykdommene er kreft spesiell ved at den skyldes mutasjoner kun i noen av kroppens celler slik at deres arvestoff blir forskjellig fra de omliggende normale cellene. Samtidig vokser disse cellene til en svulst, slik at man kan analysere arvestoffet i dem og sammenligne med pasientens normale celler, og slik påvise mutasjonene. Ved å se på mange svulster kan man finne hvilke mekanismer som ofte er mutert i de forskjellige krefttypene, og som derfor må antas å være viktige i sykdomsutviklingen. Disse kan så undersøkes mer i detalj i laboratorieforsøk for å bekrefte hypotesene.

FIGUR 4: Kromosomene i en celle fra en ondartet bensvulst (osteosarkom), som er farget spesifikt for hvert kromosom. De fleste kromosomene er brutt i biter og rearrangert eller skjøtt sammen med deler av andre kromosomer. Dette kaoset gjør at hver dattercelle får ulike egenskaper når en slik kreftcelle deler seg, og det kan bli vanskelig å finne god behandling.

Ettersom metodene har blitt mye mer følsomme, og man nå kan analysere arvestoffet ved å bruke veldig lite prøvemateriale, og til og med enkeltceller, viser det seg at også normale celler kan ha samme mutasjoner som vi ser i kreftsvulster, men at de, slik vi forventer, har stoppet å dele seg og derfor ikke har gitt opphav til kreft. Et eksempel er godartede føflekker, som ofte har mutasjoner i BRAF-genet som er typisk for ondartet melanom, men i godartede hudforandringer har føflekkcellene stoppet å vokse.

Det viser seg også at nye mutasjoner i kroppsceller («somatiske» i motsetning til de arvelige) ser ut til å være involvert i utviklingen av enkelte andre sykdommer og ikke bare i kreft. I motsetning til kreftsvulster er det sjelden vev fra andre sykdommer fjernes og kan undersøkes, og fordi disse endrede cellene ikke vokser er de så få blant ellers normale celler at vi tidligere ikke har kunnet påvise slike mutasjoner.

Et avgjørende problem med kreftceller er at de ikke bare har en mutasjon som gir opphav til kreft, men de har feil i mekanismer som gjør at flere mutasjoner eller andre feil oppstår etterhvert, og på et tidspunkt har de blitt så mange at det oppstår en kreftsvulst. Denne prosessen stopper imidlertid ikke der, men øker etterhvert. Når kromosomene i kreftcellene blir skadet får ikke dattercellene likt arvestoff fra morcellen, og utvikler etterhvert ulike egenskaper (figur 4). På samme måte som ved evolusjon i naturen vil de fleste mutasjoner ha liten eller negativ effekt på cellens vekst eller overlevelse, og vi ser ofte at mange av kreftcellene dør eller slutter å vokse. Dersom cellene får en mutasjon som gjør det lettere for dem å overleve, vokse og unngå kroppens immunforsvar, så vil disse cellene anrikes i svulsten. Fordi mutasjonsprosessene er så tilfeldige og det er så mange måter å oppnå slikt økt vekstpotensiale på vil ikke kreftcellene bli like, men utvikle forskjellige egenskaper. Når vi tar en prøve av svulsten (en biopsi) kan vi bare påvise egenskapene til cellene i den biten, mens andre deler av svulsten kan ha andre egenskaper. Når vi så gir en behandling basert på denne

analysen, kan det være andre deler av svulsten, kanskje bare noen få celler, som ikke har effekt av behandlingen. Selv om man først får en lovende respons, så vokser de få cellene med manglende effekt etterhvert til mange, og pasienten får derfor tilbakefall og sykdommen responderer ikke lenger på behandlingen.

Denne ulikheten mellom kreftcellene, som forskerne gjerne kaller «heterogenitet», er antagelig vårt største problem når det gjelder å bekjempe kreftsykdommer. Vi må nok innse at dette til dels skyldes vår manglende forståelse av de grunnleggende prosessene i kreftutviklingen og at mye av det vi i dag kan påvise er sene endringer i sykdomsutviklingen. På den ene siden kan det være at hvis vi kunne identifisere de endringene som skjer tidlig i kreftutviklingen, og i behandlingen klare å ramme en egenskap som alle kreftcellene i svulsten har, så kunne vi kurere pasientene for sykdommen. På den annen side kan det være at disse sene mutasjonene som vi nå kjenner til «overtar» kreftutviklingen, og vil drive frem svulsten selv om vi kan ramme den grunnleggende kreftegenskapen.

Det er også viktig å være klar over at det skjer mange forandringer i programmeringen av arvestoffet under kreftutviklingen som vi ikke kan påvise med de metoder vi har brukt i dette prosjektet. Det gjelder genenes aktivitet og endringer av hvordan arvestoffet pakkes i cellekjernen og hvordan det på bestemte steder er modifisert kjemisk eller bundet til ulike proteiner som påvirker genenes aktivitet. Storskalastudier av disse mekanismene kalles epigenomikk og er svært ressurskrevende og vanskelige, og har ikke vært mulig å gjennomføre innenfor våre rammer.

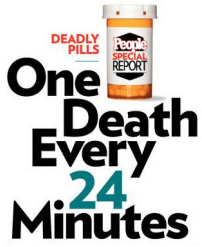
ARVELIG PREDISPOSISJON

Selv om kreft skyldes skader på arvestoffet er det bare unntaksvis en tydelig arvelig sykdom. I økende grad identifiseres imidlertid arvelige varianter av ulike gener som øker risikoen for utvikling av visse krefttyper betydelig. Man kan da se en overhyppighet av disse krefttypene i enkelte familier, og gjerne i yngre alder enn det som er vanlig. Det mest kjente er familiær predisposisjon for brystkreft, der de fleste tilfellene skyldes visse varianter av de to «brystkreftgenene» *BRCA1* og *BRCA2*.

Ved familiær predisposisjon for kreft finnes det i slekten en variant av et gen som øker kreftrisikoen vesentlig. De fleste slike gener er «bremsegener» som koder for proteiner som beskytter mot kreft, eller de koder for proteiner som reparerer skader i arvestoffet. Fordi denne varianten er sykdomsfremkallende kaller vi den gjerne for en mutasjon, og vi har alle en rekke slike defekte genvarianter som kan ha betydning for ulike prosesser i kroppen. Men fordi vi har to kopier av hvert gen går dette som oftest bra. Disse variantene arves i familien på samme måte som gener for øyefarge går i arv, og en av de to variantene fra mor og en fra far fordeles tilfeldig til barna. Man får ikke kreft av å arve genfeilen, men alle kroppens celler mangler da sikkerheten ved å ha to funksjonerende kopier av genet. Fordi bare *en* ny mutasjon skal til for at begge kopiene da blir ødelagt i samme celle i kroppen øker sannsynligheten dramatisk i forhold til hos andre mennesker, der to slike mutasjoner tilfeldigvis må skje i samme celle. Det betyr at en mutasjon i den andre kopien i hvilken som helst av kroppens celler kan føre til kreftutvikling, noe som er svært mye mer sannsynlig enn at to genkopier blir mutert i samme celle hos en med to normale genvarianter. Selv om flere feil må til for at kreft utvikles, gjør denne økte sannsynligheten for den første skaden at man ser familiær opphopning av krefttypen og at den oppstår tidligere. Prinsippene for kreftutviklingen er ganske like ved arvelig kreft som ved «tilfeldig» utvikling av kreft, men fordi alle cellene startet med en bestemt mekanisme, kan dette styre hva som følger etterpå. De med en arvelig variant av en gitt krefttype kan derfor ha mer nytte av visse behandlinger enn andre kreftpasienter.

PERSONTILPASSET MEDISIN

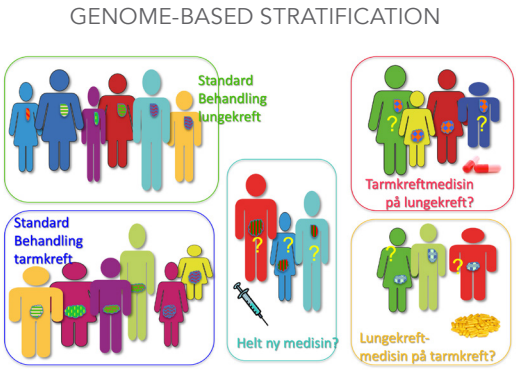
Den stadig økende forståelsen for at våre gener påvirker helse, sykdom og respons på behandling har gitt opphav til begrepet «presisjonsmedisin» eller «persontilpasset medisin». Ved bruk av dette litt misvisende begrepet, siden persontilpassing også tradisjonelt er et mål for behandling, søker man å påvise de relevante genetiske egenskapene til pasienten og dennes sykdom og tilpasse behandlingen bedre til den enkelte pasient. I forsknings- og utviklingsfasen er persontilpasset medisin oftest basert på genomikk, men hvis man identifiserer gode biomarkører kan ofte mindre omfattende analyser av enkeltgener eller mindre genpaneler brukes.



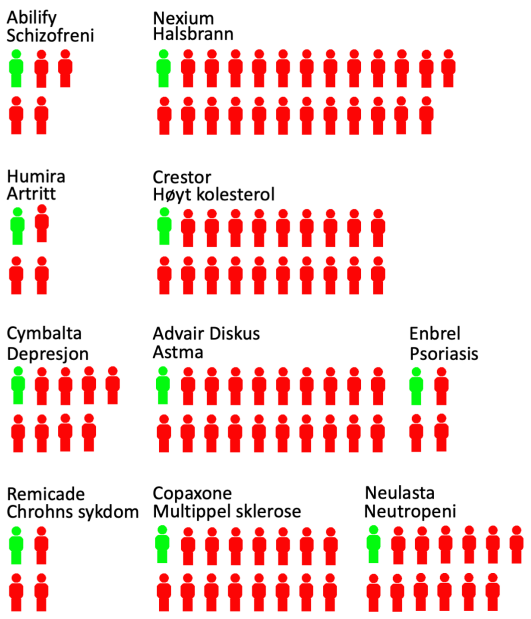
Den dramatiske økningen i mulighetene for å studere sykdomsmekanismer og arvestoffets oppbygning på det molekylære plan har ført til en voldsom interesse for mer biologisk basert, målrettet kreftbehandling (som illustrert i figur 5). Hvis man kan ramme de spesifikke mekanismene som er endret i kreftcellene, kan man i større grad unngå bivirkninger på kroppens normale celler, og kurere sykdom langt mer effektivt. Flere oppløftende behandlinger har blitt etablert, og optimismen er fortsatt stor, selv om det fortsatt gjenstår mye arbeid før behandlingen kan bli så effektiv som vi ønsker (figur 6). Det er tre hovedhindre som viser tydelig at det er en krevende oppgave å endre tankesettet slik at den nye forståelsen av sykdommenes komplekse detaljer kan utnyttes optimalt i kreftbehandlingen. På den ene siden bruker kreftcellene mekanismer som også brukes av noen normale celler i bestemte sammenhenger og bare unntaksvis har kreftcellene unike egenskaper. Dette medfører at pasienten får bivirkninger av behandling rettet mot spesielle mekanismer. På den annen side er de målrettede medisinene ikke så presise som man gjerne vil tro, og rammer også andre viktige funksjoner som kan gi bivirkninger. Og til slutt er kreftsykdommene langt mer komplekse enn vi hadde forstått før vi begynte å analysere dem i slik detalj.

– Den dyreste behandlingen er den som ikke virker

Dagens medisin dekket det åpne møtet arrangert av NCGC og Bioteknologirådet på Oslo Litteraturhus i 2016, med tittelen «På vei mot en klassedelt kreftomsorg». Behovet for satsing både på forskning og innføring av persontilpasset medisin ble etterlyst. Her prof. Per Eystein Lønning fra UiB/ Haukeland Sykehus.



FIGUR 5: Tradisjonelt behandles pasientene med et begrenset utvalg behandlinger hvis de har kreft i et gitt organ, feks i tarm eller lunge som vist til venstre, selv om de har ulike mutasjonsmønstre som betyr ulike egenskaper. Et av konseptene i persontilpasset medisin er om vi kan finne mutasjonsmønstre som forutsier hvilke av pasientene som responderer på denne behandlingen. De andre kan da spares for bivirkninger og få bedre tilbud. Et annet konsept er om vi kan gruppere pasienter på tvers av typen kreft, men basert på mutasjonsmønstrene, som vist til høyre, og da få bedre effekt med nye behandlinger. Vi forsøker også å finne mekansimer i kreftcellene som kan rammes med helt nye medisiner (i midten).



FIGUR 6: Mange medisiner virker bare på enkelte pasienter. Denne oversikten fra USA viser hvor mange et utvalg medsiner ikke virker på (røde) for hver som får den ønskede effekt (grønne). Hvis man med bedre persontilpasning av behandingen kan unngå denne feilbehandlingen, vil mange bivirkninger og kostnader spares. (Fra Schork 2015 doi 10.1038/520609a)

PERSONTILPASNING TIL ARVELIGE EGENSKAPER

Kreftbehandling med stråling eller kjemoterapi drar nytte av forskjeller mellom normale celler og kreftceller. Normale celler stopper å dele seg hvis de får mutasjoner dannet av behandlingen, og enten reparerer cellene skaden eller går til grunne. Kreftcellene, derimot, har feil i vekstregulering eller DNA-reparasjon og deler seg gjerne mer aktivt og er mer følsomme. For personer med arvelig predisposisjon kan imidlertid slik tradisjonell behandling øke risikoen for kreftutvikling, fordi også de normale cellene har samme feil som svulstcellene.

Det er også store forskjeller på hvordan ulike individer responderer på medikamenter eller stråling, særlig på grunn av arvelig variasjon i de mange mekanismene som avgjør opptak og transport av medisin, følsomheten for effekten, og hastigheten den brytes ned og skilles ut med. Dette feltet kalles farmakogenetikk.

Dette er temaer som fortjener langt større oppmerksomhet på sykehusene, men de har ikke vært tema i vårt prosjekt.

NASJONAL SATSING PÅ KREFTGENOMIKK

Persontilpasset medisin er spesielt aktuelt i kreftbehandlingen, der stadig nye medisiner retter seg mot bestemte mekanismer som er mutert eller aktivisert i ulike typer svulster, og behandlingen knyttes til påvisning av bestemte mutasjoner i svulstene.

Av denne grunn definerte Nasjonal samarbeidsgruppe for helseforskning i spesialisthelsetjenesten (NSG) dette området som felles satsingsområde for kreftforskning i helsevesenet, med tittelen «Nasjonalt satsingsområde kreft: Individuell kreftbehandling basert på genprofilen av egen svulst». Satsingen etablerte et eget fagråd og nettstedet kreftsatsning.no, og har avholdt en serie fagkonferanser på Losby.

Denne klare prioriteringen fra helsevesenet bidro til en utlysning av forskningsmidler fra Forskningsrådets kreftprogram for dette fagområdet, der vi søkte og fikk midler til å starte våre prosjekter. Flere av våre medlemmer har også deltatt aktivt i ovennevnte fagråd og på Losbykonferansene.

NORSK KREFTGENOMIKKKONSORTIUM

Både genomikk og persontilpasset medisin er svært tverrfaglige forskningsfelt, og har vært fokus for en rekke forskningsgrupper ved Institutt for kreftforskning ved OUS – Radiumhospitalet, som tok initiativet sammen med medlemmene i NSGs nasjonale skrivegruppe for å etablere et egnet konsortium for å søke midler fra Forskningsrådet (NFR).

Vi ville sikre nasjonal forankring, og i de helseregionene der medlemmene av skrivegruppen ikke ønsket å delta i konsortiet kontaktet vi andre aktuelle miljøer, som også kunne inkludere flere krefttyper eller annen nødvendig kompetanse. I 2012 fikk vi 35 millioner kroner til prosjektet *«Personalized Cancer Medicine»,* med fokus på å analysere mutasjoner i et begrenset genpanel i prøver fra ni kreftformer. I dette prosjektet planla vi å analysere mange pasientprøver, men med et begrenset genpanel som fokuserte på «behandlingsrelevante» gener. Disse genene inkluderte alle kinasegener, de som koder for en viktig type signalproteiner som flertallet av de nye målrettede medisinene er rettet mot, og om lag 300 andre svært relevante gener identifisert fra faglitteraturen. Selv om dette ville gi nyttig kunnskap om hyppigheten av hver mutasjon i pasientpopulasjonen, som blant annet kunne gi indikasjoner om kostnadene ved innføring av målrettede medisiner, ville vi få begrenset ny kunnskap. Mange store internasjonale grupper har analysert betydelige

antall pasientprøver, og ved bare å fokusere på antall ville tilleggsnytten fra vårt prosjekt bli begrenset, særlig når vi kun så på de om lag 800 mest studerte genene. Helseøkonomiske studier ville likevel være begrenset ved at vi ikke har god kunnskap om effekten av behandlingene, og kost- / nytte-forholdet ville bli vanskelig å vurdere.

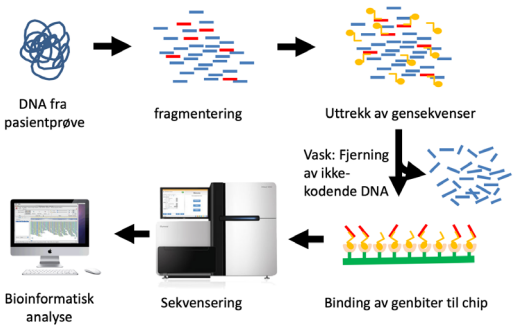
Samme år søkte vi Forskningsrådets BIOTEK2021-program og fikk 40 millioner kroner for en utvidelse av prosjektet til den plattformen vi nå har etablert «A national research and innovation platform for personalized cancer medicine». Dette løste de begrensningene vi hadde i det første prosjektet, ved at vi kunne undersøke alle våre 22 000 gener (eksomet) istedenfor bare 800. Paradoksalt nok kostet dette bare rundt det dobbelte per prøve. Vi hadde også bestemt oss for å ikke fokusere på et høyt antall tilfeldige pasienter, men å velge ut grupper med pasienter («kohorter») der vi ved å analysere mutasjonsprofilene kunne få viktig ny kunnskap. Vi holdt oss til de ni krefttypene, men så blant annet på prøver fra kliniske utprøvinger av presist definerte behandlingsalternativer, pasienter der vi manglet mekanistisk innsikt og lignende. Ved å samle finansieringen fra de to bevilgningene kunne vi sette av 2 millioner kroner til hver studie, nok til å analysere ca. 100 par med prøver fra både normalvev (som oftest blod) og svulst fra samme pasient, i tillegg til at hvert prosjekt fikk en forskerstilling. I tillegg kunne vi dekke tekniske stillinger til selve sekvenseringen og bioinformatikk, samt kostander ved å etablere et nyskapende, godt beskyttet system for lagring og analyse av slike følsomme data.

Biotekprosjektet ble avsluttet sommeren 2018, mens det første prosjektet avsluttes i 2019.

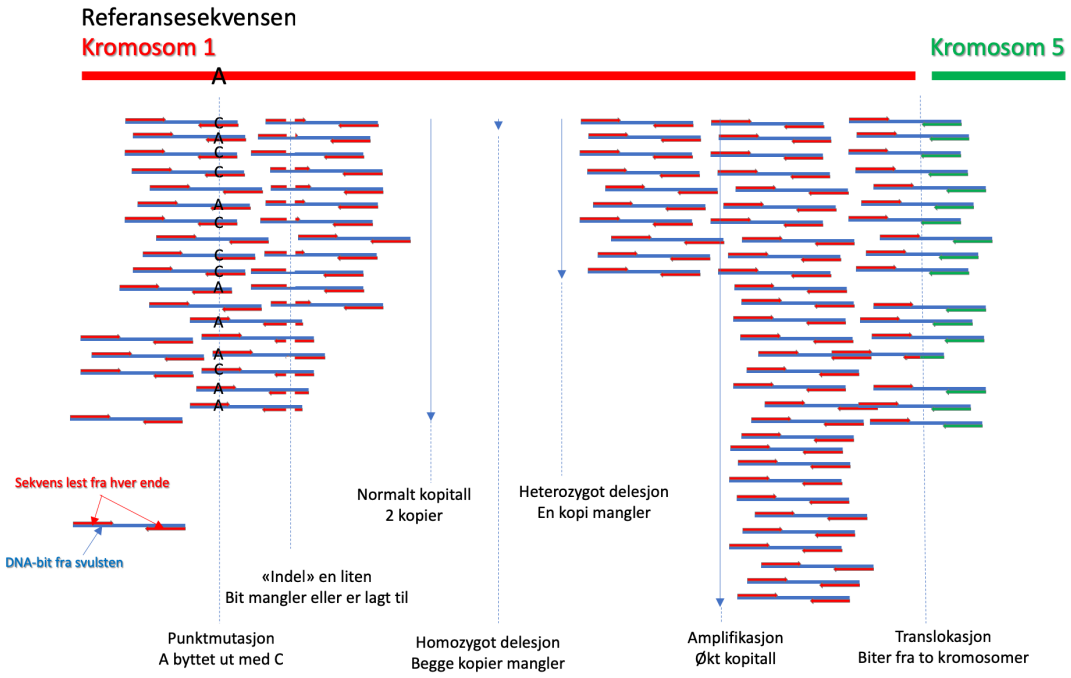
NESTEGENERASJON-SEKVENSERING (NGS)

Teknologigjennombruddet som gjorde vårt prosjekt mulig var såkalt NGS. Med denne metoden bestemmer man rekkefølgen av byggesteiner i milliarder av små biter av arvestoffet som hver oftest er rundt 100 baser (byggesteiner) lange. En massiv parallellprosessering av molekyler gjør metoden svært effektiv, og fordi de nødvendige biokjemiske prosessene er miniatyrisert er forbruket av de svært kostbare kjemikaliene drastisk redusert slik at det også blir relativt billig. Deretter bruker man datamaskiner til å sortere alle disse bitene langs det rammeverket vi har fra «referansegenomet» som ble fastlagt i Genomprosjektet (og kontinuerlig forbedret) (Se avsnitt side 9).

Vi kan bruke NGS til å avlese hele eller deler av genomet. Ved undersøkelse av genomet avleses alle 3 milliarder baser og hvorvidt de er forskjellige i de to kopiene hver celle har. Ved bruk av NGS på det vi kaller eksomet som tilnærmet utgjør alle våre 22 000 gener, dvs. «oppskriften» på alle kroppens proteiner, undersøkes rundt 55 millioner baser. Vi «trekker ut» de omtrent 1,5 % av arvestoffet som er gener (se figur 7), men kan også gjøre forskjellige andre uttrekk av deler av arvestoffet, så som å se på mindre genpaneler, regulatoriske sekvenser etc. NGS kan



FIGUR 7: Når en pasientprøve skal sekvenseres bryter vi først arvestoffet i små biter og renser ut de som har en bestemt størrelse. Et bibliotek av små DNA-biter fra alle gener (gule) bindes til disse (røde), og ved avansert kjemi bindes de etterpå til analyse-«chipen» og resten av arvestoffet (blå, uten gener) vaskes bort. Chipen plasseres i sekvenseringsmaskinen som gjennomfører en lang serie robotiserte kjemiske reaksjoner og avleser DNA-sekvensen som så overføres til datamaskiner for videre analyse.



FIGUR 8: Hver av DNA-bitene har en relativt bestemt lengde, og blir sekvensert fra begge ender. I datamaskinene sammenlignes de med referansegenomet, og plasseres i forhold til det på hvert kromosom, i de ulike genene. Dette gjøres for både normal- og svulstprøver. Ved punktmutasjoner (til venstre) vises det som avvikende kode i svulsten, og vi kan sjekke hvor mange ganger denne koden er lest i hver av de to prøvene. Hvis et område som finnes i normalprøven ikke finnes igjen i svulsten er det en fullstendig (homozygot) delesjon. Hvis det finnes i omtrent 50 % er det en «halv» (heterozygot) delesjon. Er det ekstra kopier i svulsten er det «kopitallsøkning» eller amplifikasjon, og er det deler fra to kromosomområder i en bit har vi en rearrangering eller translokasjon (til høyre).

også analysere genenes aktivitet ved å påvise og telle opp «arbeidskopiene» de produserer. Disse kopiene (mRNA) kalles «transkriptomet» og er kopier av de delene av genene som koder for spesifikke proteiner. I disse undersøkelsene kan vi se hvilke geners aktivitet som er skrudd opp eller ned, om de er mutert eller rearrangert, og hvilken kopi av genet som er aktiv (se figur 8). NGS kan også brukes til mange andre analyser av genomers struktur og funksjon som vi ikke kommer inn på her.

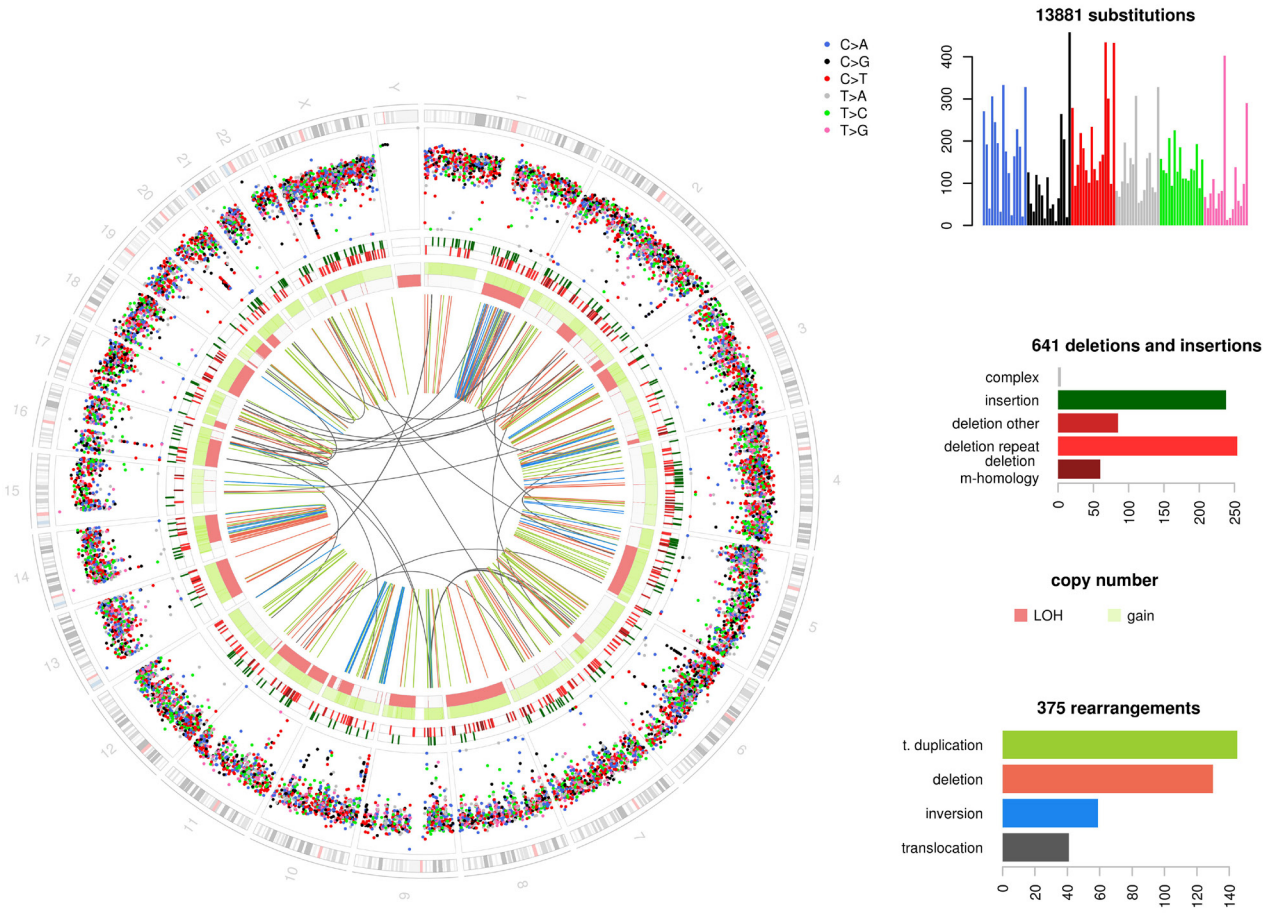
Neste-generasjon-sekvensering (NGS) har revolusjonert vitenskapen innenfor genomikkfeltet, og har bidratt betydelig til økt kunnskap om biologien innen helse og sykdomsforløp. Internasjonale prosjekter som ICGC (International Cancer Genomics Consortium[1]) eller TCGA (The Cancer Genome Atlas[2]) har bidratt mye til å skaffe til veie ny kunnskap om kreft. Sekvensering av DNA fra kreftsvulster fra pasienter gjør det mulig å finne forskjellige typer av tumor-spesifikke forandringer i arvematerialet til kreftcellene.

HVORDAN KAN EKSOM-SEKVENSERING BIDRA TIL Å FORSTÅ KREFT?

NGS-analyser gir i hovedsak tre typer data, sekvensinformasjon, det vil si rekkefølgen av baser i hvert sekvenserte molekyl, andelen av det totale antall sekvenserte molekyler som har en bestemt sekvens, og avstanden mellom bestemte sekvenser i arvestoffet. Når vi påviser mutasjoner i svulstene ser vi bare på forskjellene mellom pasientens normalgenom og den samme personens svulstgenom.

En omfattende oversikt over mutasjonene i en svulst kan fremstilles visuelt som i figur 9. Der det i en bestemt posisjon i arvestoffet er en base i normalgenomet og en annen base i svulstgenomet, eller det mangler eller er satt inn noen få ekstra baser i svulstgenomet har vi en punktmutasjon. Der det er økt mengde av en sekvens i svulsten har vi en såkalt amplifikasjon, flere kopier av genene, som kan gjøre genene i det segmentet hyperaktive, og der det er få avlesnin-

1 https://icgc.org
2 https://cancergenome.nih.gov



FIGUR 9: Et helgenom-«circosplot» av en ondartet bensvulst (osteosarkom). Ytterst i sirkelen sees de ulike kromosomene lagt etter hverandre. Innenfor viser prikkene punktmutasjoner. Fargen viser hvilken type mutasjon det er, og avstanden fra kanten hvor nær hverandre mutasjonene ligger på kromosomene. Neste sirkel av grønne striper viser små innskudd, deretter tegnes små delesjoner som røde striper. Større tap vises som røde og kopitallsøkning som grønne segmenter. Forskjellige typer rearrangering vises innerst som streker mellom de segmentene som er skjøtt sammen. Til høyre vises spektrene av ulike mutasjoner.

ger av et strekk med sekvens har vi en delesjon. I disse tilfellene er et gen borte eller ødelagt, slik man gjerne ser for såkalte bremsegener (tumor supressorgener). Vi analyserer vanligvis begge ender av biter av arvestoffet som vi vet lengden på, og kan derfor også se om endestykkene har den samme avstanden i kreftcellene. Hvis avstanden er endret men endene fortsatt kommer fra samme kromosomområde, skyldes endringen en større skade lokalt i kromosomet, mens hvis en av endene kommer fra et annet kromosom tyder det på en translokasjon.

Hvis disse endringene bare sees i en prøve er det vanskelig å skille dem fra det vi kaller støy eller tilfeldigheter. Mutasjoner skjer i hovedsak tilfeldig i hele arvestoffet, og vi fokuserer på dem som er hyppigere enn forventet ut fra tilfeldigheten. Hvis de går igjen i flere prøver vil vi se nærmere på dem, og forsøke å forstå hva effekten kan være.

Hva er effekten på genet og dets aktivitet? Hva skjer med proteinet og dets funksjon? Hvilken cellemekanisme blir påvirket og på hvilken måte? Og finnes det en medisin eller behandling som kan ramme celler med denne defekten?

Dette er kompliserte analyser og vanskelige tolkninger, og det er her vi bruker lang tid for å konkludere. Ofte vil vi ønske å gjøre tilleggsanalyser, særlig for å undersøke om de muterte genene er aktive, og derved påvirke cellenes egenskaper. Er de ikke det vil neppe mutasjonen være viktig for utviklingen av kreftceller.

Vi kan også analysere hva slags type mutasjon vi ser, og dermed av og til si noe om mekanismen som skapte den (se figur 9). I NGS-undersøkelser kan man skille mellom mutasjoner som har oppstått på grunn av miljøfaktorer som for eksempel sol (UV-skade), røyking, giftige kjemikalier eller naturlige kreftfremkallende stoffer. Det skjer også tusenvis av mutasjoner daglig i hver celle fordi arvestoffet egentlig ikke er stabilt, men disse repareres normalt svært effektivt. Noen kreftpasienter er predisponert for kreftutvikling ved at de har et defekt reparasjonsgen, og dette kan da gi opphav til at bestemte mutasjoner ikke repareres, noe som kan vises i mutasjonsprofilen. Disse mutasjonsprofilene kan både si noe

om årsaken til at svulsten oppstod men også om den er følsom for bestemte medisiner.

HVORDAN SIKRE BEST MULIG RESULTAT?

Det er en del usikkerhet rundt den eksakte beskrivelsen av genene, så eksomet er ennå ikke helt entydig definert. Vi er avhengige av kommersielle løsninger for å velge ut genene som analyseres. Fordi de ulike leverandørene har brukt ulike definisjoner av hva eksomet omfatter, måtte vi først sammenligne ulike måter å gjøre de molekylære genanalysene på og bestemme oss for den metoden som syntes å gi best resultat (Chilamakuri 2014). Fordi vi ønsket å kunne sammenholde resultatene fra alle studiene på de forskjellige krefttypene, har vi holdt oss til denne metoden gjennom hele prosjektet.

Mange store laboratorier har produsert sekvensdata fra mange svulster, og det ville ikke være verdifullt for prosjektet å gjøre omtrent det samme ved å bare produsere data fra flest mulig prøver. Vi valgte derfor ut prøver til de ni prosjektbiobankene slik at de 1) var satt sammen for å kunne svare på viktige spørsmål, 2) bare inkluderte prøver av høy kvalitet, det vil si at prøvene var frosset raskt ned og innholdt en høy andel kreftceller, og 3) hadde tilgjengelig gode kliniske data fra de pasientene som hadde donert vevet. I tillegg la vi vekt på høy analysekvalitet, særlig ved at alle prøvene ble konsekvent lest så mange ganger som vi i forkant mente ville være nødvendig. Når man analyserer millioner av biter som er designet for å dekke alle gener likt, har man i utgangspunktet to vesentlige problemer. Det er tilfeldighet i hvor ofte man leser hver bit, så noen vil leses ofte og andre mindre ofte. For å få en viss «dekningsgrad» må mange områder derfor leses altfor mye, så man sikrer akseptable dekning av de områder som leses mindre ofte, og dette tar kapasitet og koster penger. Et større problem er at metoden påvirkes av basesammensetningen i hver bit, slik at de som har mange GC-par leses mindre effektivt enn de med mye AT. Dette gjør at det er svært vanskelig å lese GC-rike biter effektivt nok. I tillegg har man i svulstprøvene, i motsetning til i normalprøvene, en blanding av celler med forskjellige genomer; en del celler er normale, mens en del er kreftceller og har mutasjoner. Dessuten er kreftcellene forskjellige og består av subpopulasjoner med ulik mutasjonsprofil. For å få med mest mulig av den individuelle genetiske variasjon i normalprøven har vi derfor lest hver bit i de prøvene i snitt 140 ganger (dvs. 80 % er lest minst 40 ganger), og for å få med en god representasjon av de ulike populasjonene i kreftprøvene ble disse lest i snitt 300 ganger (80 % over 100 ganger). Dette er langt mer enn de fleste andre studier, og bidrar til kvaliteten. Det skjer også noen feil i selve sekvenseringen, men som oftest er disse tilfeldig og fremkommer derfor som et fåtall avvikende lesninger spredt utover. De fleste av disse fjernes ved at vi filtrerer bort de områdene der vi har mindre enn 5 avlesninger og resultatet ikke er bekreftet på begge tråder. Dersom det er få avlesninger i en av prøvene undersøker vi de detaljerte dataene for å sikre riktig konklusjon.

Når de store datamengdene skal analyseres med datamaskiner, kan de ulike trinnene i analysen gjøres på forskjellige måter, avhengig av hvilke beregningsmetoder (algoritmer) som brukes. De forskjellige algoritmene og programmene som bruker dem har ulike svakheter som gir forskjellige feil og ulik analysehastighet, og hvordan disse feilene slår ut når man kombinerer forskjellige programmer er vanskelig å forutse. Det er også et problem at man ved analyse av kreftgenomer ikke har hatt noen fasit, man vet ikke hva som er riktig. Da man i det Internasjonale Kreftgenomikkonsortiet (ICGC) demonstrerte hvor forskjellig resultater deres ulike partnere fikk fra det samme settet med NGS-data, var vi raske til å melde oss på i deres prosjekt for å komme frem til en konsensusmetode for slik analyse. Da denne var klar (Alioto 2015) måtte vi reanalysere alle våre data, men vi kan nå si at metodene våre er «state-of-the-art».

Eksomet forteller ikke alt om en svulst, og mange andre metoder kunne med fordel brukes, så som epigenetisk NGS, transkriptom-analyse, helgenomanalyse, proteomikk, og så videre, men innenfor vårt budsjett og kapasitet var dette ikke gjennomførbart.

ETISKE VURDERINGER OG PERSONVERN

Det er mye diskusjon om personvern ved bruk av genomdata. Det er naturlig siden genomet er oppskriften på hver enkelt av oss, og selv en moderat del av denne informasjonen kan brukes til å identifisere hvert individ. Vi har derfor i dette prosjektet betraktet NGS-dataene som særlig følsomme, og lagrer dem i et spesial-designet datasystem, adskilt fra internettet og med strengt regulert tilgang via topunkts-autentisering og krypterte forbindelser.

De som får tilgang må ha signert en detaljert kontrakt, godkjent av den som har fått etisk godkjennelse fra Regional etisk komite og leder av NCGC, der de blant annet lover å ikke kopiere ut data eller prøve å identifisere individene. Dette er en omstendelig og kostbar løsning, men pasientenes tillit er svært viktig og vi må ha gjort alt som var praktisk mulig for å beskytte dataene og pasientenes identitet.

Andre viktige spørsmål er om sikre, eventuelt også antatte, arvelige genvarianter som kan gi økt risiko for utvikling av kreftsykdommen bør formidles til pasientene. Selv om våre prosjekter fokuserer på gener med betydning for kreftsykdom, kunne vi også utføre analyser av arvelige varianter som kan gi økt risiko for å utvikle andre sykdommer, for eksempel hjerte- og karsykdom, diabetes type 2, eller nevrologiske tilstander. Bør man gjennomføre denne typen ekstraanalyser? Det hevdes med en viss rett at det å ikke gjøre slike analyser når man først gjør brede genomanalyser er en tapt mulighet til å forebygge sykdom. Her er det ulike hensyn å ta, og mange ulike meninger. Dette er spørsmål som bør på dagsorden.

HELSEVESENET HAR STORE UTFORDRINGER MED PERSONTILPASSET KREFTBEHANDLING

Vi har påpekt i foredrag, intervjuer og artikler i pressen[3] at helsevesenet må ta genomikk og persontilpasset medisin på større alvor. Metodene er knapt tatt i bruk, og kompetansen er nesten fraværende i helsetjenestene, samtidig som et økende antall kostbare medisiner lanseres som forespeiler offentligheten stor helsegevinst.

Brukt riktig kan persontilpasset medisin gi store gevinster ved å ta i bruk kostbare medisiner kun der de virker, basert på molekylære analyser. Men for å oppnå dette må vi selv opparbeide kompetansen og forståelsen av bærekraftig bruk, og ikke la oss styre av industrien og offentlighetens ofte svakt begrunnede synspunkter. Det påpekes ofte at NGS-diagnostikk er så kostbart, men det koster ikke mer enn for eksempel magnetresonans(MR)-undersøkelser, og lite i forhold til kostnadene av de nye medisinene. Det er klart at helgenomanalyse av alle krefttilfeller og deres ulike tilbakefall blir svært kostbart, og en detaljert oppfølgning av diagnostikk og konsekvenser for behandling blir svært kostbart og langt overskrider kreftomsorgens kapasitet. Utfordringen blir å finne når metodene

3 Se liste side 89 og særtrykk i den digitale utgaven på rapport.kreftgenomikk.no.

er berettiget, hvor detaljert eller omfattende analysen må være, og så gradvis innføre dem.

Vi må også få IKT-systemer i helsevesenet som kan registrere funn fra NGS-diagnostikk, og etter hvert lære om effekten av de ulike behandlingsstrategier som blir valgt basert på helsevesenets egne resultater.

NCGC har poengtert at vi ennå trenger mer kunnskap for å kunne bruke persontilpasset medisin på best mulig måte. Samtidig ser vi at vi ikke kan lage enkle hypoteser basert på våre data og forsøk i laboratoriet som uten videre virker for pasientene. Vi må derfor våge å prøve ut metodene i pasienter for å forbedre hypotesene og justere dem slik at den forventede gevinsten kan oppnås. Denne typen klinisk forskning er kostbar og konkurrerer i dag med legenes tid til å behandle alvorlig syke mennesker og midlene til nødvendig medisin for rutinebehandling. Vi mener både helsevesenet og industrien må sette av større midler til utprøving av persontilpassede behandlingsstrategier uten at de må konkurrere med den vanlige pasientbehandlingen. Og helsevesenet må igangsette mutasjonsprofilering av kreftsvulster fra alle pasienter med spredning for å sikre at de som er aktuelle kan delta i utprøving av nye behandlinger.

Ola Myklebost debatterer persontilpasset medisin på konferansen til Personalized Medicine Coalition på Harvard i 2013.

HVORFOR ER DET VIKTIG MED ET NASJONALT SAMARBEID?

Norge er et lite land og våre forskningsmiljøer er små og sårbare. Å samarbeide om disse prosjektene har vært ekstremt nyttig, fordi det kreves så mye infrastruktur og kompetanse som det er vanskelig å samle i en gruppe. Når den store investeringen kan brukes som her på ni studier, er det klart at dette gir stor synergi og effektiv bruk av ressurser. I tillegg kan kompetanse og ressurser deles med forskere over hele landet, og et nettverk blir etablert som kan brukes til å vedlikeholde kompetansen og spre erfaringene over tid, også etter at prosjektet er slutt.

Vi har sett hvor effektivt dette har vært innenfor det mer generelle genomikkfeltet, der Kreftforeningen initierte det som ble Norsk Mikromatrisekonsortium. Dette konsortiet drev så den nasjonale mikromatriseplattformen i NFRS FUGE-program gjennom ti år, og fortsatt driver det sitt nettverk, som nå er utvidet og inkluderer alle landets store sekvenseringsfasiliteter[4].

Vi mener også det er viktig at både helseforskningen og helsevesenet i stor grad standardiserer prosedyrer og metoder, slik at resultatene blir sammenlignbare i alle helseregioner. Dette er viktig både for å kunne stole på hverandres resultater, men også for å kunne gi alle pasienter lik tilgang til persontilpassede helsetjenester i fremtiden.

Helse- og omsorgsdepartementet har bestilt utredninger om persontilpasset medisin, først fra helseforetakene, og deretter fra Helsedirektoratet, som anbefaler en nasjonal satsing på dette, men mener den må gjennomføres uten ekstra midler. Man må spørre seg hvordan det skal la seg gjøre, men det er ihvertfall bevilget midler til ytterligere utredninger, en nasjonal database over norske genvarianter, og etablering av et nasjonalt nettverk for persontilpasset medisin[5]. Vi ser at NCGC vil ha viktige bidrag inn mot et nettverk for persontilpasset kreftbehandling.

4 Se norseq.org
5 se http://genomicmedicine.no

Anbefalinger

Veien frem til en fornuftig bruk av genomikk for persontilpasning av kreftbehandlingen er ikke enkel, og belagt med sterke følelser. Pasientene vil ha den nyeste behandlingen, helsevesenet er bekymret for kostnadene og at nytten er begrenset, legemiddelindustrien vil naturligvis selge produkter de har brukt store ressurser på å utvikle, og det private helsevesen vil gjerne fylle forventningshullet.

Vi som forsker på dette ser naturligvis potensialet, men også utfordringene, og vår anbefaling er ikke å ta metodene umiddelbart bredt i bruk. Men i bruk må de, hvis kompetansen skal bygges opp og helsevesenet ikke skal henge etter og bare gjette på hva som er lurt. En mer proaktiv holdning er også nødvendig for å ha den nødvendige tillit i befolkningen. Det brer seg nå en oppfatning blant folk om at helsevesenets behandlingstilbud er annenrangs, og at de som kan betale for seg får den beste behandlingen.

Det må lagres frosne prøver fra alle kirurgiske preparater, som kan tas frem og analyseres dersom pasientene ikke får tilstrekkelig nytte av standardbehandling. I alle helseregioner må det etableres en diagnostisk dypsekvenseringstjeneste som kan ta seg av prøveanalysering, og disse tjenestene må ha den tilstrekkelige bioinformatiske og kreftbiologiske kompetansen til å tolke resultatene og sammen med spesialiserte onkologer komme frem til anbefalt behandling i hvert enkelt tilfelle.

Det bør opprettes en nasjonal database over kliniske studier, både i Norge og i utvalgte land, som rekrutterer pasienter med gitte biomarkører, og alle genomdata som er innhentet som del av sykdomsutredningen bør jevnlig kjøres mot denne, slik at pasientene kan få det best mulige tilbud der andre muligheter er uttømt. Man må også utvikle IKT-systemer som kan samle inn resultater fra behandling basert på presisjonsmedisinprinsipper, slik at man kan lære av tidligere behandling. Se også seksjonen om bioinformatikk (side 46).

Der det er vilje og evne i helseforetakene bør det i samarbeid med de nasjonale kreftgruppene og lokale miljøer identifiseres pasientgrupper hvor de nye metodene kan tas i bruk, gjerne basert på nasjonal arbeidsfordeling.

Det må settes av midler til utprøvende behandling som ikke står i konkurranse med rutinebehandlingen av alvorlig syke mennesker.

Alle genomdata bør samles i en nasjonal database, gjerne under Kreftregisteret, med mulighet for kobling til kvalitetsregistrene, slik at disse NGS-dataene kan brukes til å skaffe ny kunnskap for å forbedre både behandling og ressursbruk. Det er viktig å samle data fra den reelle bruk, og ikke basere vurderingene på utprøvinger med nøye utvalgte pasienter.

Metodene forandres hele tiden, og nye medisinske, etiske og juridiske problemstillinger vil stadig oppstå. Dette krever både faglig og populærisert formidling og løpende omstilling på mange felt. De færreste har gjennomgripende forståelse av dette feltet, og god samfunnsdialog vil forbli viktig for riktig utvikling og bruk av NGS i persontilpasset kreftbehandling.

Veien videre for NCGC

Selv om disse to forskningsprosjektene nå er avsluttet, er det enighet både blant forskerne og styrets medlemmer om at vi må opprettholde dette nettverket (Se styremedlemmenes vurderinger side 24 ff.). Det er både faglig uhyre verdifullt, og gir oss helt unike evner til å drive denne typen avansert forskning, og det er viktig for en nasjonal satsing på å ta i bruk de nye metodene i kreftbehandlingen på en bærekraftig måte.

Gruppene har, hver for seg eller i samarbeidsprosjekter under NCGC-paraplyen, videreutviklet genomikkanalysene ved å integrere DNA-informasjonen med data fra RNA-analyser, og ved å utføre helgenomanalyser som også gir informasjon om hele arvestoffet, men også ved å analysere flere prøver fra samme svulst for å studere variasjonen mellom kreftcellene i svulsten og hvordan de utvikler seg over tid, ved å utføre prekliniske farmakogenomiske studier, og ved å inkludere genomikkdata eller data fra farmakogenomiske forsøk i kliniske studier.

Vi tar sikte på flere felles søknader, og er åpne for nye kombinasjoner av samarbeidspartnere for ulike prosjekter. Vi vil søke å være inkluderende som nettverk og håper å kunne arrangere nettverksmøter også fremover.

En viktig oppgave er å ta vare på og foredle resultatene fra studiene ved å etablere et nasjonalt lagringssystem der våre og andres tilsvarende data kan tas vare på og deles med andre forskere både hjemme og ute. Vi spilte inn dette som et behov som burde inkluderes i Forskningsrådets veikart for infrastruktur, der det også ble tatt inn. Det ligger dermed til rette for en søknad fra aktuelle miljøer om å etablere et slikt system, ikke som et forskningsprosjekt, men som viktig nasjonal forskningsinfrastruktur. Vi mener det er helt nødvendig at en slik infrastruktur får en varig organisasjon og ikke drives som et midlertidig prosjekt. Her må også vertsinstitusjonene på banen.

Vi håper vårt nasjonale nettverk kan bidra til den satsing på persontilpasset kreftbehandling som bør følge Helsedepartementets initiativ, og ikke minst at det settes av midler til både preklinisk og klinisk forskning.

Prosjektets styre, ledelse og struktur

STYRET

Styret er formelt oppnevnt kun for Biotek2021-prosjektet, og bestod av:

Erlend B. Smeland (Styreleder, OUS), Jónas Einarsson (OCC, Industri), Sameline Grimsgaard (UNN/UiT), Bjørn Gustafsson (StOlav/NTNU), Tove Flem Jacobsen (GE Healthcare, Industri), Hilde I Nebb (UiO), Olav Mella (HUS/UiB), Knut Martin Torgersen (Pfizer, Industri).

Det er avholdt åtte styremøter i løpet av perioden 2015–18.

Styrets medlemmer har blitt intervjuet av Liv Cecilie Vestrheim Thomsen på grunnlag av en liste med konkrete spørsmål, og svarene er noe redigert og kondensert, men godkjent av den enkelte. Spørsmålene var:

1. I hvilken grad mener du prosjektet har oppfylt sine mål?
2. Du representerer en eller flere samarbeidspartnere. Hvordan har deres forventninger til prosjektet blitt oppfylt?
3. Et viktig punkt i Biotek2021 er innovasjon, både i helsevesenet og bedrifter. I hvilken grad synes du prosjektet har lykkes med dette?
4. Dette er et nasjonalt prosjekt, der partene har ulike ønsker, styrker og forventninger, og regionene har fått ganske ulike brøker av bevilgningen. Hva mener du om måten ledelsen har balansert dette på? Vil du beskrive løsningene som ble valgt som fornuftige i forhold til at alle skal være med og at prosjektet som helhet skal lykkes?
5. Prosjektet er en blanding av forskning og etablering og utprøving av nye metoder i kreftbehandlingen. I hvilken grad, og eventuelt hvordan, mener du resultatene kan eller bør påvirke helsevesenets diagnostikk og behandling?
6. Hvilken egenverdi ser du ved at prosjektet er nasjonalt, med tverrfaglig deltagelse fra alle helseregioner?
7. Hvordan ser du for deg måter dette nettverket og kompetansen kan tas vare på og utnyttes i helsetjenesten?
8. Noe mer du vil tilføye?

FOTO: RADFORSK

JÓNAS EINARSSON

(OPPR.) DIREKTØR OSLO CANCER CLUSTER

Jeg mener prosjektet i stor grad har oppfylt sine mål, har produsert spennende data og vist at denne plattformen fungerer. OCC er svært misfornøyde med at det avsluttes nå, da det ikke foreligger noen plan om hva man kan bruke resultatene til i den virkelige verden. Kommersialiseringsverdien av resultatene som genereres er lagt helt død nå ved prosjektets slutt, nå er det fokus kun på forskning/akademia. Vi får ikke anvendt forskningen, men jeg har ikke blitt hørt på dette, og opplever at det ikke er interesse hos forskerne for å fokusere på kommersialiseringspotensialet resultatene kan ha. Dette har vært et innovativt prosjekt, og det ligger innovasjoner i resultatene fra prosjektet, men disse blir ikke tatt hånd om og dermed ikke tatt videre med fokus på kommersielle muligheter.

Sett utenfra var det ingen tydelige føringer eller preferanser for fordelingen av midlene. Det har virket på meg som om alle deltagere har vært fornøyde og har fått tildelt rimelige andeler av bevilgningen. Ledelsen har her vært pragmatisk, tatt hensyn til alle, og funnet løsninger som fungerer.

Prosjektet har etablert storskalasekvensering i helsevesenet, inkludert kvalitetssikring av metodene, og vist hvordan disse dataene kan brukes i forskning. Bruk av genomikkresultater er et svært hett tema i forskningen i dag. Per i dag har vi ikke kommet langt nok til at denne type data får en anvendelse i klinikken, spesielt fordi man er usikker på hvilken konsekvens funn får for pasientene. NCGC har potensiale til å fremskaffe viktige data og utvikle plattformen videre for å få bruk av genomikk ut i hverdagen, men da må det jobbes videre med metodene som er utviklet i prosjektet.

Tverrfaglig deltagelse fra alle helseregioner har helt klart en egenverdi. Her har man kunnet opprette prosjektet nasjonalt fra dag 1, sånn at man ikke begynner med kiving mellom regioner og sentre. Slike nasjonale og tverrfaglige prosjekter er svært nyttige.

Denne typen prosjekter må evalueres når bevilgningen er ferdig, og hvis de har potensiale som kan gi nytteverdi, burde det finnes mulighet for videre bevilgninger for å skape et oppfølgingsprosjekt. Man bør benytte denne muligheten til å ta den dialogen og lufte spørsmålet. Svakheten ved systemet slik det er nå er at det gir bevilgninger til å starte opp slike prosjekter, men det er ingen som tenker på hva som skal gjøres når prosjektet er ferdig. Det kan være nyttig å ta dialogen med Norges forskningsråd, og da med en uformell samtale der man kan diskutere om det er noe man gjøre sammen for videreføring. Denne delen henger ganske mye på en mann. Ola har holdt dette prosjektet sammen. Hvis han ikke orker mer ender det lett med at videreføringen koker bort.

TOVE FLEM JACOBSEN

PROSJEKTLEDER GE HEALTHCARE

Forskerne i NCGC har jobbet etter beste evne innenfor de offentlige bevilgningene, og begrensninger. Det har, forståelig nok, tatt lengre tid enn forventet å utvikle metodeverktøy for en nasjonal plattform for kreftdiagnostikk. I stor grad er dette målet nådd. Fra et bioteknologisk/legemiddelindustrielt ståsted var forventningen at prosjektet også skulle lede til kliniske studier. Målet var å ha tumorprofilering som utgangspunkt for valg av pasienter inn i kliniske studier. Her er prosjektet ikke helt i mål.

Innovasjon. Kompetanse, teknologi, plattform, juridiske og etiske betraktninger, og databaser med tumormateriale er etablert under NCGC. NCGC har løst de teknologiske utfordringene, og i så måte oppnådd innovasjon. Jeg forutsetter at dette er innovasjon som helsevesenet på flere områder drar nytte av. Det er høyst beklagelig dersom NCGC ikke får tilleggsmidler som kan sikre reell samfunnsnytte både i helsevesenet og for bioteknologi-/legemiddelindustrien.

Kompetansenivået i NCGC er høyt og gruppen er løsningsorientert, både med tanke på bioinformatiske utfordringer og økonomistyring. Jeg opplever at det har vært stor åpenhet i prosjektet og at konstruktive løsninger har vært presentert styret. Ressursene i prosjektet har fått en fornuftig fordeling, mye takket være innsatsen til Ola Myklebost og ledergruppen.

Industriell innovasjon er primært synlig via BerGenBio-prosjektet. Jeg vil også nevne MetActionprosjektet[6], som har vært profilert populærvitenskapelig i media. Denne studien evner å vise persontilpasset terapi ved å nyttiggjøre seg av mutasjonsprofiler i valget av terapi.

NCGCs arbeid har inkludert globalt samarbeid rundt betydningen av mutasjoner i kreft for sykdomsutvikling og behandlingseffekt. En utfordring som gruppen har blitt bevisst er hvor forskjellige resultater ulike NGS-teknologier og dataanalysemetoder gir. Det er nødvendig å utføre en brobyggende jobb slik at resultatene kan sammenholdes.

Prosjektet bør påvirke helsevesenets diagnostikk og behandling ved at resultater gjøres tilgjengelig for videre gjennomføring av kliniske studier med mål om persontilpasset terapi. Begrenset deltagelse i internasjonale kliniske studier er en utfordring for norske sykehus og pasienter. For at tumorsekvensering skal ha maksimal nytteverdi må behandling gjøres tilgjengelig. I USA er utbredelsen stor og databaser tilgjengelige for å matche pasient og tilgjengelig terapi, inklusive i kliniske studier.

Norske kreftpasienter nyttiggjør seg behandling i utlandet, ofte på eget initiativ og betalt av egen lommebok. Et delmål må være å kunne gi norske pasienter mulighet til å vurdere reell effekt for egen sykdom av ny behandling ved å sekvensere tumormateriale ved norske sykehus.

Midler til å videreføre plattformen og infrastrukturen i helsevesenet bør komme fra det offentlige. En solid og nasjonalt tilgjengelig plattform vil kunne tiltrekke seg legemiddelindustrien og nye kliniske studier til beste for norske pasienter. Samkjøring med internasjonal praksis og verifisering av data er essensielt.

Jeg håper det er mulig å ta vare på kompetansen og nettverket NCGC.

SAMELINE GRIMSGAARD

(OPPR.) FORSKNINGSDEKAN UNIVERSITETET I TROMSØ OG UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE

Dette prosjektet var ambisiøst i utgangspunktet, og ved UiT/UNN mener vi at med den finansieringen man fikk har NCGC oppnådd mye. UiT/UNN kom inn i prosjektet på et sent tidspunkt, da mange av planene alt var lagt, men vi er fornøyd med det som er oppnådd. Vi er svært fornøyde med fokuset på nasjonalt samarbeid. Dette er veldig viktig for oss nå, og samarbeidet gir oss gode muligheter til å knytte oss opp mot fagområder og folk andre steder i landet med bestemte kompetanser. Vi ønsker å berømme prosjektleder for jobben han har utført i denne sammenheng. Det å sy det sammen, og å forene ulike interesser, er utfordrende i et felt som dette.

Gitt ambisiøse mål og et stort arbeid mener vi at NCGC har kommet et godt stykke på vei,

6 https://metaction.kreftsatsing.no

mest med å utvikle felles prosedyrer og analysestrømmer («pipelines»). Dette har lagt et grunnlag for etablering og utprøving av nye metoder i kreftbehandlingen. Det er opprettet et godt nettverk, og mye grunnarbeid er gjort. Det bør kunne bygges videre på dette arbeidet for å fremme persontilpasset kreftbehandling – jeg tenker at det vil være nyttig å mobilisere et «spleiselag» mellom Norges forskningsråd, helseforetak, og universitet. Man kan bruke felles arenaer – og fokusere på arbeidet som et satsningsområde. En mulighet kan være å gå i dialog med Norges forskningsråd og drøfte mulig videreføring av arbeidet i NCGCs som et spleiselag. Norges forskningsråd har også en rådgivende funksjon og kan ta initiativ i en slik prosess.

BJØRN GUSTAFSSON

FORSKNINGSDEKAN NORGES TEKNISK-NATURVITENSKAPELIGE UNIVERSITET OG ST OLAVS HOSPITAL UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

Jeg vil si at prosjektet til stor grad har oppfylt sine mål, selv om det ble en del ting som ble forsinket underveis. Det har oppfylt sin funksjon – å samle miljøene i landet. At prosjektene ikke gikk i forhold til tidsplan, hadde flere grunner, men jeg mener at NCGC har oppfylt sitt hovedmål.

Når det gjelder innovasjon er det litt tidlig å vurdere – man må ha resultater før man kan bedrive innovasjon. Det må bare være et tidsspørsmål om når disse kommer. Når det er sagt, så har NCGC sannsynligvis hatt betydning for utvikling av den avanserte infrastrukturen for lagring og analyse av følsomme pasientdata (TSD), som er viktig innovasjon, om enn ikke patenterbar, som fremmer flere typer forskning.

Det vil alltid være ulike oppfatning av hvor mye de ulike deltagerne skal få ut av et slikt prosjektsamarbeid. Her var det initialt noen utfordringer i forhold til det som ble oppfattet som skeivfordeling av ressurser. Dette har vært diskutert i styret og på det overordnede plan ser fordelingen mellom de involverte institusjonene ut å være godt balansert.

NCGC som prosjekt har bidratt til nasjonal koordinering hvilket er en nødvendig vei å gå for å gi et godt grunnlag for individtilpasset behandling. I Trondheim prøver vi å få tettere samarbeid mellom universitet og sykehus. Slikt samarbeid er enda mer nyttig i større format som NCGC; jo mer man inkluderer, jo bedre kvalitet på det du får ut.

Jeg mener at det nasjonale aspektet gir et mer heldekkende prosjekt – dette betyr at alle institusjoner gjør analysene likt, som på sikt gjør at helsetjenesten kan tilby et likt tilbud til alle pasienter over hele landet, som var et uttalt mål for prosjektet. Volum er også viktig – jo mer som samkjøres, både når det gjelder behandling av pasientmaterialet, analysemetodene og bioinformatikk, jo bedre standardisering for å få ut merverdien av et stort materiale. Uten dette kan man ikke sammenligne resultater.

Når finansieringen nå tar slutt er styret bekymret for at NCGC fragmenteres, dette er problematisk – ingen av institusjonene kan drive NCGC videre alene som nasjonal plattform.

I styret diskuterte vi forskjellige finansieringsmuligheter og hvordan man kan ta NCGC videre, og det har vært gjort henvendelse til Norges forskningsråd. Før videreføring som nasjonal plattform må finansiering på plass og berørte institusjoner bør utfordres på å bidra i et spleiselag.

OLAV MELLA

LEDER KREFTAVDELINGEN HAUKELAND UNIVERSITETSSYKEHUS OG UNIVERSITETET I BERGEN

Slik jeg har oppfattet det, har NCGC lykkes med å oppnå mye av målsetningen, men det var kanskje litt ambisiøse mål for det tilgjengelige tidsrommet. Innenfor realistiske rammer har prosjektet oppfylt målene.

Det hadde en god begynnelse, men stoppet så litt opp. Da burde man kjørt på videre. Tidsrommet for prosjektet var for kort, slik at det brått tok slutt når egentlig alt var på plass for å gå videre. Det foreligger ikke en kontinueringsplan, men de som gir midler burde ha en langsiktig horisont for slike prosjekter. Bevilgende instanser har ikke skjønt kompleksiteten og langsiktigheten man trenger i et slikt prosjekt for å komme videre. Uten at man i prosjektet hadde en kobling til de kliniske materialene som alt forelå forut for oppstart, med databanker og tilhørende kliniske data, så hadde det ikke vært mulig å få noe ut av sekvenseringen som er gjort.

Jeg representerer både UiB og HUS, og vi er gjennomgående fornøyde med prosjektet. Innenfor rammene som er realistiske, er vårt håp for prosjektet oppfylt. Vi mener at fra oppdragsgivers hold var forventingene for høye for de gitte rammer. Sekvensering koster mye penger, men er nødvendig for å få data.

Innovasjon er viktig i disse prosjektene, men det er ikke bare for kommersialisering. Det har kommet god innovasjon ut av dette prosjektet, men lite kommersialisering. Det er å vente med så korte prosjekter, men på lengre sikt kan det bli kommersialisering av noen av resultatene. I dette prosjektet synes jeg at innovasjonsutbyttet hovedsakelig ligger i metodologien som er utviklet og i potensialet for helsetjenesteinnovasjon.

Sett fra min side har det vært en rimelig fordeling av ressursene, og jeg har heller ikke registrert protester fra noen av samarbeidspartnere. Ledelsen har sett på hvor kunnskapstyngden ligger, og fordelt midlene på gode prosjekter. Det har gått mer til øst enn til resten, men også vi i vest har fått en betydelig andel, noe som også er naturlig med tanke på prosjektportefølje og forskningstyngde. Skal man føre et prosjekt frem til resultater må man utnytte de ressursene som allerede foreligger når man jobber i en så tidlig fase i utvikling av metoder.

Jeg ser dette som et langsiktig prosjekt: å få til persontilpasset medisin i onkologien. Det er foreløpig mindre enn 5% av våre pasienter som har hatt nytte av slik persontilpasning. Jo mer resultater, jo bedre grunnlag har vi for de valg som tas i behandlingssituasjoner. Feltet krever møysommelig oppbygning over mange år, og informasjon som er samlet gjennom NCGC-prosjektet vil kunne brukes i andre prosjekter.

Resultatene fører ikke til vesentlig overføring av nye metoder til pasientbehandlingen, men genomikk-kunnskapen hos klinikerne øker, både som resultat av dette prosjektet og av det som skjer generelt innen sykdomsutredning og -behandling. Jeg mener resultatene først vil kunne få en plass innen diagnostikken mer enn for behandlingen. En rolle innen kreftbehandling kommer, men det tar nok litt tid. Vi må ikke overselge resultatene – kreftsykdommene er utrolig komplekse og det er langt igjen til vi har nok forståelse av mønstrene, både for mutasjoner og genaktivitet, til å få godt utbytte av genomikk i pasientbehandling.

Jeg tror at prosjektet som er nasjonalt, med tverrfaglig deltagelse fra alle helseregioner, har egenverdi. Det er en stor styrke at man har et slikt tverregionalt prosjekt og styre, og dermed får innspill i de forskjellige fora. Ja, det er viktig med spydspissene, men også de som ikke er kommet fullt så lang, men som øker sin kompetanse, er svært viktige i samarbeidet – blant annet fordi de bidrar med pasientmaterialer. Slik kan man få bidrag fra hele landet og dra fagfeltet sammen.

Vi må innse at prosjektet har vært for kortvarig og at det må bli mulighet til å sende søknad for et mer langvarig, gjerne tiårig prosjekt, som en slags fortsettelse av NCGC. Jeg håper det kan komme nye initiativ gjennom Forskningsrådet – i et lignende, men mer langvarig prosjekt. Fra institusjonene sin side mener jeg at det bør være en sentral enhet som vedlikeholder prosjektet, for ellers blir det ekstremt vanskelig å opprettholde kompetansen. Initiativet er veldig godt, det at man klarte å samle forskjellige miljøer både til å skrive søknaden og å komme i gang. Alle sentrale aktører som har påvirkningskraft bør samarbeide for å løfte tiltak som kan videreføre dette initiativet.

Det finnes andre prosjekter som tar noe fra NCGC opp i seg, flere av de involverte miljøene har fått tildelt status som K.G. Jebsen sentre eller Sentre for fremragende forskning, men disse fokuserer lokalt eller regionalt, og det foreligger ikke et så organisert nasjonalt samarbeid som det vi har sett i NCGC.

FOTO: ØYSTEIN HORGMO, UNIVERSITETET I OSLO

HILDE I. NEBB

FORSKNINGSDEKAN UNIVERSITETET I OSLO

NCGC har vært et viktig konsortium og forskningssenter innen kreftfeltet, der det har vært en pådriver for persontilpasset kreftbehandling. Senteret har vært veldrevet og blitt svært vellykket med en god nasjonal koordinering. Resultater og data som er generert blir viktig i tiden som kommer innenfor helsetjenesten og persontilpasset medisin. Det er synd at det ikke eksisterer noen finansieringskilder nasjonalt for kontinuitet av oppfølgingsprosjekter basert på forskningsdataene generert i NCGC. Senteret har publisert mange svært gode vitenskapelige artikler, og mange flere vil komme i tiden fremover. Dette innovative og tverrfaglige senteret har vært hatt et forskingsmiljø der både unge og etablerte forskere kunne blomstre, der «state-of-the-art» analysemetoder og teknikker innen kreftgenomikk har blitt utviklet.

Universitetet i Oslo, Det medisinske fakultetet, har vært stolt av å være partner i NCGC.

ERLEND B. SMELAND

FORSKNINGSDIREKTØR OSLO UNIVERSITETSSYKEHUS, STYRELEDER

Jeg synes prosjektet har vært veldig vellykket, både i forhold til strategien med å gå løs på ulike krefttyper, og godt nasjonalt samarbeid, men de tekniske problemer og forsinkelsene vi har sett er beklagelige. Det å få på plass en god analysestrøm var nødvendig, men arbeidet med dette bidro til forsinkelsene. I tillegg ga utfordringer med indexhopping betydelige utfordringer og forsinkelser, men her bidro miljøet til viktig avklaring og publisering av problematikken. Samlet sett var likevel metodeutvikling og god kvalitetskontroll helt avgjørende for kvaliteten i leveransene. Jeg mener også at dette prosjektet faktisk har ført til en nødvendig fartsøkning i etableringen av persontilpasset medisin innen kreftområdet i HelseNorge. Bekymringen nå er at det ikke er en naturlig videreføring av prosjektet og at man da tar ett steg tilbake vedrørende innføring av presisjonsmedisin i Norge. Det tar lang tid i helsevesenet å bygge opp tilsvarende kompetanse hvis man baserer seg på finansiering fra prosjekt til prosjekt. Det er en stor ulempe at arbeidet, som er gjort ved å samle kompetanse og opparbeide samarbeid gjennom dette prosjektet, ikke blir direkte videreført. NCGC har vært et viktig initiativ – og det

er viktig å ikke stanse opp nå når finansieringen avsluttes. Arbeidet må defineres innenfor helsevesenets oppgaver, og så må man definere hvordan det skal organiseres.

Det har vært svært viktig at det gjøres denne type analyser både på norske pasienter som rekrutteres inn i studier og som grunnlag for nye studier, selv om det siste ikke var lagt inn som en del i dette prosjektet. Det har vært begrenset med resultater når det gjelder innovasjon i prosjektet. Det har ikke vært fokusert mye på det i NCGC som helhet, og innovasjonsdelen har mer vært knyttet mot de enkeltes prosjekters profil, men dette er kanskje ikke kommunisert godt nok.

Det har vært viktig å ha med alle regionene, og dette har vært en ganske god prosess med lite støy. Helt i starten var det litt diskusjon rundt fordeling av midler, der jeg som styreleder var involvert, men det hele ordnet seg på en tilfredsstillende måte. At uenigheter rundt fordeling av midler har vært fraværende etter startfasen, betyr at ledelsen har klart å balansere godt mellom gruppene og prosjektene Dersom det hadde vært store diskusjoner rundt fordelingen av bevilgede midler ville det kommet opp til styret.

Man må være tydeligere på å definere ansvaret for at helsetjenesten er med på viktige utviklingsområder der nytteeffektene ikke er ferdig dokumentert, men der man bidrar til å dokumentere effekt og kostnader på særskilt lovende områder for å få tidlig erfaring med dette og å bygge opp nasjonal kompetanse i helsevesenet. Presisjonsmedisin er et slikt område. Et annet eksempel er etablering av protonterapi i Norge. Selv om det ikke er vist sikker effekt av denne terapien, brukes det store summer på dette. Innen protonfeltet bygger man opp nasjonalt tilbud innen helsetjenesten fordi man tror at denne terapiformen vil ha tilsvarende effekt på tumor, men føre til mindre friskvevskade og derved mindre senskader. Det samme gjaldt positronemisjonstomografi (PET) som heller ikke hadde vist sikker effekt før den ble etablert. For en del trender må vi i helsevesenet i Norge være med også under utprøvingsfasen og bygge opp kompetansen i helsevesenet. I NCGC-prosjektet har man vært gode til å sparre inn mot de deltakende institusjonene, det neste skrittet vil være å ta det som er bygget opp inn i diagnostikken.

Prosjektet har inkludert regionale og nasjonale faggrupper og er et veldig godt eksempel på nasjonalt samarbeid. Prosjektet er basert på tillit skapt gjennom tidligere samarbeidsrelasjoner, helt fra tiden med teknologiplattformene i Forskningsrådets «Funksjonell Genomforskningsprogram» (FUGE). Selv bruker jeg dette som eksempel på langvarig nasjonalt samarbeid som fungerer utmerket. Jeg mener at man bør benytte de strukturer som finnes i prosjektet når det nå lages ny struktur for persontilpasset kreftbehandling – denne bør bestå av en norsk nasjonal struktur, med regionale fagråd koblet mot et nasjonalt fagråd og mot forskningsdirektører, administrerende direktører og fagdirektører i alle RHF-ene.

Det har vært diskutert i styret hvordan dette kan tas videre. Det er stor faginteresse for å fortsette NCGC-samarbeidet, også uten økonomisk støtte, men det ville vært best om det blir økonomisk giv i prosjektene, siden det da blir lettere å beholde et samarbeid. I helsetjenesten kan NCGC knyttes mot nasjonalt fagråd for kreft gjennom regionale kompetansesentre og regionale fagråd for slik å styrke disse. Et NCGC-basert nettverk vil i fortsettelsen kunne være åpent også for andre fagpersoner.

En mulighet for å fortsette NCGC med økonomisk støtte ville være gjennom Forskningsrådets nasjonale program for klinisk behandlingsforskning (KLINBEFORSK), men dette vil kreve en omfattende søknad og konkurranse om tildeling.

Avslutningsvis vil jeg gi ros til ledelsen og det administrative apparatet for en meget god jobb, inkludert en svært god kontroll på økonomi-

og fagrapportering. Dette har medført at det har vært lite bekymringsfullt for styret å følge fremdriften i prosjektet.

KNUT M. TORGERSEN

SENIORRÅDGIVER PFIZER ONKOLOGI

Jeg mener prosjektet har vært vellykket og oppfylt det grunnleggende målet, ambisjonen om å lage en kunnskapsplattform for molekylær diagnostikk. Denne ble etablert for på sikt å utbedre infrastrukturen i helsevesen og legge til rette for en mer plattform-basert molekylær diagnostikk som er nødvendig for å møte utfordringene og kravene til neste generasjons-kreftbehandling. Vi er i en overgangsprosess – fra diagnostikk av enkeltgener til diagnostikk basert på en molekylær plattform – og vi trenger å øke kapasiteten for dette.

De praktiske aspektene av NCGC er nyttig lærdom for helsevesenet, også for å bygge kompetanse på NGS-analyse av kliniske prøver. Prosjektet har vært viktig fordi man lærer gjennom å gjøre, og dermed ser muligheter og begrensninger ved en slik tilnærming. Mulighetene og begrensningene går både på det rent teknologiske, men også på det juridiske rammeverket. Dette er en viktig erfaring – før man gjør et slikt prosjekt vet man ikke om alle flaskehalser og om dagens lovverk er funksjonelt, noe som er viktig for videre vurderinger. Når det gjelder det faglig medisinske er den tverrfaglige tilnærmingen og samarbeidet i seg selv svært viktig å styrke i helsevesenet. Dette er nødvendig for at vi skal kunne benytte persontilpasset medisin slik helseministeren ønsker.

Mange av de nye medisinene krever identifikasjon av molekylære markører for å identifisere de pasientene som har nytte av dem, og molekylære undersøkelser er dermed en forutsetning for bærekraftig bruk, også økonomisk. Norge ligger langt etter på infrastruktur og kompetanse innen genprofilering, og dette kreves i økende grad også for å kjøre kliniske studier.

Det er i seg selv ikke innovativt å bruke NGS – det som går på innovasjon er hvordan man kan få en slik plattformdiagnostikk integrert i det norske helsevesen og hvordan man kan nyttiggjøre seg informasjonen. De store prosjektene knyttet til NCGC, den translasjonelle grunnforskningen, er innovativ og genererer ny viten. Mer omfattende bruk av NGS i kreftomsorgen vil danne et økende datagrunnlag for viktig innovasjon videre. Dette er neste nivå av «evidence-based medicine» og skal dette tilbys norske pasienter må vi komme videre- det er helt grunnleggende.

Dette prosjektet har vært vellykket i å utvikle nasjonale nettverk, men har ikke oppnådd den kontaktflaten med de større kliniske miljøene som man kunne håpe. Selv om mange klinikere er med i NCGC har man ikke klart å mobilisere og involvere et bredere klinisk engasjement – å motivere fagmiljøene til å benytte NCGCs metoder i prosjekter på sykehusene. Implementering av metoder i pasientbehandling var en viktig motivasjon fra farmasøytisk industris side – at NCGC ikke skulle være et rent forskningsprosjekt, men en basis for en utbedret klinisk infrastruktur. Ambisjonene videre må være at denne erfaringen ikke går tapt og at sykehusledelsen tar lærdom av de erfaringene som er gjort.

I et litt større perspektiv er det ingen grunn til at man ikke kan innføre molekylær testing for alle relevante kreftpasienter i Norge, slik de klarer det i Frankrike, der de har 28 diagnostiske sentre. Man lager mange barrierer og politiske hindringer på nasjonalt og regionalt nivå – men vår ambisjon bør være at uansett hvor man bor i Norge skal man ha samme tilgang til kreftdiagnostikk og behandling. I tillegg vil jeg spesielt fermheve behovet for avansert

diagnostikk for å kunne delta i fremtidige kliniske studier. Er ikke dette en integrert del av det kliniske programmet på sykehuset, har man rett og slett ikke kompetansen som kreves for å delta.

Videre vil mye ligge på hva man er politisk motivert for å gjøre – i NCGC sitter man på vitenskapelig faglig innsikt for virkelig å etablere persontilpasset medisin i Norge. Derfor bør denne erfaringen kobles til diskusjonen om helsepolitiske prioriteringer og en forbedret kreftbehandling i Norge.

PROSJEKTLEDELSE

Konsortiet har vært ledet av Ola Myklebost (OUS-Radiumhospitalet[7]) i tett samarbeid med en ledergruppe bestående av Tom Dønnem (UNN), Bjørn Tore Gjertsen (HUS), Jutta Heix og Kjetil Widerberg (OCC), Harald Holte (OUS), Eivind Hovig (OUS), Ragnhild Lothe (OUS), Per Eystein Lønning (HUS), Leonardo Meza-Zepeda (OUS), Sissel Rogne, Sigrid Thoresen eller Elisabeth Gråbøl-Undersrud (Bioteknologirådet), Ole Morten Seternes (UiT), Jan Helge Solbakk UiO), Giske Ursin (Kreftregisteret) og Anders Waage (StOlavUS) og med administrativ støtte i ulike tidsrom fra Eyrun Thune (OUS), Marie Elise Engkvist (OUS) eller Liv Cecilie Vestrheim Thomsen (HUS).

Det er avholdt 13 ledergruppemøter og mye dialog via epost.

Det ble også holdt et stort konsortiemøte med 60 deltagere fra hele landet på Losby 27.–28. oktober 2015 (bildet).

Hele NCGC på symposium på Losby Gods i 2015.

PROSJEKTETS STRUKTUR OG ARBEIDSPAKKER

Vi delte inn prinsipielt ulike oppgaver i prosjektet i arbeidspakker, hver med sin leder:

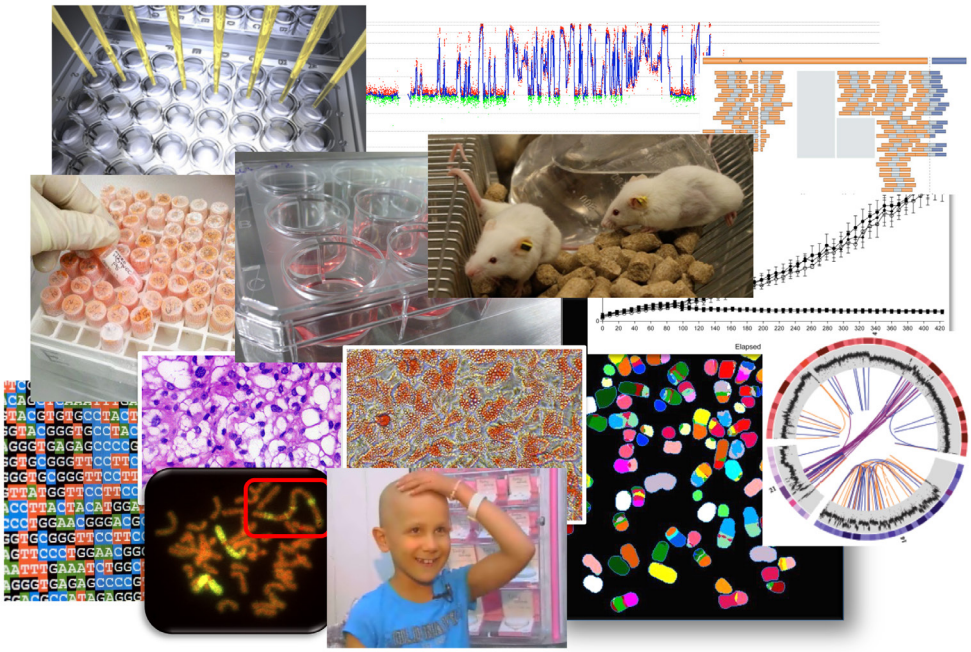
Prosjektledermøte ved Gardermoen. Fra venstre: Sissel Rogne, Anders Waage, Leonardo A. Meza-Zepeda, Rolf Skotheim. Eivind Hovig, Eyrun Thune, Ragnhild A. Lothe, Harald Holte, Odd Arild Lehne, Tom Dønnem, Ole Morten Seternes, Bjørn Tore Gjertsen og Per Eystein Lønning.

ARBEIDSPAKKE 1

MUTASJONSBASERT PASIENTINNDELING

Ledet av Ragnhild A. Lothe. Her undersøkte vi hvordan bestemte mutasjonsmønstre eller spesifikke mutasjoner fordelte seg i ulike pasientgrupper eller svulster med bestemte egenskaper, og om disse funnene kunne brukes til bedre forståelse av pasientenes prognose eller inndeling av pasientene for gitte kreftbehandlinger.

7 Fra 2017 flyttet til Institutt for klinisk medisin 2, Universitetet i Bergen, men med fortsatt bistilling på OUS.



ARBEIDSPAKKE 2

NY MÅLRETTET BEHANDLING OG PREKLINISK VALIDERING

Ledet av Ole Morten Seternes. Her tar vi utgangspunkt i mekanismer som ofte er mutert i en gruppe pasienter, og som vi mener det kan finnes målrettet behandling mot. Vi har etablert en rekke prekliniske modeller for krefttypene vi undersøker, modeller i form av cellelinjer som stammer fra pasientprøver, eller kreftceller fra pasienter som er transplantert til immundefekte mus. Disse modellene er ikke perfekte sykdomsmodeller, men det beste alternativet til kostbar og risikabel utprøving på pasienter. Vi har analysert genene i cellelinjene, slik at vi kan finne de mest relevante modellene for å studere en bestemt mekanisme, og kan da behandle dem i laboratoriet for å se om det er grunnlag for å gå videre. Vi har også konstruert en rekke spesielle modeller for å analysere observerte mutasjoner i en meget viktig gruppe proteiner, såkalte kinaser, som er sentrale i kreftbiologien.

ARBEIDSPAKKE 3

TERAGNOSTISK TOLKNING OG KLINISK UTPRØVING

Ledet av Bjørn Tore Gjertsen. Denne arbeidspakken tolker funnene i pakke 1 og 2 med tanke på klinisk bruk, og vurderer hvordan aktuelle funn kan valideres ved klinisk utprøving.

ARBEIDSPAKKE 4

BIOINFORMATIKK, DATADELING OG NASJONAL INFRASTRUKTUR

Ledet av Eivind Hovig. Denne oppgaven er sentral for alle studiene, og inkluderer både den omfattende infrastruktur og metodologi som skal til for å håndtere, lagre og analysere de store og komplekse datamengdene fra eksomsekvenseringen, og hvordan data og funksjon kan deles med gruppene i alle helseregioner. Også deling gjennom Kreftregisteret og med forskere i andre land er inkludert.

ARBEIDSPAKKE 5

ETISKE, JURIDISKE OG SAMFUNNSMESSIGE ASPEKTER

Ledet av Jan Helge Solbakk. Dette er en sammensatt arbeidspakke, som omfatter medisinsk etikk, jus, helseøkonomi, samfunnsdialog og innovasjon. De tre siste oppgavene har hatt egne prosjektledere, henholdsvis Ivar Sønbø Kristiansen eller Liv A. Augestad, Bioteknologirådet og Oslo Cancer Cluster.

ARBEIDSPAKKE 6

TEKNOLOGIPLATTFORM

Ledet av Leonardo A. Meza-Zepeda. Dette er kjernefunksjonen i prosjektet, som utfører all sekvenseringen og produserer data til arbeidspakke 4.

Forskningsgruppene

Kreftprøver på tørris på vei til NCGC.

NCGC er et svært tverrfaglig prosjekt, og inkluderer grupper med fokus på onkologi (medisinsk kreftbehandling), kreftbiologi, genetikk, genomteknologi, bioinformatikk, epidemiologi, helseøkonomi, jus, etikk, innovasjon og samfunnsdialog, og også innen hver av disse gruppene er det tverrfaglige team. Fordi forskningstemaet er svært komplekst, er hver enkelt gruppe liten innen dette feltet. Vi ser at dette konsortiets komplementære kunnskap, erfaringer og kompetanse har vært helt avgjørende for å løse disse oppgavene.

I tillegg til disse korte beskrivelsene av de mest relevante sidene ved hver gruppe finner man lenker til gruppenes egne nettsider på kreftgenomikk.no.

FORSKNINGSGRUPPE

Leukemi

Bjørn Tore Gjertsen er professor i hematologi, prosjektleder ved Centre for Cancer Biomarkers (CCBIO) ved Universitetet i Bergen, og Forskningsdirektør i Helse Vest RHF. Gruppens medarbeidere på prosjektet består av Rakel Forthun, Randi Hovland og Monica Hellesøy, og Hans Petter Brodal som har vært lønnet av NCGC i stillingen som postdoktor.

Bjørn Tore Gjertsen

FOTO: BEATE WILLUMSEN

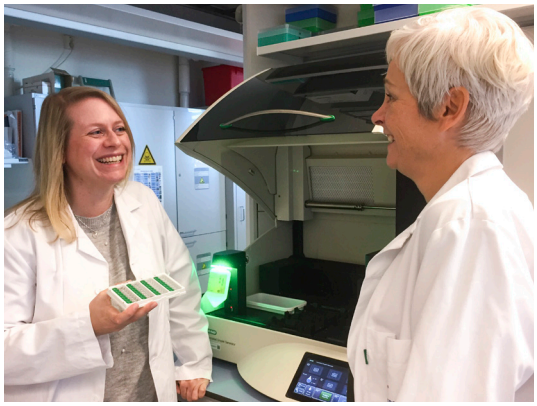
BEHANDLING RETTET MOT CELLESIGNALERING

Gruppen undersøker hvordan cellesignalering ved fosforylering av proteiner (se innledningen) påvirker en spesiell form for celledød kalt apoptose. Andelen celler som dør i apoptose er viktig for kreftpasienters respons på behandling. Vi har spesielt undersøkt hvordan disse mekanismene fungerer i utviklingen av blodkreftsykdommer og hvordan bruk av medisiner kan endre signalene. Vi fokuserer nå hovedsakelig på utvikling av ny behandling for kronisk myeloid leukemi (CML) og akutt myeloid leukemi (AML), to typer blodkreft som begge oppstår fra såkalte «myeloide» celler i beinmargen. Målet er å bruke enkeltcelleanalyser for å måle effekt av å stanse bestemte signaler i cellene, og på bakgrunn av molekylære endringer videre å kunne skille pasienter med sannsynlig behandlingseffekt fra individer som ikke vil ha nytte av en spesifikk behandling.

Gruppens lokaler, både laboratorier og kontorer, ligger i Laboratoriebygget som er tilknyttet både Universitetet i Bergen og Haukeland Universitetssykehus, lokalisert til sykehuscampus i Bergen.

VIKTIGE FORSKNINGSRESULTATER

En større undersøkelse av fosforylerte proteiner i celler fra pasienter med AML viste at intracellulære fosfosignaler reflekterer cellenes utviklingsstadium og kan gi informasjon om hvilke mekanismer som er mutert i svulsten (Forthun 2018). Denne studiens funn av sammenhenger mellom endringer i proteinsammensetning og mutasjoner i cellene vil føres videre for utvikling av proteinbaserte biomarkører for sykdommen AML.



Rakel Forthun og Randi Hovland (t.h.) har vært viktige medarbeidere i leukemiprosjektet.

FORSKNINGSGRUPPENE

Lymfom og lymfombiologi

Dypsekvensering av lymfekreft har vært et samarbeidsprosjekt mellom forskningsgruppen for lymfom, ledet av avdelingsoverlege, dr. med Harald Holte, og forskningsgruppen for lymfekreftbiologi, ledet av seniorforsker June H. Myklebust. Begge gruppene holder til på Kreftklinikken ved Radiumhospitalet, henholdsvis på avdeling for Onkologi og på Seksjon for Kreftimmunologi, Institutt for Kreftforskning. Begge gruppene er en del av et nytt K.G. Jebsen-senter for B-cellekreft, som omfatter forskning på B-celle leukemi, lymfekreft og benmargskreft. Postdoktor Jillian F. Wise har arbeidet på NCGC-prosjektet.

FOTO: BEATE WILLUMSEN

Harald Holte

June Myklebust

Immunterapi benytter ulike prinsipper for å få pasientens egne immunceller til å gjenkjenne og drepe kreftcellene.

Gruppen til Harald Holte fokuserer på klinisk forskning og translasjonsforskning på lymfekreft. Holte og lymfomgruppen leder en rekke ulike kliniske studier, som spenner fra ny målrettet behandling ved bruk av småmolekylære stoffer som hemmer signalveier i kreftcellene, til behandling med ulike typer immunterapi og ytterligere forbedring av konvensjonell cellegiftbehandling. Immunterapi benytter ulike prinsipper for å få pasientens egne immunceller til å gjenkjenne og drepe kreftcellene. I en fase II multisenterstudie for diffust storcellet B-cellelymfom benytter de terapi hvor pasientens egne T-celler tas ut og utrustes med kunstige antigenreseptorer (kimære antigenreseptorer; CAR), før de tilbakeføres til pasienten. CAR vil gjenkjenne kreftcellene og aktivere T-cellene til å angripe kreftcellene. Denne behandlingsformen har gitt svært lovende resultater. En annen form for immunterapi er å gjenopprette aktiviteten til immunceller som har anti-tumor aktivitet, gjennom såkalte sjekkpunktshemmere. Lymfomgruppen deltar i flere fase II-studier hvor blokkering av sjekkpunktsreseptoren PD-1 inngår. I tillegg til å lede en rekke kliniske studier, har gruppen etablert en stor biobank og tilhørende kliniske registre. Dette, kombinert med ulike typer analyser av det innsamlede materialet, muliggjør identifisering av nye prognostiske markører, som igjen kan føre til forbedret studiedesign av nye kliniske studier. Holte har ledet NCGC-sekvenseringsstudiene på tre ulike typer lymfekreft. Hensikten med disse studiene er å utvikle genetiske risikosignaturer for sykdomsprogresjon, samt å identifisere nye mål for terapi.

Gruppen til June Myklebust fokuserer på translasjonsforskning på lymfekreft og samarbeider tett med Holte-gruppen. Målet til

Forskningsgruppene for Lymfom og Lymfombiologi, samt noen sentrale samarbeidspartnere: Foran fra venstre: Baoyan Bai, Jillian Wise, Kanutte Huse, Marianne Brodtkorb, Chloé B. Steen, Lise K. Bollum. 2 rekke: June H. Myklebust, Yngvild N. Blaker, Morten Oksvold, Vera Hilden, Sarah Josefsson, Harald Holte. Bakerst: Erlend B. Smeland, Kathrine Isaksen, Klaus Beiske, Ole Christian Lingjærde, Thea K. Våtsveen, Ibrahim Sektioglu, Hakan Köksal.

Hensikten med disse studiene er å utvikle genetiske risikosignaturer for sykdomsprogresjon, samt å identifisere nye mål for terapi.

forskningsgruppen for lymfekreftbiologi er å bidra til økt kunnskap om sykdomsutviklingen, å utvikle prediktive biomarkører, og å identifisere nye mål for terapi. Responsen på terapi er sterkt påvirket av mikromiljøet, men utviklingen av motstandskraft (resistens) er også avhengig av ulike typer immunceller og kreftcellenes evne til å unnslippe immunangrep. Sammen med nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere studeres forandringer i kreftcellene og immuncellene som omgir kreftcellene. Dette gjøres blant annet ved å analysere mengden av en rekke ulike proteiner på enkeltcellenivå ved bruk av teknologier som væskestrømscytometri og massecytometri. For å finne nye måter immunsystemet kan være blokkert på undersøker vi ulike reseptorer på T-celler i svulstene og hvordan de virker. Sammen med Holte har gruppen vært involvert i NCGC-prosjektet for dypsekvensering av lymfom. Her håper man å identifisere mutasjonsprofiler, altså bestemte mønstre av gener som enten er muterte eller ikke, etter at pasienten har mottatt behandling, og som bedre kan forutsi behandlingsrespons enn mutasjoner i enkeltgener. For å få mekanistisk innblikk i hvordan potensielle «cancer driver» mutasjoner bidrar til tumorcellens aggressivitet, har gruppen etablert CRISPR/Cas9 genredigering i cellelinjemodeller, og kombinerer dette med funksjonelle analyser i cellekulturer. Visjonen er å kunne identifisere optimal behandling for den individuelle pasient (persontilpasset behandling) for lymfompasienter som per i dag ikke kan kureres.

FORSKNINGSGRUPPENE

Tarmkreft, prostatakreft og ovariekreft

Ragnhild A. Lothe, arbeidspakkeleder og prosjektleder for forskningsgruppen for tarmkreft og ovariekreft (eggstokkreft) og Rolf I. Skotheim, prosjektleder for forskningsgruppen for prostatakreft i NCGC, professorer ved henholdsvis det Medisinske Fakultet og det Matematisk-Naturvitenskapelige Fakultet ved Universitetet i Oslo.

Rolf I. Skotheim

Ragnhild A. Lothe

Forskningsgruppene er ved Seksjon for molekylær onkologi ved Institutt for kreftforskning på Oslo Universitetssykehus (OUS)-Radiumhospitalet, og de kliniske samarbeidspartnere har tilhold på OUS-Ullevål, -Rikshospitalet og -Radiumhospitalet, samt Akershus universitetssykehus.

De sentrale medarbeiderne i NCGC-prosjektene våre er: Bjarne Johannessen, forsker med ansvar for informatisk håndtering og lagring av rådatasekvenser, samt preprosessering av eksom- og RNA-sekvenseringsdata. Torstein Tengs, forsker og deltager i oppsetting av preprosessering av eksomsekvenseringsdata. Anita Sveen, forsker med ansvar for oppsett av bioinformatiske pipelines for klinisk anvendelse. Stine Aske Danielsen, forsker og deltager i analysene av kliniske betydning av genavvik påvist i tarmkreftprøvene. Sigrid M. Kraggerud, forsker og utfører av heterogenitetsanalyser av eggstokkreft basert på eksomdata. Marthe Løvf, forsker og utfører av heterogenitetsanalyser av prostatakreft basert på eksomdata.

En fellesnevner for alle disse kreftformene er at vi har NCGC-assosierte prosjekter innenfor feltet tumor-heterogenitet.

Klinisk ansvarlig for tarmkreftprosjektet er professor Arild Nesbakken, for prostatakreftprosjektet professor Karol Axcrona, og for eggstokkreftprosjektet overlege Anne Dørum og professor Ben Davidson.

Vi utfører molekylærbiologisk forskning av utvikling av solide kreftsvulster, som igjen bidrar til mer presis kreftbehandling og diagnostikk. I tett samarbeid med ulike fagdisipliner arbeider vi med såkalt translasjonsforskning innen prosjekter relatert til tarmkreft, prostatakreft og eggstokkreft. En fellesnevner for alle disse kreftformene er at vi har NCGC-assosierte prosjekter innenfor feltet tumor-heterogenitet.

Vi benytter analyser av genomikkdata fra ulike nivåer, både i prekliniske modeller og fra kliniske pasientprøver. Sekvenseringsdata på DNA- og RNA-nivå blir integrert med øvrige typer genomikkdata, resultat fra legemiddel-screening, samt klinisk og histologisk pasientinformasjon. Hensikten er å identifisere undergrupper av pasienter for individuell risikovurdering og å tilby dem bedre tilpasset behandling.

Forskningsgruppen ledes av professorene Anders Sundan og Anders Waage. Vi som har arbeidet med myelomatose holder til i Gastrosenteret og

FORSKNINGSGRUPPE

Myelomatose

Laboratoriesenteret ved St Olavs hospital/NTNU. Sekvensering av DNA har hovedsakelig blitt gjort ved Kjernefasiliteten for genomikk ved NTNU, og prosjektet har vært svært viktig for å styrke denne aktiviteten i Trondheim.

Anders Waage

Anders Sundan

Prosjektet har hatt stor betydning for miljøet, da man ser at sekvensering av DNA og tilhørende bioinformatikkkompetanse for å behandle den store mengden av data vil bli svært viktig både i medisinsk utredning og behandling i tiden fremover.

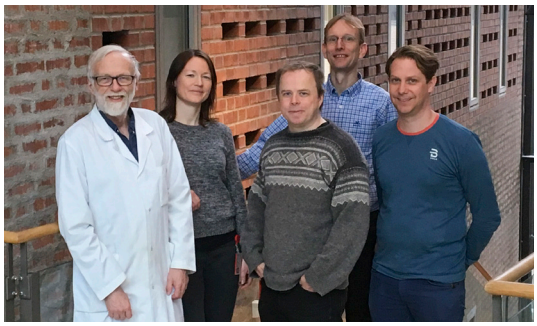
Forskningsmiljøet driver omfattende forskning på myelomatose på blant annet disse problemstillingene:

1. Molekylære undersøkelser rettet mot den viktigste plagen for mange myelomatose-pasienter – skjelettsmerter og benbrudd
2. Studier av naturlig forekommende faktorer i kroppen som «Bone morphogenetic proteins» (testes for medikamentell bruk), PRL3 og heparansulfat
3. Immuncellers betydning ved myelomatose
4. Pasientstudier med utprøving av de mange nye medikamentene mot myelomatose.
5. Epidemiologiske undersøkelser angående familiær forekomst og overlevelse.

Disse studiene er ofte kombinert med undersøkelse av blod og benmarg for å finne ut mer om årsaken til sykdommen.

Prosjektgruppen består av Kristine Misund, Eivind Coward, Even Holth Rustad (for tiden ved Sloan Kettering Memorial Cancer Center, New York), Vidar Beisvåg, Arnar Flatberg, Anders Sundan, og Anders Waage (prosjektleder).

Forskningen har foregått i et større miljø som arbeider med myelomatose med blant andre Magne Børset, Therese Standal, Toril Holien, Emadoldin Feyzi, Anne-Marit Sponås og Tobias Slørdahl.



Fra venstre: Anders Waage, Kristine Misund, Arnar Flatberg, Eivind Coward, Vidar Beisvåg, Anders Sundan og Even Holth Rustad var ikke til stede.

FORSKNINGSGRUPPE

Brystkreft og melanom

Brystkreftgruppen i Bergen har som navnet sier hovedfokus på brystkreft, men forsker også på andre kreftformer, deriblant melanom, som er et av NCGC-prosjektene. Gruppen består av ca. 25 forskere og teknikere, og er ledet av professor Per E. Lønning sammen med Stian Knappskog og Hans P. Eikesdal.

Per E. Lønning

Stian Knappskog

Teamet er tverrfaglig sammensatt av medisinere, molekylærbiologer og bioinformatikere for å kunne gjennomføre større translasjonelle programmer. Miljøet er tilknyttet Klinisk institutt 2 ved Universitetet i Bergen og Kreftavdelingen ved Haukeland Universitetssjukehus. Den daglige forskningsvirksomheten utføres i Mohn Kreftforskningslaboratorium i Laboratoriebygget på Haukeland campus.

Brystkreftgruppen jobber bredt med mange ulike prosjekter, men har følgende tema som hovedfokus:

- Genetiske endringer som gjør kreftceller resistente mot behandling
- Medfødte genetiske faktorer som påvirker risikoen for å utvikle kreft og som resulterer i ulike kliniske uttrykk samt ulik grad av bivirkninger ved behandling
- Hormoner og deres rolle i sykdomsutvikling og behandling ved ulike hormonfølsomme kreftsykdommer
- Kliniske studier basert på genetisk/genomisk kunnskap

Forskningen blir i hovedsak utført innenfor krefttyper som har oppstått i bryst, tykktarm, eggstokker, og føflekker.

Ved Mohn Kreftforskingslaboratorium utføres genanalyser og epigenetiske analyser av pasientmaterialer som blod- og vevsprøver ved hjelp av et bredt spekter av molekylærbiologiske metoder, herunder massiv parallell sekvensering (NGS) samt informatisk analyse av NGS-sekvenseringsdata.

I tillegg til analysene som utføres direkte på pasientmaterialene, er det i gruppen utstrakt bruk av laboratoriestudier for å bekrefte funn gjort i pasienter. Her benyttes CRISPR / Cas9-modifiserte cellekulturer som et sentralt modellsystem.

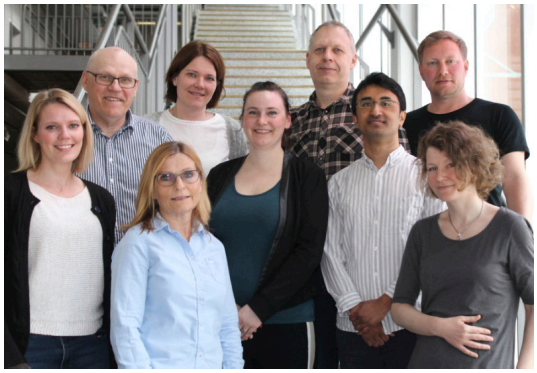
NCGC-PROSJEKTER

Vi har i hovedsak arbeidet med de to prosjektene «metastatisk malignt melanom» og «lokalavansert brystkreft». I begge tilfeller er prosjektet basert på biobanker bygget opp gjennom kliniske studier ledet av Haukeland Universitetssykehus.

FORSKNINGSGRUPPE

Farmakologisk forskningsgruppe

Farmakologisk forskningsgruppe ved Institutt for Farmasi ved UiT Norges Arktiske Universitet, er ledet av professor Ole Morten Seternes. Våre forskningsinteresser er cellesignalering og transkripsjonsregulering med mål om å finne nye angrepsvinkler for behandling av kreft.



Målet har vært å finne genendringenes potensial for å reprogrammere signalveier i kreftcellene.

Mange celler har evnen til å flytte seg mellom ulike vev, spesielt under fosterutvikling, og evne til slik vandring er svært viktig for at immunceller skal kunne funksjonere. Cellevandring er styrt av molekylære signaler, som er måten celler kommuniserer seg imellom. Ved kreftsykdom er kreftcellenes evne til å bevege seg avgjørende for at en godartet kreftsvulst skal forandre seg til en metastaserende og dødelig kreftsykdom. Når en svulst sprer seg vil celler løsne fra primærsvulsten og spres til andre steder i kroppen via blodårer eller lymfekar. Slik vil kreftcellen kunne invadere andre organer enn der den har sitt utgangspunkt, og danne nye svulster der. De fleste kreftrelaterte dødsfall er knyttet til metastaserende kreftsykdom, noe som henger sammen med at det er vanskelig å finne gode terapeutiske strategier for kreft med spredning.

Forskningsgruppen vår er interessert i å forstå hvordan celler er i stand til å løsne fra den opprinnelige kreftsvulsten (primærsvulsten), invadere omkringliggende vev, og spre seg til andre organer. Disse prosessene er nøye regulert og vi ønsker å avdekke hvilke biologiske signalveier som er viktig for denne reguleringen. Vi har spesielt fokus på rollen til de signalveiene som er regulert av en stor gruppe enzymer som kalles kinaser, og som regulerer både seg selv og andre proteiner ved å overføre fosfatgrupper. De fleste av de nye målrettede medisinene er rettet nettopp mot mutasjoner i slike enzymer.

Målet vårt er at vi gjennom studier kan identifisere nye mekanisme-baserte mål for medikamenter som kan brukes i behandling av kreft. Vi bruker «live imaging», billedanalyse av cellenes bevegelser i tre dimensjoner, samt biokjemiske og molekylærgenetiske tilnærminger for utforske rollen til ulike MAP-kinaser i kreft-cellenes vandring.

Vi er med i arbeidspakke II: *Preklinisk validering* og vi har bidratt i prosjektene som har leukemi og lymfom som hovedfokus. I disse prosjektene har vi hatt spesiell interesse av å avdekke rollen til kreftspesifikke genendringer og særlig til mutasjoner som påvirker cellesignalering. Målet har vært å finne disse genendringenes potensial for å reprogrammere signalveier i kreftcellene. Videre har vi ønsket å undersøke hvordan denne reprogrammeringen kan påvirke utvikling av kreftsykdom og svulstens følsomhet for stoffer eller medisiner som kan hemme disse prosessene.

FORSKNINGSGRUPPE

Mesenkymal kreftbiologi

Leder for NCGC, professor Ola Myklebost, har forsket på kreft i støtte- og bindevev, såkalte sarkomer, ved Institutt for kreftforskning ved Radiumhospitalet i flere tiår. Leder for NCGCs sekvenseringsaktivitet, Leonardo A. Meza-Zepeda, har sin forskningsaktivitet i denne gruppen, og har spesialisert seg på mesenkymal kreftgenomikk. Postdoktor Susanne Lorenz og PhD-student Robert Hanes har vært ansatt på prosjektet.

FOTO: ALEXANDER HAGSTADIUS

Ola Myklebost

Blant unge mennesker er andelen av kreftpasienter som har sarkom nærmere 15 %, hovedsakelig fordi disse vevene vokser mye tidlig i livet, men sannsynligvis også fordi en del mennesker har en arvelig predisposisjon for å utvikle slik kreft som gjør at den oppstår så tidlig i livet.

Sarkomer kalles ofte mesenkymale svulster fordi de antas å oppstå fra mesenkymale vev, de vev som stammer fra den indre cellemassen i embryoets tidlige stadier, og gir opphav til blant annet binde- og støttevev, slik som bein, brusk, muskler, fett etc. Dette er nok en sannhet med modifikasjoner, men gjelder for de fleste av de mer enn 50 undertypene av sarkom. Antagelig fordi disse cellene, i motsetning til f.eks. celler på kroppens overflater eller i blodsystemet, som hele tiden må erstattes, sjelden deler seg hos voksne mennesker er dette en uvanlig krefttype som bare utgjør rundt 1 % av krefttilfellene totalt. Blant unge mennesker er andelen av kreftpasienter som har sarkom nærmere 15 %, hovedsakelig fordi disse vevene vokser mye tidlig i livet, men sannsynligvis også fordi en del mennesker har en arvelig predisposisjon for å utvikle slik kreft som gjør at den oppstår så tidlig i livet.

Med bakgrunn fra cellebiologi og som pionér innen genomforskning har Myklebost særlig studert genforandringer og hvordan de påvirker pasientceller sine egenskaper. Gruppen hans har fokusert på to undertyper av sarkomer, osteosarkom (= bensvulster) og liposarkom (= fettvevsvulster), som begge antas å oppstå fra umodne mesenkymale celler. Til tross for dette er sykdommene ganske forskjellige: liposarkom er en typisk kreftsykdom som rammer eldre mennesker, mens osteosarkom forekommer hyppigere i barn og unge. Liposarkomsvulster har ofte relativt normale kromosomer, men har noen spesifikke genendringer som knyttes til undertyper av kreften (Garsed 2014), mens kromosomene i osteosarkomer oftest er veldig kaotisk rearrangert (Lorenz 2016).

Gruppen har laget en udødelig cellelinje fra umodne, normale mesenkymale celler som kan modnes i laboratoriet til de gjenspeiler egenskapene til benvev eller fettvev (Skårn 2014), og som brukes til sammenligningsforsøk opp mot celler fra de to sarkomtypene. Vi har også etablert en rekke slike cellelinjer fra forskjellige pasientprøver og fått flere tilsendt fra forskere i utlandet, og bruker disse cellelinjene som sykdomsmodeller for å forsøke å forstå sarkomenes egenskaper og til å prøve ut nye behandlinger. Videre har vi etablert en lang rekke dyremodeller ved å transplantere biter av svulster fra pasientprøver til mus med defekt immunforsvar. Disse modellene gjenspeiler pasientenes sykdom mye bedre enn cellelinjer kan gjøre fordi kreftcellene vokser i en organisme

Sentrale personer i sarkomprosjektet. Fra venstre: Ola Myklebost, patolog Bodil Bjerkehagen, Leonardo A. Meza-Zepeda, onkolog Kjetil Boye, onkolog og leder sarkomprogrammet ved OUS Kirsten Sundby-Hall, ortoped og leder for Nasjonal kompetansetjeneste for sarkom Olga Zaikova.

når de vokser i dyremodellene og ikke i det kunstige miljøet som dannes i en cellekultur. Vi bruker slike modeller til å bekrefte at funn som har vist seg lovende i cellekulturer også gjenfinnes i mer pasientlike kreftmodeller. Det vil som oftest være krav fra industrien om at resultater fra slike dyrestudier foreligger før man vil bidra til å prøve ut en behandling på pasienter.

Gruppen er med i en rekke internasjonale nettverk og samarbeid, noe som er helt nødvendig med slike sjeldne svulster. Som en videreføring av det European Network of Excellence on Bone Tumours, der Myklebost ledet arbeidspakken for osteosarkom, ble de partnere i gruppen for bensvulster i det Internasjonale Kreftgenomikkonsortiet (ICGC), der prøvene fra Radiumhospitalet var et viktig bidrag til flere solide arbeider (Behjati 2013, Tubio 2014, Behjati 2017). Dette samarbeidet hadde også viktige positive ringvirkninger for NCGCs bioinformatikk-utvikling (se senere). Også innenfor genomikk- og liposarkomforskning har gruppen vært en partner i flere internasjonalt finansierte forskningsprosjekter.

I NCGC har vi vært ansvarlig for sarkomprosjektet, inklusive en rekke prekliniske studier av mulige nye behandlingsmetoder, med tilleggsfinansiering fra ulike kilder, blant andre Krafttak mot kreft og Radiumhospitalets Legater. Myklebost er også sterkt involvert i ELSA-pakken, der han er medveileder for flere PhD-studenter.

Myklebost har nå flyttet til Bergen der han er ansatt som professor på Institutt for klinisk medisin 2 ved Universitetet i Bergen og i bistilling som forsker ved Regionalt senter for arvelig kreft ved Haukeland universitetssjukehus. Han er partner i K.G. Jebsensenteret for genombasert kreftbehandling som er knyttet til Brystkreftgruppen til Lønning. Nettside: myklebost.uib.no.

FORSKNINGSGRUPPE

NCGC teknologiplattform for sekvensering

Teknologiplattformen i NCGC er basert på Oslo Universitetssykehus (OUS) sin genomikkplattform ved Radiumhospitalet[8]. Denne plattformen har spesialisert seg på kreftgenomikk og ledes av seksjonsleder, dr philos Leonardo A. Meza-Zepeda.

FOTO: TERJE HEIESTAD

Leonardo A. Meza-Zepeda

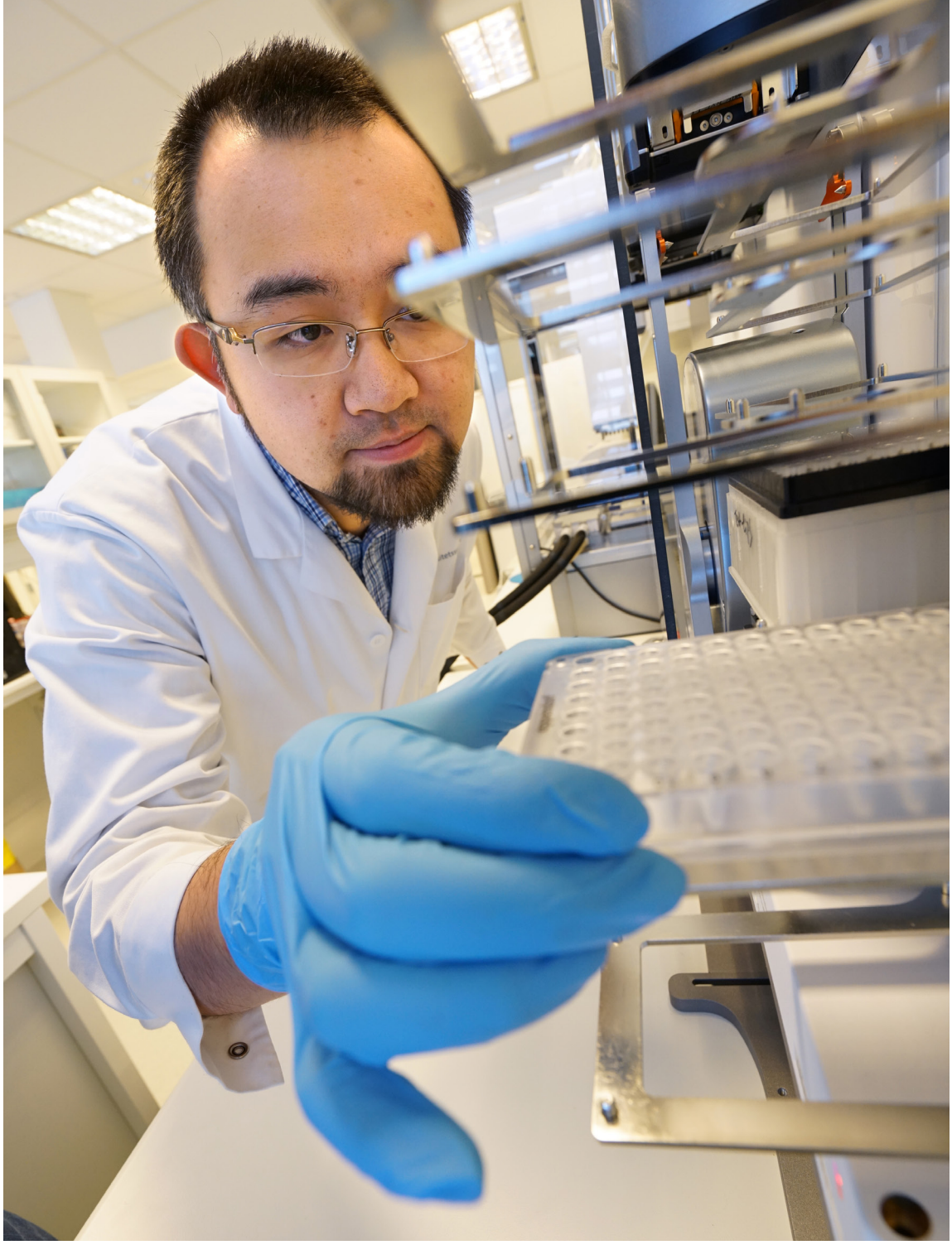
NCGC sin teknologiplattform har spesialisert seg på genomanalyser av kreftprøver.

Kjernefasiliteten for genomikk ved OUS har, sammen med fasilitetene ved de andre institusjonene i NCGC, vært essensiell for oppbygning av infrastruktur og kompetanse innenfor kreftsekvensering i prosjektet. Ulike protokoller for både prøvebehandling og analyser har blitt implementert og validert. Dette er både protokoller som dekker studier av hele genomer, bare de kodende eksomene og studier som benytter genpaneler med spesifikke kreftrelaterte gener. Sentral i dette arbeidet er Jinchang Sun, som gjør det molekylære arbeidet med sekvensering og kjøring av genpaneler, og som bestyrer roboter og sekvenseringsmaskiner. Hans enormt samvittighetsfulle arbeid har vært helt avgjørende for kvaliteten på resultatene våre.

I begynnelsen av prosjektet ble det gjennomført en omfattende uttesting av flere sekvenseringsprotokoller for bruk ved eksomanalyser. Dette førte frem til en protokoll som best dekket behovet til NCGC (Chilamakuri 2014, Alioto 2015). Videre har teknologiplattformen etablert automatisering av arbeidsprosessene på laboratoriet, noe som har gjort det mulig å standardisere arbeidet slik at mange prøver kan bli prosessert parallelt. I løpet av prosjektperioden har mer enn 2000 prøver fra 10 forskjellige prosjekter blitt bearbeidet og undersøkt. Protokollene for disse prosessene har hovedsakelig blitt utviklet og standardisert på Kjernefasiliteten for Genomikk ved OUS. Disse brukes nå også ved andre kjernefasiliteter for Genomikk, både ved Norges teknisk-naturvitenskaplige universitet og ved Universitet i Bergen.

NCGC sin teknologiplattform har i samarbeid med forskjellige forskningsgrupper utviklet et kreftpanel som dekker hele 900 kreftrelaterte gener. Dette panelet inneholder både kjente gener som driver kreftutviklingen, gener som disponerer for kreft, og spesifikke fusjonsgener (kreft-translokasjoner, det vil si biter av ulike kromosomer som er brutt og skjøtt sammen med andre). Panelet har blitt brukt for sekvensering av kreftsvulster i flere prosjekter, både via tradisjonelle vevsprøver og ved bruk av flytende biopsier. I tillegg har vi for flere prosjekter utformet valideringspaneler som dekker kreftmutasjoner som er hyppig forekommende for noen undergrupper av kreft. Teknologiplattformen har også etablert protokoller for hvordan prøver bør behandles og oppbevares for at en vellykket sekvensering skal være mulig. Dette gjelder for eksempel vev som har vært

8 http://oslo.genomics.no



Jinchang Sun bruker roboter for å preparere kreftprøvene for sekvensering. Analysen av ett sett med 96 prøver koster rundt en million kroner, så her må man være stø på hånden!

FOTO: TERJE HEIESTAD

gjennom formalin- og parafinfiksering, en oppbevaringsmetode som er svært vanlig, men som delvis ødelegger innholdet i svulstene. Videre har vi utviklet protokoller for optimalisering av sekvenseringsprosessene der det foreligger svært små mengder av tumorvev (for eksempel etter finnålsbiopsi, som er en ultralydveiledet prøvetaking med tynn nål). I tillegg har vi testet og etablert flere protokoller for å finne mutasjoner i sirkulerende kreft-DNA fra flytende biopsier (for mer detaljer, se CircSarc-prosjektet, side 73).

Teknologiplattformen i NCGC har vist at det er mulig å gjøre kreftsekvensering i stor skala i Norge. Infrastrukturen og kompetansen som har blitt bygget opp lokalt ved institusjonene som deltar i NCGC har også vært avgjørende for å videreutvikle feltet på et nasjonalt nivå. Denne kompetansen som vi nå sitter inne med bør benyttes til å etablere mer avansert kreftsekvensering for rutinemessig bruk i klinikkene. Dette vil gi økte muligheter for riktig diagnose og bedre valg av behandling for hver enkelt kreftpasient i Norge.

FORSKNINGSGRUPPE

Kreftbioinformatikk og systembiologi

Professor Eivind Hovig har ledet NCGCs bioinformatikk-aktivitet, og har sin egen forskningsgruppe som fokuserer på melanom. Deltakerne i NCGCs bioinformatikk-gruppe har vært postdoktor Sigve Nakken, PhD-student Daniel Vodák og programmerere Lars Birger Aasheim og Ghislain Fournous. Gruppen er lokalisert både på OUS-Radiumhospitalet og Institutt for informatikk, UiO, og har tett samarbeid både med gruppen på UiO som driver datasystemet vi bruker, «Tjenester for sensitive data» (TSD), og bioinformatikk-miljøene i de andre regionene, samt det europeiske samarbeidet ELIXIR.

Eivind Hovig
FOTO: BEATE WILLUMSEN

Arbeidslaget har hatt ansvaret for

i) utvikling, iverksetting og vedlikehold av NCGCs analysestrømmer for svulst-sekvensering,

ii) etablering og tilgang til godt beskyttede lagrings- og tungregningsressurser for følsomme data (TSD),

iii) analysen (herunder kvalitetssikring) av data fra alle pasientprøvene som er blitt sekvensert i regi av NCGC.

I den grad det har vært kapasitet, har vi også hatt gleden av et faglig samarbeid med flere av forskningsgruppene som deltar i NCGC, ofte i form av ytterligere dataanalyser for ulike forskningsformål. I løpet av prosjektets levetid har vi til stadighet støtt på betydelige og ofte uforutsette utfordringer innenfor ansvarsområdene definert ovenfor. Disse utfordringene er nærmere beskrevet i prosjektdelen, der vi rapporterer hvordan vi løste dem og hvor vi også deler noen generelle erfaringer og betraktninger vedrørende storskala informatikkløsninger for sensitive data.

De mest sentrale bioinformatikerne i prosjektet. Fra venstre: Sigve Nakken (postdoc), Daniel Vodák (PhD-student) og Eivind Hovig.

Evind Hovig diskuterer oppsette av tjenermaskinene som lagrer analysedataene med postdoc Susanne Lorenz.

FOTO: TOM A. KOLSTAD

FORSKNINGSGRUPPE

Kreftregisteret

Prosjektleder for Kreftregisteret (KRG) er professor og direktør Giske Ursin. KRG etablerer viten og sprer kunnskap som skal bidra til å redusere byrden med kreftsykdom. KRG samler inn data og utarbeider statistikk om kreftforekomsten i Norge, og har også en utstrakt forskningsaktivitet. Vi har også det administrative ansvaret for de offentlige screeningprogrammene i landet – Mammografiprogrammet og Livmorhalsprogrammet, samt et pilotprosjekt på tarmkreftscreening.

Giske Ursin

FOTO: BEATE WILLUMSEN

I dette prosjektet har vi ønsket å undersøke nytten av å inkludere genomdata i KRG og hvordan dette i tilfelle kan gjøres.

KRG ble opprettet i 1951 og er et av de eldste nasjonale kreftregistre i verden. Dette, kombinert med det unike personnummersystemet vi har i Norge, gjør at KRGs data er særdeles godt egnet til å etablere ny viten gjennom forskning og å spre kunnskap om kreftsykdom, også i et internasjonalt perspektiv. Staben i Kreftregisteret består av vel 180 personer (160 årsverk) og er organisert i tre fagavdelinger, tre screeningseksjoner og en stabs-/støtteavdeling. Det er ca. 23 forskere i staben, samt 20 postdoktorer/stipendiater med ulike typer faglig bakgrunn, blant annet fra medisin, statistikk, informatikk og biologi. KRG er en del av Helse Sør-Øst RHF, og er organisert som selvstendig institusjon under Oslo universitetssykehus HF med eget styre.

Alle krefttilfeller i Norge skal meldes inn til KRG. Også forstadier til kreft, eller om diagnose stilles for første gang ved obduksjon, skal sykdomstilfellene rapporteres.

KRGs kompetanse innen diagnostikk og behandling er stadig økende. Med bakgrunn i dette har Kreftregisteret, i samarbeid med de kliniske miljøene, utviklet nasjonale kvalitetsregistre for behandling av kreft.

I dette prosjektet har vi ønsket å undersøke nytten av å inkludere genomdata i KRG og hvordan dette i tilfelle kan gjøres. Vi har også vært med på nye søknader fra NCGC om midler til pilotstudier på dette, som dessverre ikke har fått tilslag.

I dag er vurderingene for implementering av nye behandlingsmetoder og medikamenter basert på resultater fra nøye kontrollerte kliniske studier der en rekke undergrupper av pasienter er utelukket, og det er sannsynlig at nytteverdien ikke blir den samme ved alminnelig bruk i helsevesenet. En svært spennende mulighet hadde vært å kombinere genomdata, informasjon om sykdomsbehandling, og resultater fra kvalitetsregistre når nye målrettede medisiner tas i bruk, for slik å få «real-world»-datagrunnlag etter at medikamentet har vært benyttet i den kliniske hverdag.

FORSKNINGSGRUPPE

ELSA

ELSA (ethical, legal and societal aspects)-gruppen er en del av et europeisk ELSA-nettverk som forsker på de etiske, juridiske og samfunnsmessige aspektene som dukker opp rundt nyere «life sciences», deriblant feltene genomikk og nanoteknologi. I tillegg har NCGCs ELSA-arbeidspakke hatt underprosjekter for helseøkonomi, som ledes av Ivar Sønbø Kristiansen og Liv Augestad, innovasjon og dialog med næringene, som ledes av Oslo Cancer Cluster, og samfunnsdialog, som ledes av Bioteknologirådet, og som omtales separat.

Jan Helge Solbakk

FOTO: BEATE WILLUMSEN

ELSA-gruppen i NCGC har bestått av følgende personer: Professor Jan Helge Solbakk (leder), Isabelle Budin Ljøsne (PhD-stipendiat, forskningsetikk), Heidi Beate Bentzen (PhD-stipendiat, jus), Anita Lakshmi Iyer (PhD-stipendiat, helseøkonomi), og Benedikte Victoria Lindskog (forsker). ELSA-gruppen har holdt hus ved Senter for medisinsk etikk, Institutt for helse og samfunn, Det medisinske fakultet, UiO.

Vår gruppe forsker på de etiske og juridiske aspektene av persontilpasset medisin. Forskningen i ELSA-gruppen inkluderer 3 individuelle PhD-prosjekter samt et fellesprosjekt: *Sarkompasienters og helsepersonells perspektiver vedrørende behandling av individuelle genetiske forskningsopplysninger* (NoSarC – ELSA). I vår forskning har vi benyttet oss av en rekke ulike kvalitative forskningsmetoder, rettsdogmatisk metoder og rettskildestudier.

FORSKNINGSGRUPPE

Økonomisk evaluering av helsetiltak

Forskningsgruppen for helseøkonomi ved Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo, ved professorene Liv Ariane Augestad og Ivar Sønbø Kristiansen forsker både på metoder for økonomisk evaluering og gjør også konkrete evalueringer av ulike helsetiltak eller tjenester.

Det NCGC-assosierte PhD-prosjektet i helseøkonomi, *Health economic approaches to examining the implementation of personalized cancer medicine in Norway*, handler om ressursfordeling, i henhold til det gjeldende juridiske, politiske og etiske rammeverket. Anita Lakshmi Iyer undersøker hvilke roller forskjellige metoder benyttet innen helseøkonomi spiller når persontilpasset medisin blir tatt i bruk i den norske helsetjenesten. Da en stor del av persontilpasset medisin handler om økende bruk av biomarkører i diagnostikk med formål å oppnå målrettet behandling for flest mulig, er fokuset for arbeidet hennes i stor grad rettet mot hvordan man skal forholde seg til en klinisk hverdag hvor man får mye mer informasjon om pasienten og svulstens DNA enn før, og hvilke konsekvenser dette kan ha for prioriteringer fremover. Et delprosjekt i doktorgradsarbeidet inkluderer en modell som ser på økonomiske konsekvenser av mutasjonstesting i lungekreft. Et annet delprosjekt diskuterer forskjellige verdibegreper som er brukt innenfor persontilpasset medisin og hvorvidt disse bør vektlegges. Resultater fra *NoSarC – ELSA-studien* vil også inngå i PhD-prosjektet.

Helseøkonomigruppen, fra venstre Liv A. Augestad, Anita L. Iyer og Ivar Sønbø Kristiansen.

FORSKNINGSGRUPPE

Bioteknologirådet

Bioteknologirådet er et frittstående, rådgivende organ som er oppnevnt av Regjeringen og hjemlet i lov om framstilling og bruk av genmodifiserte organismer (genteknologiloven) og i lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi med mer (bioteknologiloven). Bioteknologirådet er en høringsinstans for norske myndigheter i forbindelse med saker som vedrører moderne bioteknologi.

Sissel Rogne

FOTO: BEATE WILLUMSEN

Sigrid Bratlie

FOTO: BIOTEKNOLOGIRÅDET

Elisabeth Gråbøl-Undersrud

FOTO: BIOTEKNOLOGIRÅDET

Det nåværende Bioteknologirådet er oppnevnt for en femårsperiode og har 15 medlemmer og fem varamedlemmer. I tillegg har Bioteknologirådet et sekretariat med syv medarbeidere. Sekretariatet til Bioteknologirådet holder til i Stortingsgaten 10, 0161 Oslo, og har vært representert i NCGCs ledergruppe med Sissel Rogne, etterfulgt av Sigrid Bratlie og Elisabeth Gråbøl-Undersrud.

Bioteknologirådet skal bidra med informasjon til publikum og forvaltningen, og fremme debatt omkring de etiske og samfunnsmessige konsekvensene ved bruk av moderne bioteknologi.

Bioteknologirådet arrangerer hvert år åpne debattmøter om aktuelle temaer innen moderne bioteknologi. Video fra de åpne møtene blir vanligvis lagt ut på nett i etterkant. Bioteknologirådet gir ut tidsskriftet GENialt som publiseres både på nett og papir. På nettstedet bioteknologiradet.no tilbyr vi også stoff spesielt tilrettelagt for bruk i videregående skole.

En viktig oppgave for Bioteknologirådet har vært å organisere åpne møter. Her fra NCGCs åpne møte i Litteraturhuset i Bergen.

FORSKNINGSGRUPPE

Oslo Cancer Cluster

NCGC og Oslo Cancer Cluster (OCC)[9] har et felles mål: Gi en mer målrettet og bedre kreftbehandling til hver enkelt pasient. Slik kan flere bli friske av kreft eller leve lengre med sin kreftsykdom. Prosjektleder er direktør Ketil Widerberg.

Ketil Widerberg

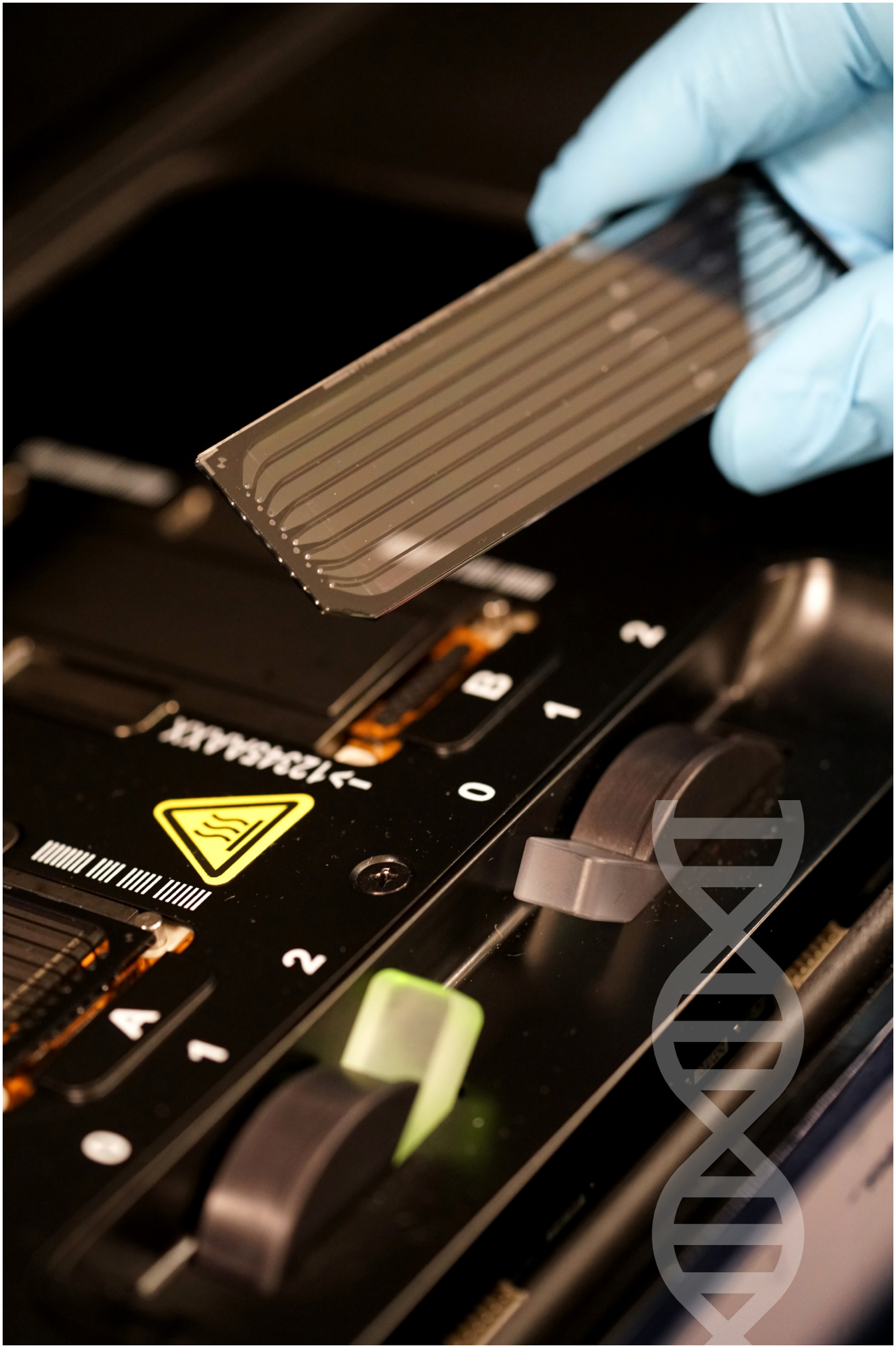
Hovedmålet har hele tiden vært samarbeid; å få menneskene som jobber innen forskning, innovasjon og næringsliv til å snakke mer og bedre sammen slik at vi kan få en raskere overgang til en mer persontilpasset kreftbehandling.

OCC deltok aktivt i de prosesser som ledet frem til etableringen av NCGC, og videre har OCC jobbet aktivt for å benytte seg av kompetansen og mulighetene konsortiet og forskningsplattformen tilbyr. Målet har vært å bevisstgjøre medlemsorganisasjonene i OCC om den kompetanse NCGC besitter og har bygget opp, og samtidig på beste mulige måte skape arenaer for samarbeid. Dette har vi gjort ved å arrangere Research & Development (R&D) Networks-møter og store tilstelninger som Cancer Crosslinks. Hovedmålet har hele tiden vært samarbeid; å få menneskene som jobber innen forskning, innovasjon og næringsliv til å snakke mer og bedre sammen slik at vi kan få en raskere overgang til en mer persontilpasset kreftbehandling. Resultater har det også blitt: Så langt samarbeider NCGC med Oslo Cancer Cluster-medlemmene BerGenBio, PubGene og OncoImmunity på forskjellige prosjekter.

Jutta Heix leder diskusjonen på OCCs Cancer Crosslinks.

Fra åpningen av OCCs nye innovasjonsenter på Montebello.
FOTO: GUNNAR KOPPERUD

9 http://oslocancercluster.no



Chipene med genbiblioteker fra kreftprøver legges inn i sekvenseringsmaskinen.

FOTO: TERJE HEIESTAD

Forskningsprosjekter

Hovedfokus for NCGC har vært mutasjonsprofilering av pasientprøver for å identifisere mekanismer som er viktige i kreftutviklingen og som kan ha betydning for responsen på behandling. Innledningsvis ble ulike metoder sammenlignet (Chilamakuri 2014), og vi valgte et sett med metoder som har blitt benyttet gjennom hele prosjektet, slik at alle dataene er sammenlignbare. Med dette metodesettet har vi så bestemt oppbyggingen av alle 22 000 gener i hvert individ både i en «normalprøve», som stort sett har bestått av en blodprøve fra deltakerne, og i en eller flere svulstprøver fra hver pasient. Deretter har vi sammenlignet resultatene for å finne forskjellene mellom de to prøvene, og disse forskjellene utgjør mutasjonene i svulstprøvene. Med noe variasjon er dette gjort med prøver fra cirka 100 pasienter fra hver av ni utvalgte krefttyper; Brystkreft, ondartet føflekksvulst (melanom), tarmkreft, lymfekreft, blodkreft, bindevevskreft (sarkom), eggstokkreft, prostatakreft og benmargskreft (multippelt myelom).

Både sekvenseringsteknologien og mulighetene ved den bioinformatiske analysen av dataene har utviklet seg raskt gjennom prosjektperioden, og har dermed skapt krevende prosjekter for å opprettholde god kvalitet og gi sammenlignbare data.

Selv om vi ser lovende muligheter for kreftbehandling basert på DNA-data, særlig der vi i en kreftform oppdager mekanismer som er kjent fra en annen kreftform, og som det allerede er prøvd ut målrettet behandling for, må effekten av behandlingen bekreftes i laboratoriet før det er realistisk å prøve dem ut på pasienter. Slik preklinisk utprøving har også vært en viktig aktivitet i NCGC.

Prosjektene våre er svært tverrfaglige, fra hovedaktiviteten som har bestått av de biomedisinske kreftstudiene og metodeetablering, -utvikling og innovasjon rundt dette, til samfunnsdialog, helseøkonomi, etikk og jus. På mange måter illustrerer dette hvor inngripende de nye metodene er i helsevesen og helsepolitikk, og hvor viktig det er at arbeidet føres videre.

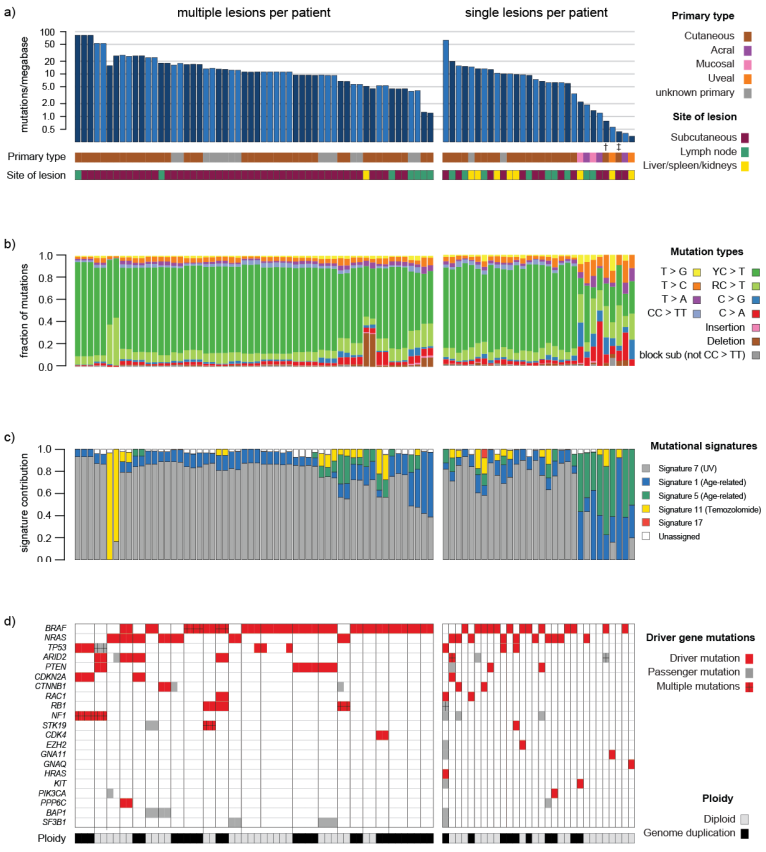
MALIGNT MELANOM

PROSJEKTLEDER PER EYSTEIN LØNNING (BERGEN)

Ondartet føflekkreft (malignt melanom) er en kreftform som har hatt sterkt økende forekomst av nye tilfeller de siste tiår, og som er sterkt knyttet til skade på arvestoffet som følge av ultrafiolett (UV)-stråling.

Selv om vi nå ser meget lovende resultater av nye immunterapier, er fremdeles prognosen svært alvorlig for dem som får sykdom med spredning.

I dette prosjektet har vi arbeidet med vevsprøver fra melanompasienter med spredning (metastaser). Disse prøvene ble samlet inn i forbindelse med en klinisk studie der det opprinnelige formålet var å vurdere markører som kunne forutsi behandlingseffekt av kjemoterapi gitt i form av Dacarbazine (DTIC), men prosjektet inkluderte også mer basale studier av sykdomsmekanismene.



FIGUR 10: Mutasjoner i metastatisk malignt melanom.

Mye er kjent om mutasjoner i melanomer, men fordi vi hadde prøver fra to eller flere metastaser fra mange av pasientene, kunne vi ha en ny innfallsvinkel og undersøke hvor ulike mutasjonene i de forskjellige metastaser i hver enkelt pasient var. I noen tilfeller var prøvene tatt fra metastaser på ulike steder i kroppen, og for andre var prøvene tatt på ulike tidspunkt gjennom sykdomsforløpet. Vi kunne derfor undersøke sammenhengen mellom ulike spredningssvulster og hvordan svulstene utviklet seg over tid.

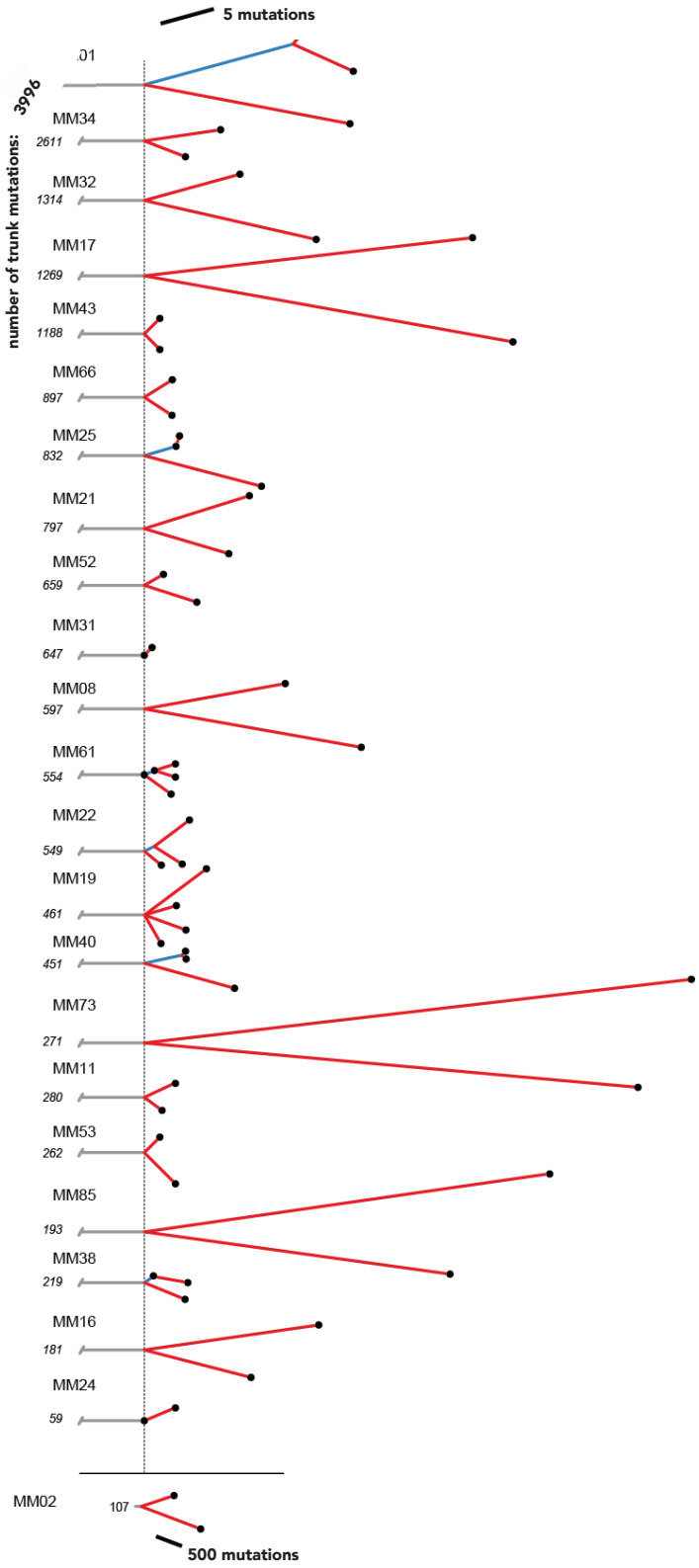
Totalt analyserte vi 114 svulstprøver fra 57 pasienter og i tillegg undersøkte vi blodprøver fra de samme pasientene. En total fremstilling av de mutasjoner som ble identifisert i prosjektet er gitt i figur 10. Generelt sett var de ulike metastaser fra samme pasient svært like, og de pasientprøvene som er vist i figur 10 hadde mellom 600 og 4000 mutasjoner felles i prøver fra den enkelte deltaker, men bare fra en til noen titalls ulike. Dette indikerer at de fleste av mutasjonene som oppstår i melanomcellene skjer på et tidlig stadium, før kreften sprer seg. Vi så også at punktmutasjoner og andre mindre endringer i genomet skjedde tidlig, mens større endringer i kopitall (hvor mange kopier av hvert gen cellene har) kom senere. I mange tilfeller så vi dobling av hele genomet i kreftcellene, en forandring som vanligvis kom før kopitallsendringene.

Vi ser på utviklingen av de ulike dattersvulstene, eller ulike deler av hver svulst, som et tre der stammen utgjør det som er felles, og grenene viser hva som skiller en eller flere «kloner» fra de andre (jamfør figur 11). Derfor kaller vi de mutasjonene som er felles i alle svulstene i samme pasient for stammemutasjoner, mens de som skiller dem er grenmutasjoner. I de pasientene der primærtumor oppstod på solekspo-nert hud var stammemutasjonene hovedsakelig mutasjoner som vi vet blir indusert av UV-lys,

mens grenmutasjonene viste ulike andre signaturer. Dette passer med at årsaken til at svulsten oppstod var at skadelige mutasjoner ble indusert av soleksponering, mens de senere tilkomne mutasjonene var forårsaket av ulike defekter i DNA-skaderespons og -reparasjon i kreftcellene. I de svulstene som ikke oppstod i soleksponert hud så vi ikke denne dominansen av UV-induserte stammemutasjoner.

I mange krefttyper ser vi mutasjoner i BRAF-genet, som koder for et protein som er sentralt i regulering av cellevekst, og slike mutasjoner er spesielt hyppig sett i melanomer. Som oftest er det en helt bestemt mutasjon som aktiverer dette proteinet, ved at en aminosyre blir byttet ut med en annen (V byttes ut med E i posisjon 600, mutasjonen kalles da BRAFV600E). Det er utviklet målrettet behandling mot dette muterte proteinet, behandling som brukes mot melanom. I de svulstene som blir motstandsdyktig mot denne medisinen ser vi ofte ekstra kopier av BRAF-genet som man antar gjør at kreftcellene tåler medisinen. Et viktig funn i vår studie var at vi oppdaget at slike mutasjoner også oppstod hos pasienter som ikke var behandlet med BRAF-hemmere, men hadde blitt behandlet med vanlig kjemoterapi. Videre viste vi at det alltid var det muterte BRAF-genet (V600E) som var kopiert. Dette viser at økning i antall kopier av mutert BRAF trolig bidrar til kreftutviklingen, uavhengig av om pasientene har blitt behandlet med BRAF-hemmere.

Arbeidet er publisert i det svært gode tidsskriftet Nature Communications (Birkeland 2018).



FIGUR 11: Et utvalg «Utviklingstrær» for malignt melanom med spredning. Stammene på trærne for hver pasient er kuttet for å fremheve forskjellene, men antallet stamme-mutasjoner er indikert til venstre for hver stamme. Lengdene på de fargede grenene viser hvor mange ekstra mutasjoner det er i de ulike metastasene (svarte prikker) i forhold til deres felles stamme (en målestokk for 5 mutasjoner vises øverst). Merk prøve MM02 som er plottet nederst på en helt annen skala fordi den har svært mange grenmutasjoner.

BRYSTKREFT

PROSJEKTLEDER PER EYSTEIN LØNNING (BERGEN)

Resultatene indikerer overraskende funn i form av til dels store endringer i sammensetningen av forskjellige cellekloner når vi sammenlikner vevsprøver før og etter behandling. Dette tyder sterkt på at det i flertallet av svulstene forgår en betydelig utvelgelse og utvikling av de svulstcellene som inngår i behandlingsresistente kloner.

I dette prosjektet studerte vi lokalavansert brystkreft, som innbefatter ondartede svulster på over 5 cm i diameter, beliggende i brystet. Svulster som vokser inn i hud eller brystvegg, og/eller har spredt seg til nærliggende lymfeknuter, men som ikke har spredt seg til andre steder i kroppen. Denne pasientgruppen blir i hovedsak behandlet med medisiner (kjemoterapi) før en eventuell operasjon, noe som betyr at effekten av kjemoterapien kan måles direkte på svulsten før den opereres bort.

I studien undersøkte vi 109 pasienter med brystkreft som har spredt seg lokalt i omliggende vev, men ikke har metastasert videre, som ble behandlet mellom november 2007 og februar 2016. Pasientene ble behandlet først med epirubicin og deretter docetaxel (to kjemoterapeutika) før de ble operert. Det ble tatt prøve av svulstene før terapi, ved det planlagte behandlingsskiftet fra epirubicin til docetaxel, og ved operasjonen etter fullført kjemoterapi. Det ble gjort en detaljert evaluering av effekten av hvert av de to medikamentene som innbefattet langtidsoppfølging av deltakerne.

Fordi de to cellegiftene var gitt hver for seg, håpet vi å kunne identifisere genforandringer som er typiske for de svulster som er følsomme for eller er motstandsdyktige mot hver av dem. Slik kunnskap kunne bane vei for behandlingsvalg basert på genetisk informasjon om svulsten, og å bidra til å kunne gi hver enkelt pasient optimalisert og persontilpasset kjemoterapibehandling. På lengre sikt ønsker vi å kartlegge i detalj de biologiske mekanismene som bidrar til å gjøre svulstene motstandsdyktige mot behandlingen, for å kunne unngå disse mekanismene ved utvikling av nye behandlingsformer.

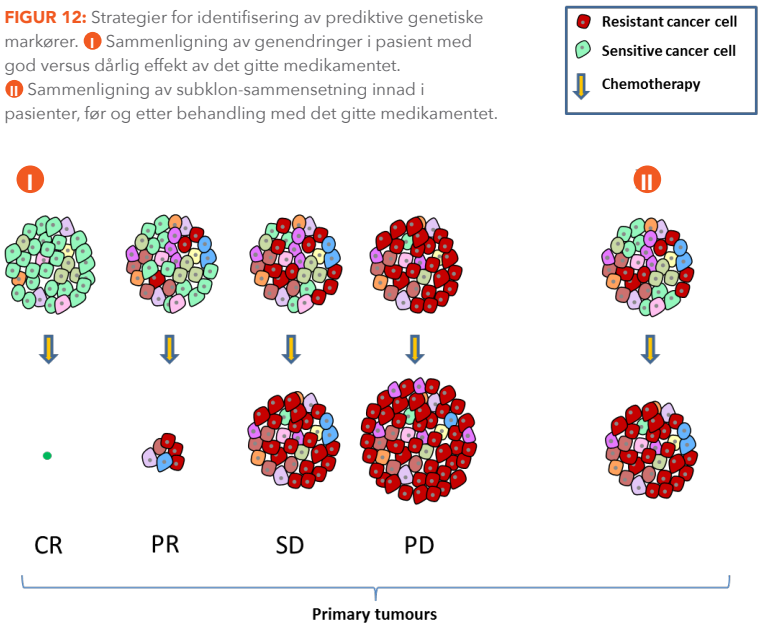
Ved å utføre en samlet analyse av alle typer av genforandringer som ble identifisert via eksomsekvensering, kunne vi sette sammen et bilde av både hvilke genforandringer som karakteriserte vevsprøvene og de forskjellige gruppene av celler (subkloner) i vevsprøvene fra hver enkelt pasient.

Ved å sammenligne sammensetningen av subkloner i vevsprøver tatt ved de tre ulike tidspunktene i behandlingsforløpet ble vekst eller skrumping av hver enkelt subklon av kreftceller analysert i forhold til tid og kjemoterapieksponering.

Hvilke genforandringer som kan knyttes til sensitivitet eller resistens til den enkelte cellegift ble vurdert i henhold til to strategier (figur 12).

- Sammenligning mellom genforandringer sett hos pasienter med god og med dårlig effekt av det gitte medikamentet
- Sammenligning av hvordan sammensetningen i kreftsvulster og metastaser av celler med forskjellige genmutasjoner (klon-sammensetting) endrer seg hos den enkelte pasient før og etter behandling med det gitte medikamentet

FIGUR 12: Strategier for identifisering av prediktive genetiske markører. I Sammenligning av genendringer i pasient med god versus dårlig effekt av det gitte medikamentet. II Sammenligning av subklon-sammensetning innad i pasienter, før og etter behandling med det gitte medikamentet.



Vi har nå eksomdata for 146 svulstprøver fra 51 pasienter. Bioinformatiske analyser av disse dataene pågår. De første resultatene indikerer overraskende funn i form av til dels store endringer i sammensetningen av forskjellige cellekloner når vi sammenlikner vevsprøver før og etter behandling. Dette tyder sterkt på at det i flertallet av svulstene forgår en betydelig utvelgelse og utvikling av de svulstcellene som inngår i behandlingsresistente kloner. Det er derfor grunn til optimisme med tanke på at videre analyser vil kunne identifisere viktige faktorer for utvikling av behandlingsresistens. Det er imidlertid for tidlig å trekke noen endelig konklusjon før dataene er ferdig bearbeidet.

Plan videre: DNA fra de resterende prøvene i studien blir nå helgenomsekvensert, og aktive gener blir analysert i samtlige prøver i studien ved full RNA (transkriptom) sekvensering. De molekylære analysene som gjenstår for resten av studieprøvene vil bli utført i løpet av 2019, parallelt med ferdigstillelsen av den bioinformatiske analysen av de 51 pasientene der alle molekylære undersøkelser er utført.

TARMKREFT

PROSJEKTLEDER RAGNHILD A. LOTHE (OSLO)

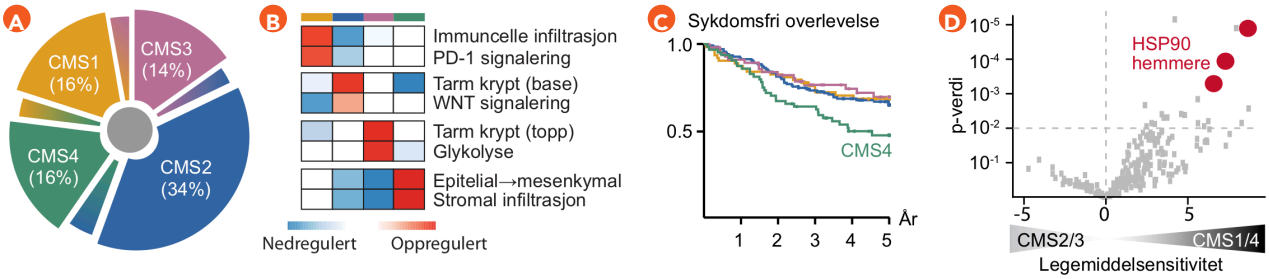
Biomarkører for bedre tilpasset behandling av tykktarms- og endetarmskreft. Tykk- og endetarmskreft (heretter omtalt som tarmkreft) er en av de mest vanlige kreftsykdommene og det diagnostiseres over 4000 nye tilfeller i året i Norge. Sykdommen rammer begge kjønn og nesten 40 % av pasientene dør fem år etter å ha fått diagnosen. Sykdommen behandles med kirurgi, cellegift og/eller stråling. Spredningssvulster behandles i noen tilfeller med nyere målrettede legemidler som for eksempel antistoff mot epidermal vekstfaktor.

Forsker Anita Sveen og PhD-student Seyed Hossein Moosavi setter opp genprofilering.

Ved å integrere data fra svulster med andre molekylære data og kunnskap om respons på ulike medikamenter i tarmkreft-modeller kan vi bidra til mer tilpasset og biologisk begrunnet kreftbehandling.

Vi har analysert molekylære endringer i pasientens svulster og sammenstilt dem med kliniske data om sykdomsforløp og effekt av behandling, for å identifisere undergrupper av pasienter som kan ha god effekt av molekylært rettede medisiner. Vi har også integrert disse data med andre eksisterende molekylære data og med kunnskap om respons på ulike medikamenter, basert på laboratorieforsøk på tarmkreftmodeller og på pasientprøver. Kombinert kan dette bidra til å vi tilby disse en mer persontilpasset og biologisk begrunnet behandling enn hva som er standard i dag. Takket være vårt offentlige helsevesen og stor vilje blant flertallet av de forespurte pasientene til å bidra med svulstvev og blodprøver til forskningsprosjektet, er pasientutvalget er bredt og representerer såkalte «real world data». Dette betyr blant annet at deltakerne i prosjektet er mer representative for hele gruppen av pasienter med tarmkreft, både med tanke på aldersspenn, høyere gjennomsnittsalder og ulikt sykdomsforløp enn hva som er vanlig å se i internasjonale kliniske studier.

En type immunterapi, pembrolizumab, ble godkjent av US Food and Drug Administration i USA i mai 2017 for bruk ved flere typer avansert kreftsykdom i pasienter der svulsten tilhører den molekylære undergruppen, MSI, som fører



FIGUR 13: Kliniske og biologiske egenskaper for de fire genuttrykksbaserte undergruppene av tarmkreft, CMS1-4. A Andelen av hver av de fire undergruppene blant 400 pasienter med tarmkreft. B Genuttrykksanalyser viser hvilke biologiske prosesser som er oppregulerte i hver undergruppe. C CMS4 (grønn) er assosiert med en lavere sykdomsfri overlevelsesrate enn de andre undergruppene. D Resultatet av en «drug screen», testing av mange ulike medisiner på et sett med cellemodeller for de ulike subtypene, som identifiserer god respons på visse målrettede legemidler spesifikt i prekliniske modeller av CMS1 og CMS4 undergruppene.

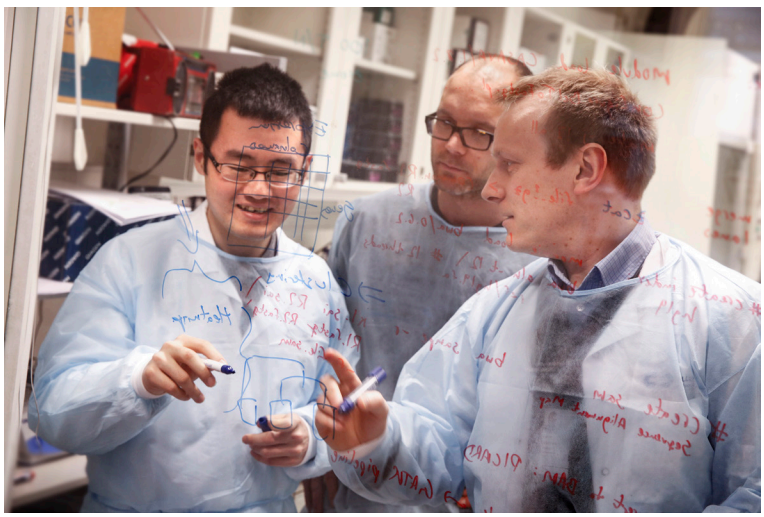
til et stort antall, fra hundrevis til tusenvis, av mutasjoner. Disse gir opphav til mange muterte proteiner som kan oppdages og angripes av pasientens immunsystem. Fordi MSI kreftsvulstene utvikler mekanismer for å blokkere immunresponsen i pasientene, kan ikke immunsystemet angripe svulstcellene. Pembrolizumab er rettet mot en av de mange måtene kreftcellene hemmer immunapparatet på, og når denne mekanismen blokkeres kan man hos noen pasienter sette i gang en aktiv immunrespons rettet mot svulsten, der kroppens egne celler gjenkjenner denne som et fremmedelement og derfor angriper kreftcellene.

Blant tarmkreftpasienter med MSI-svulster har mange en god og langvarig respons på behandlingen med pembrolizumab, men ikke alle. Vi har påvist at det i denne undergruppen finnes hyppige mutasjoner i genet JAK1, som er en ny biomarkør som identifiserer hvilke pasienter med MSI-svulster som ikke har effekt av immunterapi (Sveen 2017). Den bioinformatiske analysen som ble satt opp i dette studiet for identifisering av muterte proteiner som kan aktivisere immunsystemet er nylig benyttet også i lymfomprosjektet i NCGC (upubliserte data).

Et nytt rammeverk for biologisk klassifisering av tarmkreft basert på genuttrykk ble publisert i 2015 av våre samarbeidspartnere (Guinney 2015). Vi har benyttet rammeverket i studier av pasientprøver og utviklet en egen algoritme for å kunne utføre tilsvarende klassifisering av prekliniske modeller for tarmkreft (Eide 2017). Algoritmen har vi deretter benyttet i et omfattende NCGC-arbeid der 34 tarmkreftcellelinjer ble klassifisert (Berg 2017). I det prosjektet integrerte vi forskjellige typer genomikk-data (mutasjonsanalyser basert på genpanel, DNA kopitallsavvik, mRNA, små-RNA, og proteinanalyser) i kartleggingen av de forskjellige tarmkreftcellene. I henhold til nasjonale og internasjonale datadelingsstrategi er resultatene publiserte i lett tilgjengelige formater for benyttelse av andre forskere i andre prosjekter på tarmkreft, og er dermed en ressurs for prekliniske studier av sykdommen.

I et farmakogenomisk studium (Sveen 2018) der algoritmen ble benyttet på våre prekliniske tarmkreftmodeller, fant vi at modeller fra den ene biologiske klassen av tarmkreft som vanligvis har dårlig respons på kjemoterapi hadde god respons på en ny kombinasjonsbehandling, som dermed kan være en effektiv behandlingsstrategi for pasienter med slike svulster (figur 13).

Den kliniske relevansen av biomarkører kan ofte gjelde for små eller middels store pasientgrupper og er ofte avhengig av en spesifikk biologisk kontekst; vi har publisert tre internasjonale samarbeidsstudier, delvis med ressurser fra NCGC, som inkluderer flere tusen pasienter og som konkluderer med den prognostiske verdien av enkelt-biomarkører, hvilket kan bidra til



Forskerne Sen Zao, Torstein Tengs og Bjarne Johannesen diskuterer hvordan bioinformatikkanalysen skal gjøres.

Funn som er gjort i studier hvor NCGC har bidratt med kompetanse eller ressurser danner grunnlaget for nye, planlagte forsknings-prosjekter og translasjons-studier, herunder igangsatte kliniske studier.

å velge ut pasienter som har behov for tilleggs-behandling (Domingo 2016, Dienstmann 2017, Smeby 2018).

KONKLUSJONER

Funn som er gjort i studier hvor NCGC har bidratt med kompetanse eller ressurser danner grunnlaget for nye, planlagte forskningsprosjekter og translasjonsstudier, herunder igangsatte kliniske studier med følgende fokus:

1. nytte av cellegift for eldre (>75 år) med tarmkreft;
2. effekt av målrettet behandling i metastatisk BRAF-mutert tarmkreft;
3. storskala testing av legemiddelrespons på vevsprøver fra pasienter med metastatisk tarmkreft.

LYMFOM

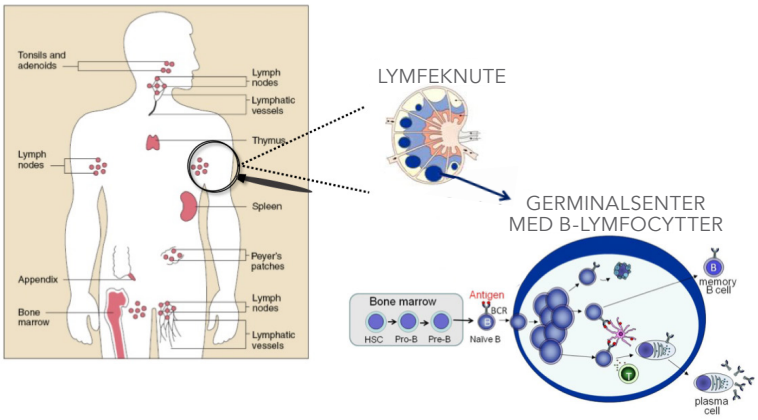
PROSJEKTLEDERE HARALD HOLTE OG JUNE H. MYKLEBUST (OSLO)

Lymfekreft, kalt maligne (ondartede) lymfomer, er en gruppe kreftsykdommer med krevende diagnostikk og svært varierende sykdomsforløp. Disse sykdommene rammer ca. 1150 nye pasienter i Norge hvert år, hvorav lymfomtypen non-Hodgkin lymfom utgjør den største gruppen med ca. 1000 nye tilfeller, og Hodgkin lymfom utgjør 150 tilfeller. Leveutsiktene for pasienter med malignt lymfom er kraftig forbedret de siste ti årene, så nå er nesten 90 % av pasienter med Hodgkin lymfom og 70 % av pasienter med non-Hodgkin lymfom i live fem år etter at diagnosen ble stilt.

Imidlertid deles Non-Hodgkin lymfomer videre inn i mange ulike diagnostiske undergrupper som har ulike klinisk forløp og prognoser. Nye behandlingsmetoder som kombinasjon av kjemoterapi med immunterapi i form av anti-CD20 antistoffet rituximab har medført forbedret overlevelsesrate for de fleste pasientene, men fortsatt er det store individuelle forskjeller i hvordan pasientenes kreftsykdom responderer på den gitte behandling (behandlingsrespons). Man vet lite om hvilke underliggende genetiske endringer som forårsaker tilbakefall etter standard behandling med kjemoterapi pluss immunterapi (kjemoimmunoterapi). Gjennom NCGC-prosjektet for sekvensering av lymfom ønsket vi å finne mutasjonsprofiler som gir økt risiko for å utvikle progresjon av sykdommen, såkalte risikosignaturer for sykdomsprogresjon, samt å identifisere nye molekylære endringer som kan brukes som målskive for behandling av pasienter med tilbakefall etter behandling.

GENETISKE ENDRINGER ASSOSIERT MED TERAPIRESISTENS VED DIFFUST STORCELLET B-CELLELYMFOM (DLBCL)

Av de mer aggressive formene for non-Hodgkin lymfom er DLBCL den mest vanlige (se figur 14). Mellom 60 % og 70 % av pasientene med denne sykdommen blir kurert etter kombinasjons-behandling med kjemoimmunterapi. Pasienter som får tilbakefall i løpet av de to første årene etter behandling har imidlertid svært dårlig prognose. For å identifisere mutasjoner som kan være assosiert med risiko for tilbakefall ble det gjennomført eksomsekvensering av tumorvev fra 37 pasienter med DLBCL. Av disse pasientene hadde 20 fått tilbakefall av sykdommen innen fem år var gått etter opprinnelig behandling, og fra åtte av disse pasientene hadde vi tatt seriebiopsier: vevsprøver både før behandling og etter tilbakefall av sykdommen. Tumorvevet som ble undersøkt hadde i gjennomsnitt 125 mutasjoner innenfor proteinkodende områder (eksomer) i DNA-et (figur 15). Videre analyser identifiserte 103 potensielle «cancer driver»-mutasjoner, og



FIGUR 14: Figuren viser lymfeknuters oppbygging med germinalsentre der B-lymfocytter presenteres for antigener og modnes og modifiseres til å gjenkjenne fremmede substanser. B-lymfocytter har sitt opphav i umodne bloddannende stamceller i benmargen. De modnes til naïve B-lymfocytter og sirkulerer til lymfeknutene. Diffuse storcellete B-cellelymfomer oppstår i germinalsentre.

for flere av disse genene er dette første gang at man har funnet at de er mutert i DLBCL. At det er sammenheng mellom mutasjonene i «cancer driver»-genene og utvikling av DLBCL ble bekreftet i en annen gruppe bestående av 43 pasienter med DLBCL. Videre ble alle mutasjoner analysert ved nettverksanalyse, der man undersøker hvordan hvert protein samvirker med andre proteiner og mekanismer, og man fant da at etter tilbakefall var det en anrikning av mutasjoner i p53-nettverket. Dette p53-nettverket er sentralt for å identifisere og reparere DNA-skader før celledeling, eller eventuelt å sette i gang regulert celledød (apoptose) hvis skadene i en celle er for store til å kunne repareres. Ved bruk av ulike lymfomcellelinjer kunne vi bekrefte at det å ha celler med økt mengde mutasjoner i p53-nettverket reduserte effekten av kjemoterapi. Dette er et viktig funn da pasienter med slike svulster antagelig ikke har nytte av standard kjemoterapi og heller bør vurderes for alternativ behandling som for eksempel småmolekylære hemmere som blokkerer andre signalveier i cellene. (Wise 2018).

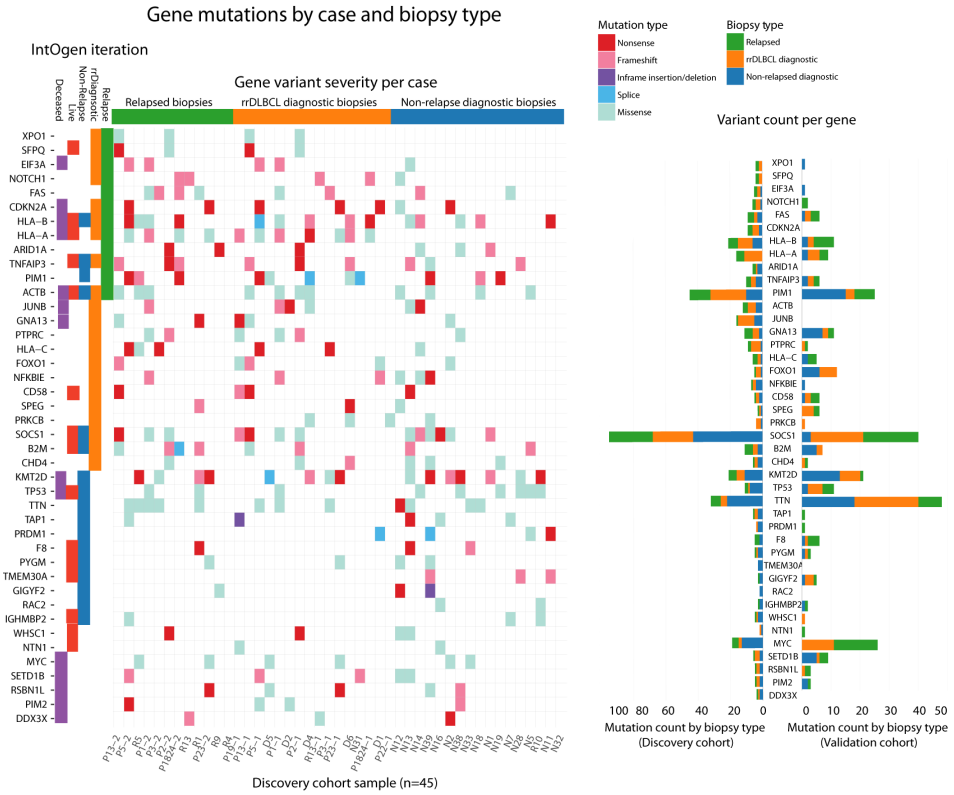
Det å ha celler med økt mengde mutasjoner i p53-nettverket reduserte effekten av kjemoterapi. Pasienter med slike svulster har antagelig ikke nytte av standard kjemoterapi og bør heller vurderes for alternativ behandling som for eksempel småmolekylære hemmere som blokkerer andre signalveier i cellene.

GENETISKE ENDRINGER SOM FORÅRSAKER UTVIKLING AV FOLLIKULÆRT LYMFOM TIL AGGRESSIV SYKDOM

Den nest hyppigste undergruppen av non-Hodgkin lymfom kalles follikulære lymfomer fordi de opptrer i lymfeknutenes follikler og fordi de mikroskopisk har et knutet (follikulært) preg. Follikulære lymfomer er vanskelige å helbrede med dagens behandling, men til tross for at tilbakefall er vanlig, har pasienter som får denne sykdommen en median levetid på 15–20 år fra diagnose. Årlig vil imidlertid sykdommen utvikle seg (transformeres) til en aggressiv form, oftest DLBCL, i 3 % av pasientene. Etter transformasjon har pasientene betydelig dårligere prognose. For å identifisere underliggende genetiske endringer som kan forårsake slik transformasjon, ble det gjennomført eksomsekvensering fra i alt 42 pasienter med follikulært lymfom. Fra alle pasientene hadde vi serieprøver, dvs. prøver tatt ved diagnosetidspunkt, før behandling, og etter tilbakefall (for 21 av pasientene) eller etter transformasjon (for 21 av pasientene). Vi har også gjennomført RNA-sekvensering for å kunne se hvilke gener som er aktive i de enkelte prøver. Denne studien er fortsatt pågående, så resultater foreligger ikke. Ettersom vi har kliniske opplysninger om deltakerne, vil det være mulig å identifisere hvilke genetiske mutasjoner som finnes hovedsakelig hos pasienter med særlig aggressiv sykdom. Håpet er at man allerede ved diagnosetidspunktet, ved å undersøke hvilke genforandringer som finnes i svulstvevet, skal kunne identifisere pasienter med økt risiko for transformasjon, og at denne undergruppen kan tilbys alternativ og mer målrettet behandling.

MOLEKYLÆR KARAKTERISERING AV EN SJELDEN OG AGGRESSIV UNDERGRUPPE AV LYMFEKREFT: PERIFERE T-CELLELYMFOMER

I dette prosjektet studerer vi en sjelden og aggressiv undergruppe av lymfekreft. Denne gruppen kalles «perifere T-cellelymfomer» og er en sammensatt gruppe bestående av flere typer sjeldne lymfoide sykdommer som tilsammen utgjør ca. 12 % av alle non-Hodgkin lymfomer. Generelt har disse pasientene en dårlig prognose med en forventet femårsoverlevelse på 20–30 %. En variant av denne undergruppen kalles follikulære perifere T-cellelymfomer, og de personene som får denne sykdommen har bedre prognose enn de andre med perifere T-cellelymfomer. Patologene kjenner lett igjen denne varianten når de ser den i mikroskopet, men lite er kjent om hvilke mutasjoner og mekanismer som kjennetegner sykdommen. Også her bruker vi eksomsekvensering for å karakterisere krefttypen molekylært og derved finne mekanismer som gir rom for mer målrettet behandling. Så langt ser vi i prøvene fra



FIGUR 15: Kreftdrivergener identifisert med to ulike dataprogrammer, inndelt etter tilbakefall (grønn) eller ikke (blå tatt etter tilbakefall, oransje tatt ved diagnose) for Diffuse storcellete B-cellelymfomer (DLBCL). Til venstre er listet opp de 42 drivergenene identifisert ved det ene programmet, i de neste 5 kolonner, pasientens tilstand ved biopsi og for overlevelse, dernest er mutasjonstype for de ulike gener angitt for biopsitype (relapsed, diagnostisk biopsi med senere tilbakefall og diagnostisk biopsi uten tilbakefall). Søylediagrammet til høyre viser antall varianter per gen, separert ved biopsitype i «oppdagelsesprøver» som brukes til å lage en hypotese, og «bekreftelsesprøver», en uavhengig samling prøver som tester om hypotesen er gyldig, til høyre. Figuren viser at de sentrale genene i hypotesen bekreftes i en uavhengig samling prøver. Figuren illustrerer også heterogeniteten i mutasjonsbildet ved DLBCL og at mutasjoner hyppig foreligger i gener som er viktige for immunforsvaret (bl.a. HLA klasse I og klasse II, CD58 og B2M).

våre 40 pasienter med perifert T-cellelymfom et overraskende høyt antall molekylære endringer, men arbeidet med analyser pågår fortsatt så resultater foreligger ikke enda.

LEUKEMI

PROSJEKTLEDER BJØRN TORE GJERTSEN (BERGEN)

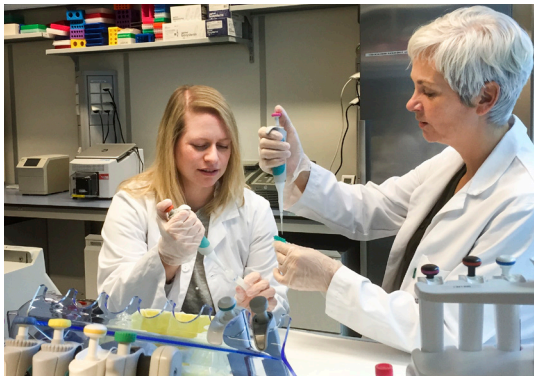
Genetiske analyser har lenge vært benyttet ved blodkreft for å stille diagnose, velge behandling og måle behandlingsrespons. I den diagnostiske rutineundersøkelsen utfører vi analyser av kromosomene og noen få genområder. Ny sekvenseringsteknologi (NGS) har gjort det mulig å sekvensere mange genområder på en gang, noe som har resultert i ny kunnskap om hvilke gener som er endret ved blodkreft, men hvilken rolle disse mutasjonene har i kreftutvikling og hvorvidt vi kan bruke kunnskapen i behandling av pasientene våre gjenstår å finne ut.

Blodkreft er en samlebetegnelse for flere ulike kreftsykdommer som oppstår i beinmargen, i celler som er på forstadiene i utviklingen til å bli blodceller. I våre forskningsprosjekter har vi fokusert på kreftsykdommer som utgår fra forløpere til myeloide blodceller: myelodysplastisk syndrom, akutt myelogen leukemi (AML) og kronisk myelogen leukemi. Myeloide celler er celler som skal danne røde blodlegemer, blodplater, og de hvite blodlegemene som er i stand til å bekjempe infeksjoner forårsaket av bakterier og sopp. Av de tre kreftformene er AML den mest aggressive sykdommen, og behandling bør starte innen få dager for at man skal ha håp om å redde pasienten. Svært intensiv cellegiftbehandling, ofte i kombinasjon med stamcelletransplantasjon, må til for å kurere pasientene, men dette er en behandling få eldre pasientene tåler. Denne pasientgruppen utgjør flertallet av pasientene og behandlingen de mottar har vanligvis som mål kun å lindre symptomene som oppstår, ikke å behandle selve kreftsykdommen. Pasientene lever dermed ofte bare 2–3 måneder fra diagnosen settes.

Ved å sette kreftceller fra deltakerne inn i mus med redusert immunforsvar kan vi lage «avatarer», levende modeller for pasientens sykdom.

Ved Haukeland Universitetssjukehus har vi utført kliniske studier spesielt rettet mot de pasienter som ikke kan kureres. Målsetningen for dette prosjektet er å finne nye medisiner eller nye bruksområder for kjente medikamenter for dermed å gi livsforlengelse samtidig som pasientene får mindre bivirkninger og bedre livskvalitet. Ved å ta hensyn til biologien i pasients kreftceller samt pasientens medfødte egenskaper og helsetilstand håper vi å kunne gi mer presist tilpasset behandling av den enkelte kreftpasient.

For å kunne gi pasientene våre bedre tilpasset behandling arbeider vi med å identifisere markører som kan forutsi hvilke pasienter som vil kunne ha effekt av de ulike behandlingene. Da en full kreftbehandling sjelden vil kunne drepe alle kreftceller samtidig, studerer vi endringene i de utvalgte markørene gjennom hele behandlingsløpet for dermed både å finne hvilke egenskaper som gjør at enkelte celler er resistente og samtidig kunne finne nye behandlingsmål.



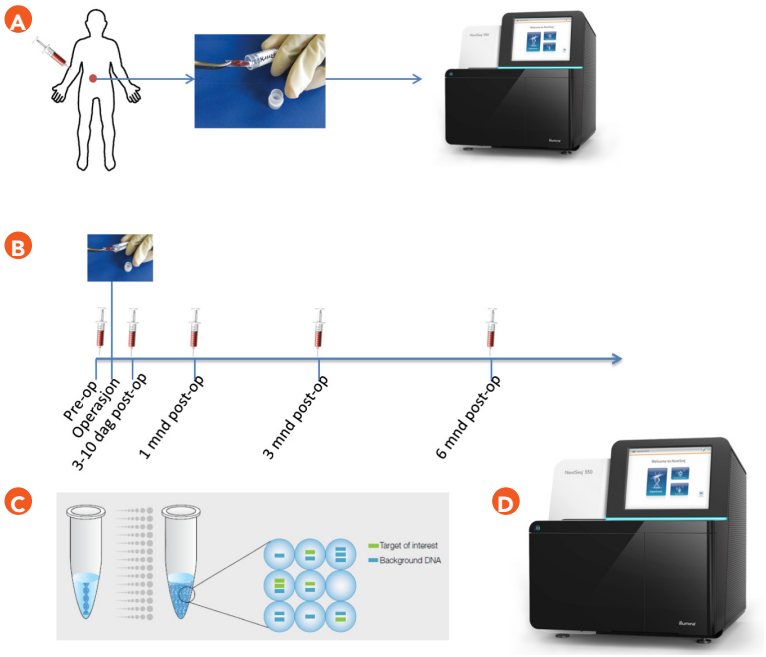
Rakel Forthun og Randi Hovland analyserer leukemiprøver for mutasjoner som kan utnyttes i behandlingen.

For å kunne utføre studier av medisiners virkning trenger vi gode modellsystemer for de ulike kreftsykdommene. Ved å sette kreftceller fra deltakerne inn i mus med redusert immunforsvar kan vi lage «avatarer», levende modeller for pasientens sykdom som kan benyttes til å prøve ut effekt av ulike medikamenter. Fordi de vokser som vev i et dyr ligner disse modellene mye mer på pasientens svulst enn cellekulturer i laboratoriet, og resultatene har langt større overføringsverdi til klinikken. Både etableringen av modellene og gjennomføring av forsøkene tar tid, og er sjelden nyttig for den pasienten de stammet fra, men benyttes som modell for selve sykdommen. I dyremodellene var målet i første omgang å undersøke om modellene er gode modeller for de sykdommer vi har fokus på; hvorvidt kreftcellene endrer seg når de blir satt inn i mus og overført mellom ulike mus, eller om de bevarer de egenskaper vi ser hos mennesker med kreftsykdommene. Disse kreftcellene kan fryses ned og gjenbrukes mange ganger, og man kan gjøre forsøk men mange mus i ulike behandlingsgrupper der noen får en behandling og andre en annen, mens noen ikke blir behandlet og brukes som «kontrollgruppe», for slik å se forskjeller i behandlingsresponsen. Slike forsøk er umulig å gjøre på en pasient, og svært kostbart og i praksis umulig å gjøre på nok pasienter når det gjelder sykdommer som ikke er svært hyppig forekommende i befolkningen.

I våre studier har vi utført eksomsekvensering av pasienter med myelodysplastisk syndrom eller AML, av materiale fra musemodeller av AML-pasienter, og av cellelinjer fra pasienter med forskjellige blodkreftsykdommer og myelodysplastisk syndrom.

Våre resultater viser at for de undersøkte avatarene er det liten forskjell mellom de kreftcellene som har etablert seg i den første avataren, og de som blir ført videre til senere generasjoner. Vi så at våre modeller representerte godt de kreftrelevante mutasjonene som finnes hos pasientene. Vi avventer nå resultater fra de siste fem modellene, men den kunnskapen vi har generert foreløpig blir brukt til å dokumentere egenskapene til avatarene som benyttes av firmaet KinN Therapeutics AS i forskningsoppdrag, samt i publiserte studier der våre avatarer er benyttet som ledd i kreftforskningen.

For å identifisere mutasjoner bør man bruke en normalprøve fra pasienten for å kunne finne og ekskludere de arvede genvariantene pasienten bærer. Metoden er illustrert i figur 16. Man benytter oftest DNA fra blod som normalprøve, men ved leukemi vil det foreligge kreftceller i



FIGUR 16: A Biopsi av kreftsvulsten samt blodprøver blir tatt fra hver pasient. Plasma blir renset fra blodprøven mens biopsien blir sekvensert for å finne målmutasjoner som kan følges under og etter behandling. B Blodprøver blir tatt før operasjon, samt ved flere oppfølgingstidspunkt i løpet av studiet. Sirkulerende tumor-DNA blir renset fra plasma og mutasjoner blir påvist via C digital dråpe-PCR eller D genpanel ved å bruke neste-generasjons-sekvensering.

blodprøven. Da andre typer vev ikke rutinemessig blir samlet fra denne pasientgruppen trengte vi en annen metode for å finne normale celler som kunne brukes som individuelle sammenligningsgrunnlag. I starten renset vi de normale cellene i blodprøver fra leukemiceller ved avansert cellesortering, men dette ble ikke godt nok. Bioinformatikerne i NCGC laget derfor en dataalgoritme som identifiserte kjente normalvarianter fra tilgjengelige databaser, inklusive de norske normalvariantene i de andre NCGC-studiene. De normalvariantene som ble funnet i pasienten kunne deretter fjernes fra våre mutasjonsdata og vi kunne dermed fortsette å fokusere på de sykdomsrelevante genvariantene. I senere deler av NCGC-prosjektet vårt har vi tatt i bruk prøver fra hud eller nappede øyenbrynshår som kilde for normalt DNA. For fremtidige prosjekter kommer vi til å bruke DNA fra hudbiopsier, spytt, eller negler som grunnlag for å identifisere hva som er pasientens normale genvarianter siden øyenbrynshår har vist å gi lite DNA.

De genetiske analysene av pasienter som har vært behandlet med epilepsimedisinen Valproat og ATRA i to ulike kliniske forsøk har foreløpig vært beskrevet i sammenheng med RNA-analyser (Reikvam 2017), og de videre forsøkene beskrives i to påfølgende artikler som er under utarbeiding. Vi ser at pasienter med visse kreftrelevante mutasjoner har dårligere effekt av behandlingen som er gitt, og at man allerede i prøven som tas på diagnosetidspunktet kan finne ut hvem disse personene er. Samtidig ser vi også at pasienter der behandlingen virket i utgangspunktet hadde utviklet nye, kreftrelaterte mutasjoner på det tidspunktet da behandlingen ikke lenger virket.

En av våre samarbeidspartnere laget to cellelinjer fra prøver fra en pasient med myelodysplastisk syndrom. De to cellelinjene har vist stor forskjell på hvor effektivt de etablerer seg som musemodeller, og om de klarer å utvikle sykdom i musene. Vi har gjort analyser som antyder at den ene cellelinjen gir en AML-lignende sykdom mens den andre gir en myelodysplastisk syndromlignende sykdom. Interessant nok viste resultatene fra eksomsekvensering at de kreftrelevante mutasjonene var identiske i disse to modellene. Resultatene fra disse studiene blir presenterte i doktorgraden til MSc. Sahba Shafiee, og ytterligere i en artikkel som beskriver disse to cellelinjene.

De siste eksomsekvenseringene fra samarbeidet med legemiddelselskapet BerGenBio, der pasienter med AML eller myelodysplastisk syndrom har blitt behandlet med BerGenBios hemmer av Axl-kinasen, BGB324, i en klinisk studie, er nylig blitt fullført, og de genererte dataene har ennå ikke blitt ferdig analysert.

MYELOMATOSE

PROSJEKTLEDER ANDERS WAAGE (TRONDHEIM)

Myelomatose heter på norsk benmargskreft, rammer ca. 420 personer årlig, og er den vanligste av blodkreftsykdommene. Gjennomsnittsalder ved sykdomsdiagnose er 70 år. Ved myelomatose er det plasmacellene i benmargen som har blitt til kreftceller (myelomceller). Den nor-

male funksjonen til plasmacellene er å lage antistoffer som gir viktig beskyttelse mot bakterier, men denne funksjonen blir sterkt svekket når plasmacellene har blitt omdannet til ondartede myelomceller. Myelomatose er en kreftsykdom som utvikler seg gradvis, og prosessen kan ta flere tiår. Vi kan påvise i blodprøver at personer har et forstadium av sykdommen, men per i dag har vi dessverre ikke metoder til å stoppe utviklingen på et tidlig tidspunkt. Heldigvis vil de fleste som har et forstadium aldri rekke å utvikle kreft grunnet den langsomme utviklingen.

Det er funnet tusenvis av mutasjoner i myelomcellene, men det er ingen av disse som er helt karakteristiske for og dermed definerer sykdommen. Den trinnvise og langsomme utviklingen av myelomatose er nok et resultat av et samspill mellom mange biologiske mekanismer som er endret på grunn av mutasjoner i DNA.

Hvilke endringer skjer i kreftgenomet før tilbakefall? Det er størst sannsynlighet for at de genendringene som tilkommer kort før tilbakefallet av sykdommen har betydning for kreftutviklingen. Hovedmålet i dette prosjektet er derfor å kartlegge de endringene i DNA i kreftcellene som skjer mellom to behandlingsperioder og å finne hvilke som påvirker kreftutviklingen. Ved å sammenligne DNA fra kreftcellene på to tidspunkt kan vi se endringene i mutasjoner før tilbakefall og nøkkelen til tilbakefallet kan ligge i en eller flere av disse endringene (Misund 2018). Endringer i mutasjoner kan også knyttes til effekt av og resistens mot medikamenter som pasientene har brukt.

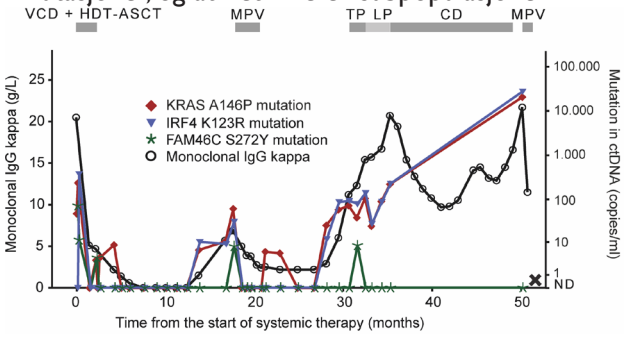
Hovedmålet i dette prosjektet er å kartlegge de endringene i DNA i kreftcellene som skjer mellom to behandlingsperioder og å finne hvilke som påvirker kreftutviklingen.

Vi har samlet kreftprøver ved diagnose og tilbakefall fra 40 myelomatosepasienter ved å ta benmargsprøve fra hoftekammen og rense ut kreftcellene til videre studier. Undersøkelse av mutasjoner og deres betydning for sykdommen er møysommelig arbeid. Sekvensering av DNA kan imidlertid brukes i konkrete problemstillinger og som delarbeid i en rekke andre undersøkelser. I prosjektet har vi lagt vekt på dette for å få til en raskere anvendelse av sekvensering i medisinsk arbeid. Vi har også samarbeidet med en forskningsgruppe i Rotterdam i dette prosjektet.

Videre har vi målt sirkulerende tumor-DNA i blodprøver fra myelomatosepasienter (Rustad 2017, figur 17). Fragmenter av DNA fra både kreftceller og normale celler kan gjenfinnes i blod. DNA sekvensering ble brukt til å identifisere en eller flere mutasjoner i myelomcellene, og deretter målte vi antall kopier av mutasjonen i blod ved «digital dråpe-PCR», en avansert metode der man kan telle opp definerte (her muterte) molekyler selv om det er store mengder svært like (ikke-muterte) molekyler til stede.

Antall mutasjoner i de proteinkodende sekvenser i genomet (eksomet) varierer fra fire til 180 hos myelomatosepasientene på diagnosetidspunktet.

Grovt sett ser vi at ca. ☐ av pasientene har stabile mutasjonsprofiler, at kreftcellene kommer tilbake uten at det er forsvunnet eller kommet til mange nye mutasjoner, ☐ har fått mange nye mutasjoner i tillegg til de opprinnelige, og ☐ har både nye mutasjoner og fått en reduksjon av de eksisterende mutasjoner. En stabil profil indikerer at det ikke raskt induseres nye mutasjoner, og at det ikke er subpopulasjoner



FIGUR 17: Måling av tre kreftmutasjoner i sirkulerende svulst-DNA i blod på ulike tidspunkter i syksdomsforløpet. Monoklonalt immunoglobulin-Kappa er en klassisk proteinmarkør som brukes klinisk, men som ikke alltid er til stede, og av og til faller når svulsten blir ekstra aggressiv (som her). ND ikke påviselig. Pasienten døde like etter siste måling. Som vi ser var mutasjonen i FAM46C-genet ikke en god markør for sykdommen, den ble borte på slutten, mens de to andre fulgte sykdomsutviklingen til siste måling. De skraverte blokkene over diagrammet viser de ulike behandlingene pasienten fikk.

av kreftceller som anrikes. Hvis det kommer mange nye mutasjoner kan det enten skyldes aktiv induksjon av nye mutasjoner, eller at subpopulasjoner som har flere mutasjoner anrikes. Når antall mutasjoner faller må vi anta det betyr at det anrikes en subpopulasjon med færre mutasjoner. Det er foreløpig åpent om dette gjenspeiler forskjellig forløp av sykdommen.

Mutasjoner i genet for BRAF-kinasen går igjen ved mange kreftformer og regnes som en viktig forandring som kan drive kreftsykdommen fremover (en onkogen mutasjon, eller en «kreftdriver»). Hos myelomatosepasienter fant vi at den spesifikke BRAF-mutasjonen V600E forekom i 6 % av vevsprøvene tatt ved diagnosetidspunktet (Rustad 2015). Prognosen for dem som hadde mutasjonen skilte seg ikke fra dem som ikke hadde denne. Påvisning av BRAF-mutasjonen hos en pasient er betydningsfullt fordi det fins et medikament som hemmer BRAF V600E og som brukes ved andre kreftformer. Medisinen blir nå også prøvd ut på myelomatosepasienter.

I en annen studie vi har gjennomført har vi ved hjelp av «digital dråpe-PCR» målt sirkulerende tumor-DNA i blod fra myelomatosepasienter. Vi har påvist at det er mulig å bruke metoden i oppfølgingen av denne pasientgruppen.

Bruk av «digital dråpe-PCR» som ledd i oppfølgingen av kreftpasienter har tidligere blitt undersøkt ved brystkreft og lungekreft, men ved myelomatose har dette vært nybrottsarbeid. For pasientene er det av stor betydning at vi nå kan følge endringer i mutasjonene ved en blodprøve i stedet for å måtte ta benmargsprøver som gir betydelig mer ubehag og smerter ved prøvetaking.

De publiserte studiene er eksempler på at DNA-sekvensering er et nyttig hjelpemiddel som raskt kan bli tatt i bruk i utredning av pasienter.

PROSTATAKREFT

PROSJEKTLEDER ROLF SKOTHEIM, OSLO

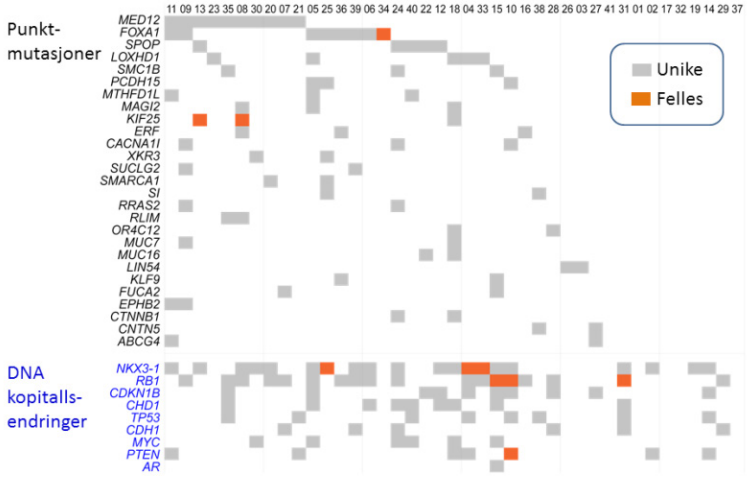
Heterogenitet i genetiske endringer i multifokal prostatakreft. Prostatakreft er vår vanligste kreftform, og årlig får mer enn 5000 norske menn diagnosen. Prostatakreft skiller seg fra stort sett alle andre større kreftformer ved at de fleste pasientene har flere separat lokaliserte (multifokale) svulster i prostata når sykdommen oppdages.

Fram til nå har det bare vært gjort noen få og små studier for å finne ut i hvor stor grad disse svulstene har felles genetiske forandringer. Selv om det har vært gjort omfattende genetiske analyser av prostatakreft for å finne hvilke gener som er hyppigst mutert eller mest feilregulert, mener vi at disse har tegnet et svært forenklet bilde av sykdommen, siden forskningsprosjektene bare har analysert en enkelt prøve fra hver pasient, og sett helt bort fra at hver pasient har flere svulster.

Formålet med vårt prosjekt har vært å legge til rette for innføring av genombasert personlig kreftmedisin i prostatakreft. I tillegg til å analysere norske pasienter for hvilke gener som er hyppigst endret i svulstene, har vi gjort verdens første store sammenligning av mutasjoner fra ulike svulster fra samme prostata i et stort antall pasienter.

Gjennom årene 2010–2012 ble det ved OUS-Radiumhospitalet frosset ned vev fra flere ulike svulster fra hver enkelt av de til sammen 571 pasientene som fikk operert bort sin prostata på grunn av prostatakreft. Vi valgte ut 41 pasienter, der patologen som er tilknyttet prosjektet

tydelig kunne bekrefte at alle prøvene var tatt fra ulike kreftsvulster og i tillegg ble det fra hver tatt en prøve fra friskt utseende omkringliggende vev. DNA fra til sammen 153 prøver gikk til genetiske analyser i form av eksomsekvensering med svært stor dybde. I gjennomsnitt ble alle de proteinkodende deler av genomet lest 264 ganger. Områder i DNA som var ulike



FIGUR 18: De fleste mutasjonene er forskjellige («unike») i ulike svulster fra samme pasient. Øverste panel: De hyppigste punktmutasjonene plottet for hver pasient (pasientnr. øverst, gennavn til venstre). Mutasjoner observert i mer enn en svulst fra samme pasient er vist i oransje. Det nederste panelet viser gener med kopitallsmutasjoner.

i svulstvev sammenlignet med i friskt utseende vev ble definert som mutasjon i kreftprøven.

Hver av de undersøkte kreftprøvene hadde et gjennomsnitt på 24 mutasjoner, noe som er nokså lavt i forhold til andre kreftformer. Forøvrig er både typen gener som er mutert og antallet mutasjoner per svulstprøve sammenlignbart med det som andre har funnet i prøver fra prostatakreft. Det mest slående resultatet fant vi da vi sammenlignet hvilke mutasjoner som forelå i de ulike svulstene fra samme pasient. Der ser vi at disse svulstene nesten aldri hadde mutasjoner til felles (figur 18).

I vev fra 41 pasienter kunne vi gjøre til sammen 55 parvise sammenligninger av svulster fra samme pasient, hvorav 42 av svulstparene ikke hadde noen mutasjoner til felles, og de 13 andre delte bare én eller to mutasjoner. Arbeidet er nå beskrevet i det svært gode tidsskriftet European Urology (Lovf 2018). Vi har jobbet videre med av prostatavevet i form av RNA-analyser, som også kan påvise fusjonsgener. Summen av DNA-forandringer og uttrykk av fusjonsgener viser at ulike svulster fra samme pasient faller inn under ulike molekylære klasser, noe som underbygger våre funn i NCGC-prosjektet (Carm et al., upublisert).

Denne studien har vært den første til å vise i et relativt stort antall pasienter med multifokal prostatakreft at de aller fleste har helt ulike mutasjoner i de ulike svulstområdene. Dette betyr at når genetisk testing skal brukes til å gi råd om valg av behandling mot prostatakreft, så må informasjon fra alle pasientens svulster tas i betraktning. Hvis nålebiopsier skal brukes som utgangspunkt, slik det er i dag, så vil neppe alle svulstområdene komme med i analysene, og vi ser derfor for oss at andre metoder må brukes. Dette kan være mutasjonstesting fra frittflytende DNA i blod, eller kanskje analyser av friskt utseende prostatavev, som kan ha tidlige (premaligne) genetiske eller epigenetiske endringer som er felles for hele prostata, og dermed ikke er avhengig av hvilken svulst som har blitt analysert. Denne typen somatiske (mosaikk-)mutasjoner ville ikke bli påvist i vår studie, siden vi klassifiserte friskt utseende prostatavev som normalvev. Forskningsgruppen er nå i gang med å følge opp slike muligheter.

OVARIEKREFT

PROSJEKTLEDER RAGNHILD A. LOTHE I SAMARBEID MED BEN DAVIDSON (OSLO)

I Norge diagnostiseres nær 500 nye tilfeller av ovariekreft (eggstokkreft) hvert år, og ca. 50 % av kvinnene dør av sykdommen innen fem år. Symptomene kommer ofte sent og er uspesifikke, og derfor diagnostiseres de fleste pasientene først etter spredning, i kreftstadium III eller IV. Standard behandling for pasienter med spredning er kirurgi og cellegift.

Nye kliniske utprøvninger slik som PARP-hemmere for BRCA mutasjonsbærere er et eksempel på genombasert kreftbehandling av kvinner med ovariekreft.

Ofte responderer kreftcellene tilsynelatende bra, men det er relativt vanlig at kreftcellene etter en tid utvikler motstandskraft, og i 20 % av kvinnene utvikler kreftsykdommen seg videre innen 6 måneder etter fullført behandling. Pasienter som ennå ikke har fått spredning på det tidspunkt når de får diagnosen, har god 5-års overlevelse (80–90 %), mens kvinner som får påvist sykdom i kreftstadium III eller IV har en 5-års overlevelse på henholdsvis 30 % og 15 %. Den vanligste typen av ovariekreft kalles høygradig serøs ovariekreft.

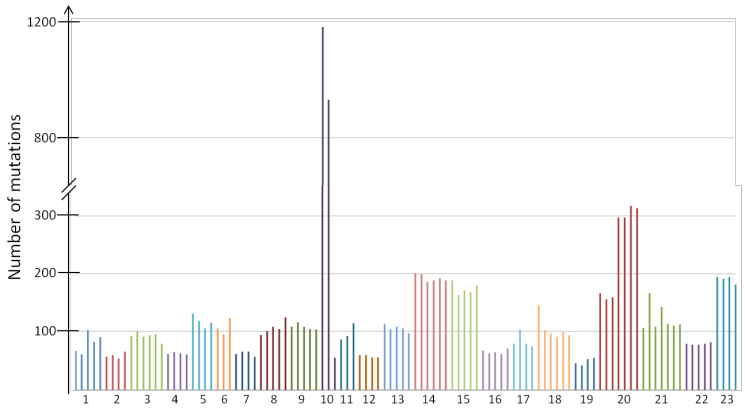
Internasjonale og til dels store molekylære studier på ovariekreft er hovedsakelig gjort på primærsvulster, det vevsområdet der man mener at kreftsykdommen startet, og oftest er kun én prøve per svulst analysert. Lite er kjent om variasjonen i molekylære endringer innad i samme svulst og mellom primærsvulst og metastaser (spredningsvev) i samme pasient. Vårt mål er å forbedre helsetilbudet til pasienter med ovariekreft og å legge til rette for mer genombasert, individtilpasset kreftbehandling.

I dette prosjektet studerer vi flere områder fra både primærsvulst og metastaser i samme pasient, for å kartlegge eventuelle forskjeller i mutasjonsprofilene i svulstene fra samme pasient, og hvordan profilene utvikler seg under progresjon av høygradig serøs ovariekreft. Økt kunnskap om heterogenitet ved utvikling av ovariekreft vil bidra til å identifisere nye biomarkører og gi bedre tilpasset behandling.

Nye kliniske utprøvninger slik som PARP-hemmere for BRCA mutasjonsbærere er et eksempel på genombasert kreftbehandling av kvinner med ovariekreft. Via internasjonale kliniske utprøvingsstudier (startet i 2014 på Radiumhospitalet) har man identifisert at kvinner som bærer arvelige mutasjoner i *BRCA1*- eller *BRCA2*-genet har spesielt god effekt av medikamentet.

For å identifisere mutasjoner i DNA fra svulstvev har vi utført eksomsekvensering av totalt 109 svulstprøver fra 23 pasienter med høygradig serøs ovariekreft i stadium III-IV. Prosjektet har blitt forsinket på grunn av de tekniske problemene med sekvenseringskjemien (se bioinformatikkavsnittet, side 75), men vi har nå mottatt alle data og er i gang med de bioinformatiske analysene.

Vi vil analysere resultatene i sammenheng med kliniske data, spesielt med tanke på kjemoterapirespons og overlevelse. Analysene vil avdekke hvor mye ulikhet der er mellom cellene i en og samme svulst, og mellom forskjellige svulster i samme pasient, for eksempel mellom primærsvulst og metastaser. Figur 19 viser antall mutasjoner identifisert per svulstprøve i vår pasientgruppe og at antallet mutasjoner generelt er nokså likt for alle svulster fra samme pasient.



FIGUR 19: Antall mutasjoner identifisert i svulstprøver fra pasienter med eggstokkreft. Alle prøvene tilhørende én pasient vises i samme farge.

Basert på de første resultatene er det totale antall mutasjoner per prøve relativt lavt, og TP53 er det genet som er hyppigst mutert. Vi ser at kvinner som bærer mutasjoner i *BRCA1*- eller *BRCA2*-genet har økt totalt antall mutasjoner i svulstvevet. Disse resultatene er som forventet i henhold til tidligere studier. Resultatene tyder også på at de fleste pasienter har noen molekylære ulikheter mellom svulstene, men samtidig finner vi igjen mange av de samme mutasjonene i alle svulstene fra pasienten.

Vi planlegger også analyser av hvilke gener som er aktive i de samme 109 svulstprøvene. Basert på forskningsresultatene vil vi deretter identifisere et panel av viktige gener, og benytte dette genpanelet ved undersøkelser av et større antall pasientprøver. Vi håper resultatene kan bidra til å forutsi hvem som har effekt av kjemoterapi og hvordan kreftsykdommen utvikler seg.

SARKOM

PROSJEKTLEDER OLA MYKLEBOST (OSLO/BERGEN)

Sarkomer, kreft i støtte- og bindevev, er relativt sjeldne svulster, som består av mange undergrupper med ulike egenskaper og som behandles ulikt. Selv om mange grupper internasjonalt forsker på sarkomer, er det krevende å dekke alle undertyper og få nok pasienter og prøver til å utføre gode forskningsprosjekt. Når det gjelder sarkom i benvev/osteosarkom) har vi deltatt i det Internasjonale Kreftgenomikkonsortiets prosjekt, men for andre sarkomer har det ikke eksistert noe tilsvarende, godt prosjekt, med unntak av et prosjekt på sarkomer i glatt muskulatur (leiomyosarkomer).

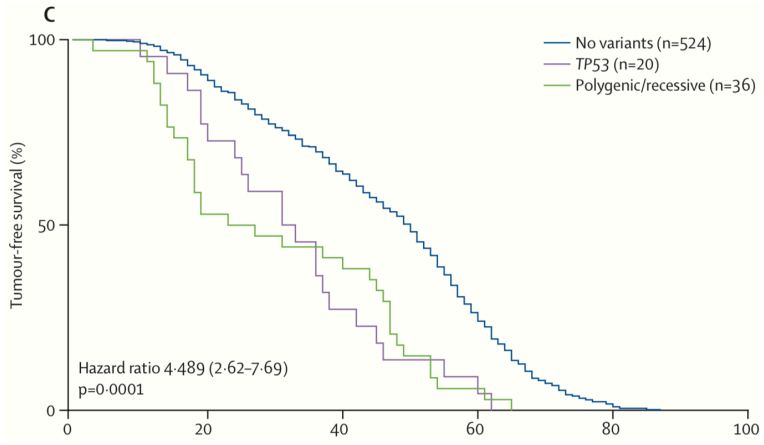
Fremfor bare å gjøre studier basert på prøver samlet litt tilfeldig, valgte vi å satse på en stor, prospektiv og populasjonsbasert innsamling av prøver fra flest mulige norske sarkompasienter over en treårsperiode. Fordi det er så mange undergrupper av sarkomer, og disse får ulike behandlinger, er det vanskelig å identifisere prediktive biomarkører. Det er derfor hovedfokus på identifikasjon av muterte mekanismer og muligheten for å etablere behandling med eksisterende medisiner for undergrupper av sarkompasientene.

NCGCs budsjetter var basert på utføring av analyser av vev fra allerede etablerte biobanker, men vi fikk en strategisk bevilgning fra Kreftforeningens Krafttak mot Kreft-innsamling til et nasjonalt prosjekt for å samle og analysere disse prøvene. NoSarC, Norsk Sarkomkonsortium, ble etablert med deltagelse fra sarkomklinikkene i alle helseregioner. De har samarbeidet for å rekruttere pasienter til prosjektet og å samle prøver fra deltakerne, og vi har nå samlet en internasjonalt unik sarkombiobank. Pasientene i NoSarC har også deltatt i etikkprosjektet.

En utfordring har vært at innsamlingen tok tid, så NGS-dataene fra dette NCGC-prosjektet kom mot slutten av prosjektperioden, slik at de som var ansatt for å utføre analysene ikke har fått anledning til å bearbeide dem. De har derfor isteden fokusert på å utføre prekliniske studier i sykdomsmodeller, basert på tidlige funn (se i kapitlet om mekanismestudier).

Vi har etablert en rekke nye sarkommodeller, både i mus og som cellekulturer. Dette er et stort fremskritt i forhold til de etablerte modellene, der det ikke finnes normalvev å sammenligne med, slik at det er vanskelig å identifisere mutasjoner.

De viktigste funnene så langt kommer fra vår deltagelse i International Sarcoma Kindred Study (ISKS), et stort prosjekt ledet fra Australia der vi har lett etter arvelige genvarianter som



FIGUR 20: Resultatene fra den internasjonale studien av risikovarianter i 72 gener i sarkompasienter viser at de som har to eller flere slike varianter får sarkom tidligere (grønn kurve) enn de som ikke har noen (blå kurve). Til sammenligning den kraftige effekten av risikovarianter i *TP53*-genet (fiolett). Selv om hvert av disse 72 genene gir moderat risiko og er vanskelig å vurdere effekten av, er den samlede effekten åpenbart medisinsk viktig. Figuren viser hvordan andelen av pasienter uten svulst avtar ettersom de blir eldre.

kan bidra til økt risiko for sarkomutvikling. I dette prosjektet ble det valgt ut et sett med 72 gener som man mistenkte kunne gi økt sykdomsrisiko. Vi har identifisert hvilke mutasjoner i genene i gensettet som foreligger i normalprøvene til de 100 første pasientene i NoSarC. Våre resultater ble undersøkt uavhengig av andre grupper som deltok i det internasjonale prosjektet, og bekreftet de funnene som de hadde gjort i en mer sammensatt internasjonal gruppe. Resultatene av denne studien ble publisert i det svært gode tidsskriftet Lancet Oncology (Ballinger 2016), og viste at pasienter med antatt defekte genvarianter fikk kreft signifikant tidligere enn de uten, som indikerer at dette var reelle risikovarianter (figur 20). En oppfølger er under utarbeidelse, der ISKS har analysert hele genomet til 1000 pasienter, og vil bruke alle våre prøver til å validere eventuelle funn, det vil si at de derved undersøker om funnene i deres pasienter er reproduserbare i våre pasientprøver.

De siste eksomdataene fra NCGCs sarkomstudie er klare og blir nå analysert. I tillegg til disse 200 pasientene kommer det om noen måneder resultater fra ytterligere 100 pasienter til med finansiering fra Radiumhospitalets Legater (og NGS-analysen av de siste 200 prøvene får også betydelige mider i støtte av Bergens Forskningsstiftelse). Vi håper og antar at dette internasjonalt unike datasettet vil gi viktig ny kunnskap om sarkomer som kan komme til nytte i nye behandlingsstrategier.

Nesten alle pasientene ønsket tilbakemelding om funn av helsemessig betydning.

BØR PASIENTENE FÅ TILBAKEMELDING OM VIKTIGE FUNN?

Sarkompasientene informeres i dette prosjektet om at dersom vi finner mutasjoner som kan være viktige for kreftbehandlingen vil vi formidle det til behandlende lege, og dersom vi finner arvelig variasjon knyttet til kreftsykdom som vi mener vil ha viktig helsemessig betydning for dem vil vi formidle dette til pasienten hvis de ikke i samtykket krysser av for at de ikke ønsker slik informasjon. Knapt noen avslo å få slik informasjon. I etikkprosjektet vårt har vi undersøkt nærmere hvordan pasientene oppfatter disse spørsmål en del senere, når de både har hatt ro til å tenke, og fått ekstra grundig informasjon. Det viser seg at de fortsatt ønsker å bli informert, og ofte i større grad enn vi vil tilby. Et tankevekkende poeng er at de oppfatter denne informasjonen som en forpliktelse for oss om å sjekke grundig for aktuelle genvarianter som noe de får tilbake til gjengjeld for å delta.

HVA BØR PASIENTENE VARSLES OM?

Slik vi ser det er det naturlig at når man forsker på sykehusets egne pasienter og oppdager viktige egenskaper ved den aktuelle sykdommen, har man en forpliktelse til å melde fra om dette. Reglene rundt tilbakemelding er imidlertid komplekse og uklare, slik at de fleste forskere velger å ignorere et slikt ansvar, og sier til pasientene at de ikke vil få noen tilbakemeldinger. Vi har henvendt oss til Helsedepartementet for å få rettet på og tydeliggjort lovverket nå når bioteknologiloven skal revideres [10]. Vi ser i andre deler av verden at man anbefaler betydelig sterkere forpliktelser til informasjon om genetiske egenskaper med vesentlige negative helseeffekter som kan rettes på ved helsetiltak (Kalia 2017). Når analysene allerede er tilgjengelige og pasienten ønsker informasjon mener vi det vil være meningsløst å ikke høste disse helsegevinstene.

10 https://kreftgenomikk.no/files/2018/10/Brev_til_HOD.pdf

MEKANISMESTUDIER

PROSJEKTLEDER OLE MORTEN SETERNES (TROMSØ)

Kreftceller oppstår som et resultat av en oppsamling av mutasjoner som forstyrrer de signalene som sendes innad i en celle for at denne skal fungere normalt. Sentrale signaler som endres når kreft oppstår er fosforyleringssignalene i cellen. Unormal fosforylering oppstår ofte som et resultat av mutasjoner i gener som koder for en type proteiner (enzymer) som kalles proteinkinaser og proteinfosfataser og som videre regulerer fosforylering av andre proteiner i cellene. Flere slike mutasjoner er i bruk i dag både som biomarkører i diagnosesetting og ved valg av persontilpasset kreftterapi som kan hemme virkningen av de muterte proteinene.

Selv om storparten av dagens målrettede kreftmedisiner er mot kinaser, retter den seg fortsatt kun mot mindre enn 4 % av de ca. 500 proteinkinasene. Dette kan til dels forklares av at det kun for noen få proteinkinaser finnes nok kunnskap om rollen i kreftutvikling, men også at det er mye lettere å videreutvikle etablerte molekyler enn å starte fra bunnen av.

Ny kunnskap må erverves ved å bruke såkalte funksjonelle studier, der man ved hjelp av laboratoriebaserte metoder undersøker hvordan endringer i gener og proteiner medfører forandringer i egenskaper som har betydning for kreftutvikling eller kan utnyttes i behandlingen.

Mål for dette prosjektet er å kunne bidra til å omsette kunnskap om kreftspesifikke mutasjoner til persontilpasset kreftmedisin for flere pasienter. I dette prosjektet har vi valgt å fokusere på kinaser, og har etablert metoder og prekliniske modeller der vi kan studere kinaser som vi finner mutert i pasientprøvene.

Vi har etablert et system for å kunne teste om nye mutasjoner i kreftcellers proteinkinasegener medfører at cellene som bærer disse mutasjonene får en fordel fremfor kroppens egne celler med tanke på vekst. Forskningsplattformen vår gir oss også mulighet til å undersøke om celler der proteinkinaser er aktivert kan ha bedre effekt av bestemte legemidler. Fordelen med systemet er at vi kan undersøke signaleringen fra muterte kinaser fra alle mulige krefttyper, og også om denne kan hemmes med aktuelle medisiner.

Ulempen er at dette gjøres i en bestemt leukemicellelinje som ikke kan gi svar på rollen til denne mutasjonen i krefttypen mutasjonen er funnet i. Det kan være at den muterte kinasens aktivitet ikke er viktig i kreftsvulstene, f.eks. ved at de har andre mekanismer aktivert som tar over hvis den blir hemmet. Derfor er vår store samling med sekvenserte krefttypemodeller viktig, fordi de reflekterer den naturlige biologien til svulstene. Det vil imidlertid være mange interessante mutasjoner som ikke finnes i modellene, og for å studere dem må vi da konstruere egne modeller.

Vi har derfor også etablert CRISPR-Cas9-teknologien for genredigering. Med denne teknikken har vi mulighet til å bruke mer klinisk relevante modeller for å bekrefte hvordan mutasjoner i kreftceller, både i gener som danner proteinkinaser og i andre gener, påvirker cellens funksjon. I tillegg gir CRISPR-Cas9-metoden muligheter for presis validering av kreftspesifikke mutanter i gener utover protein kinasegener.

Vi har identifisert flere ulike sannsynlig kreftdrivene kinasemutasjoner i leukemi som vi nå undersøker som mulige mål for ny terapi. I tillegg har vi, etter vellykket bruk av CRISPR-Cas9-teknikken, fått lovende resultater med henblikk på karakterisering av kreftspesifikke mutasjoner i lymfom.

Forskningsplattformen som vi har bygget opp består av 4 ulike trinn; 1) utvelgelse av somatiske mutasjoner i proteinkinasegener fra sekvenseringsdata, 2) produksjon av lentiviral ekspresjonskloner av muterte kinaser, 3) *In vitro* screening i en vekstfaktor-avhengig cellemodell

for funksjonell analyse av den spesifikke mutasjon, og 4) i de tilfeller der resultatene viser at en mutasjon er en potensiell driver av kreft, blir cellemodellen analysert videre i dyremodeller med henblikk på mutasjonens potensiale for å utvikle ondartede svulster, samt om de muterte cellene er sensitive for ulike legemidler (figur 21 B).

Et eksempel på et slikt prosjekt er PhD-prosjektet under sarkom, der Robert Hanes og kolleger har prøvd ut hemmere av kinasen FGF-reseptor i cellekulturer fra flere sarkompasienter med en bestemt mutasjon som gir hyperaktivitet av et av proteinene som formidler signalet fra kinasen inn i cellene (figur 21 A). Det viste seg da at disse cellene var helt avhengig av denne signaleringen for å vokse, når den ble blokkert stoppet de helt (se figur 21 C), og med en av hemmerne ble de blokkert over lengre tid (Hanes 2016). Disse hemmerne var prøvd ut på pasienter med andre krefttyper og andre mutasjoner i denne signaleringsprosessen, så det skulle være kort vei til å prøve den ut på våre pasienter. Dette signalet er respons på at det kommer en vekstfaktor (FGF) for fibroblastceller frem til cellene i vevet, og vi visste ikke hvordan dette ville være i kroppen. Forsøk på å behandle denne typen svulster transplantert til immundefekte mus viste imidlertid god effekt (se figur 21 D) (Hanes 2019). Da vi kontaktet produsenten viste det seg imidlertid at de hadde stoppet utprøvingen i pasienter, uten at vi fikk oppgitt noen grunn. Vi undersøker fortsatt andre stoffer som ligner, men det synes som utprøvingene ikke går så bra som ventet.

Fordelen med systemet er at vi kan undersøke signaleringen fra muterte kinaser fra alle mulige krefttyper, og også om denne kan hemmes med aktuelle medisiner.

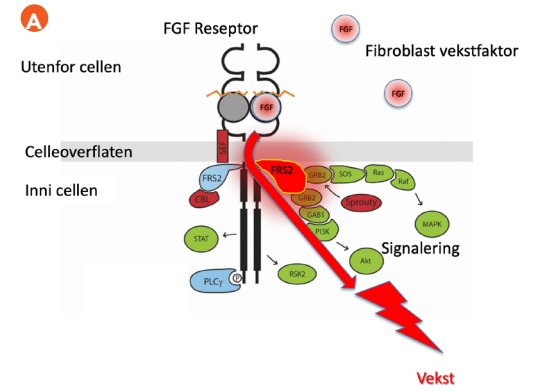
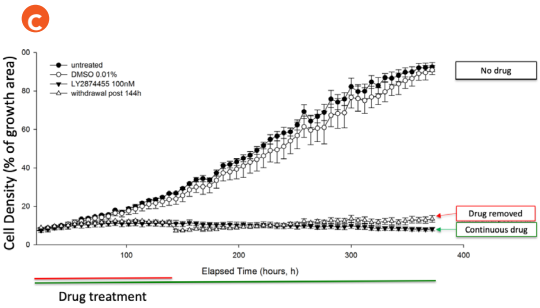
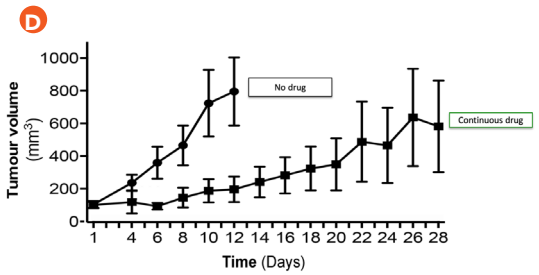


FOTO: PAAL AUDESTAD





FIGUR 21: Signalering fra fibroblast vekstfaktor (FGF) utenfor cellen. A FGF bindes til sine spesifikke reseptorer på celleoverflaten, kinaser. Når FGF bindes fosforylerer proteiner inne i cellen. Disse sender da vekstsignaler til cellens maskineri. I visse sarkomer er et av disse proteinene, FRS2, amplifisert og overaktivt, og signalet blir derfor unaturlig forsterket. B PhD-student Robert Hanes og medarbeidere undersøkte effekten av målrettede medisiner mot FGF-reseptoren i cellekulturer og musemodeller for denne typen sarkom. C Utprøving på cellekulturer viste god effekt, cellene stoppet å vokse, og effekten varte selv om medisinen ble tatt bort. D Forsøkene ble bekreftet i forsøk på mus med prøver fra pasientenes svulster (Hanes 2016) Se prinisppskisser i figur 3 (side 11).

CIRCSARC – PÅVISNING AV KREFTMUTASJONER VED BRUK AV BLODPRØVER

PROSJEKTLEDER LEONARDO A. MEZA-ZEPEDA (OSLO)

Sarkom er kreft i bløt- og beinvev og oppstår i celler i bein, knokler, muskler, nerver, fettvev og bindevev. Sarkom er en sjelden krefttype der det diagnostiseres rundt 200 nye tilfeller per år i Norge. Det finnes totalt 50 undergrupper av sarkom. Behandlingene som tilbys personer som utvikler sarkom er hovedsakelig operasjon som kan kombineres med kjemoterapi og stråling. I noen tilfeller, som for pasienter med gastrointestinal stromal tumor (GIST), tilbys målrettede behandlinger.

CircSarc er et pilotprosjekt hvor vi har som mål å kunne bruke blodprøver for å overvåke sykdoms-utviklingen hos sarkompasienter

I forskningsprosjektet CircSarc etablerer vi metoder for å få kunnskap om pasientens svulster ved å analysere sirkulerende DNA fra svulsten i blodprøver, med mål om å kunne bruke denne kunnskapen til å forbedre diagnostikk av sykdommen, overvåke utvikling av sykdom og behandlingsresistens, samt velge riktig behandling tilpasset hver enkelt kreftpasient.

Postdoktorstipendiat Heidi Maria Namløs preparerer genbiblioteker fra pasientenes blodprøver for å lete etter muterte gener fra svulstene

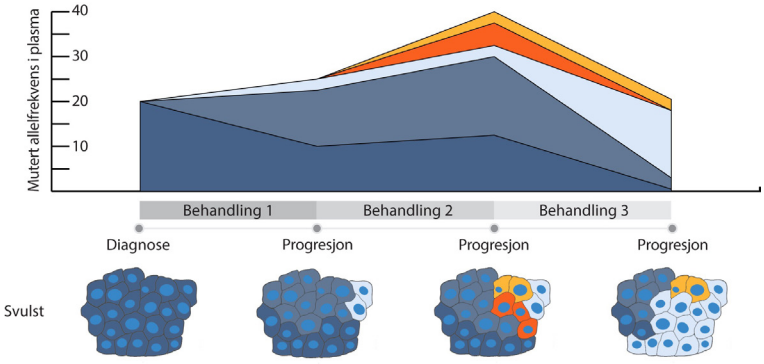
Selv om en kreftsvulst vokser, vil det alltid være noen kreftceller som dør. Døde celler slipper ut DNA som kan sirkulere med blodstrømmen. Sirkulerende kreft-DNA inneholder de samme mutasjonene som man finner i svulsten. Dersom vi allerede kjenner mønsteret av mutasjoner som spesifikke svulster innehar kan vi bruke sirkulerende DNA for å lete etter spor av kreft i blodet. Dette DNA-et brytes ned i løpet av noen timer. Finner vi sirkulerende kreft-DNA i blodet vet vi derfor at pasienten må ha hatt en svulst et sted i kroppen på det tidspunkt prøven var tatt. Denne metoden er ennå ikke utviklet for å kunne avsløre kreft hos antatt friske personer på en pålitelig måte, men det er rimelig å anta at dette vil kunne brukes for å screene for en del krefttyper i fremtiden.

Som standard kliniske undersøkelser gjør man i dag ulike genetiske undersøkelser, enten av vev tatt som finnålsbiopsier eller på svulster som er operativt fjernet.

En enkelt biopsi gir bare celler fra begrensede deler av svulsten, og man kan ikke se hvor representative disse cellene er. Ekstra biopsier blir vanligvis ikke tatt da selve inngrepet kan gi bivirkninger, som blødning og en sjelden gang spredning av kreftceller i sårkanalen. Hvis svulsten opereres ut har man god tilgang på vev, men siden de genetiske analysene er kostbare ser man vanligvis bare på en enkelt liten prøve, som ikke nødvendigvis representerer resten av svulsten.

Å undersøke DNA fra blodprøver som «flytende biopsier» fremfor vevsprøver har en rekke fordeler. Celler overalt i svulsten kan frigi sirkulerende DNA, og vi får dermed et bedre totalbilde av svulstens sammensetning. Blodprøver er et lite inngrep, og man kan derfor følge sykdommens utvikling over tid ved å ta gjentatte prøver. Ulempene er at det er svært lite kreft-DNA som sirkulerer og det som finnes er blandet med store mengder DNA fra normale celler fra blodmargen.

Forskningsprosjektet CircSarc; «Circulating Sarcoma» eller «sirkulerende sarkom», ble startet høsten 2013. CircSarc er et pilotprosjekt hvor vi har som mål å kunne bruke blodprøver for å overvåke sykdomsutviklingen hos sarkompasienter. En del kreftpasienter vil få tilbakefall



FIGUR 22: Skjematisk representasjon som viser mutasjonsmønsteret i sirkulerende DNA fra flytende biopsier, samt hvordan svulsten kan forandre seg underveis i behandlingen. De ulike fargene indikerer kloner av kreftceller med ulikt mutasjonsmønster (nederst), og hvordan andelen av DNA fra de ulike klonene kan måles i DNA som sirkulerer i blodet (øverst).

med utvikling av nye lokale svulster eller spredning selv om de mottar god behandling.

Metoden med undersøkelse av sirkulerende kreft-DNA kan brukes til å oppdage tilbakefall ved at kreft-DNA dukker opp i blodet (eksemplifisert i figur 22). Dersom det i det sirkulerende kreft-DNAet dukker opp mutasjoner som er kjent å gi motstandskraft mot behandlingen, kan blodprøvene gi grunnlag for et skifte til en annen terapi.

Prosjektet CircSarc består av to delprosjekter.

I det ene prosjektet, CircSarc STS (soft tissue sarcoma), følges pasienter med aggressivt bløtvevssarkom. Vi har rekruttert 35 pasienter fra Radiumhospitalet, OUS, og Haukeland Universitetssjukehus, og disse har blitt fulgt i opp mot 4 år. Vi har analysert mutasjonsprofilene i overskudd av operasjonsmateriale. Vi har også fulgt nivået av utvalgte mutasjoner i ekstra blodprøver som har blir tatt når pasienten er inne til rutinekontroll, og før og etter oppstart av eventuelle nye behandlinger. På denne måten kan vi følge pasientene gjennom sykdomsperioden, og også i de første årene etter avsluttet behandling.

I det andre delprosjektet, CircSarc GIST, har vi inkludert pasienter med sarkomtypen gastrointestinal stromal tumor (GIST). Pasientgruppen innbefatter personer som kun har en lokal svulst (enten lite aggressiv eller aggressiv type), og individer med spredning. Blodprøver fra 50 GIST-pasienter, og også kreftvev i de tilfellene hvor pasienten har blitt operert, har blitt samlet inn via NCGC-prosjektet NoSarC (se side 69).

I de senere årene har det skjedd en voldsom utvikling i sekvenseringsteknologi som gjør det mulig å kartlegge mutasjonsforandringer på et stadig mer detaljert nivå.

I CircSarc STS kartlegges først det unike mutasjonsmønsteret til hver svulst ved eksomsekvensering. Deretter eksomsekvenseres det sirkulerende DNA fra disse pasientenes blodprøver med et panel designet av NCGC, og som inneholder 900 kreftrelevante gener. Fordi det er så mye irrelevant normal-DNA i disse prøvene blir det svært kostbart å sekvensere hele eksomet (30 ganger mer sekvens), men den begrensede analysen som er valgt her er også svært kostbar.

I CircSarc GIST har 90 % av pasientene mutasjoner i genene KIT eller PDGFRA. Fordi det finnes god målrettet behandling mot svulster med disse defektene, kartlegges disse genmutasjonene som en del av rutinediagnostikken hos pasienter med denne diagnosen. Vi har etablert avanserte, følsomme metoder for å finne de samme genetiske endringene i sirkulerende DNA fra blodprøvene ved å sekvensere et utvalg av kreftgenene for mutasjoner. Ved bruk av avanserte dataprogrammer kan vi så analysere de store datasettene vi får for å finne de små mengdene med kreft-DNA som eventuelt finnes i blodsirkulasjonen.

De første resultatene fra CircSarc viser at vi kan oppdage kreft-DNA i blodet på et tidlig tidspunkt dersom pasienten har en aggressiv sykdomsutvikling. Dette er svært lovende i forhold til å kunne bruke blodprøver for å overvåke mulig tilbakefall av sykdom, men vi har fortsatt problemer med å påvise kreft-DNA i blodet fra pasienter med små svulster. Vi har også sett at sirkulerende kreft-DNA kan gi oss mer genetisk informasjon enn når vi bare tar en enkelt vevsprøve fra en svulst siden sirkulerende DNA fra blodprøven kan gjenspeile alle deler av svulsten. Kreftcellene innad i en svulst kan være veldig ulike. Dette øker risikoen for at noen av cellene vil være motstandsdyktige mot kreftbehandlingen, og er grunnen til at en del pasienter

får tilbakefall etter en tids behandling. Vi ser at mønsteret av mutasjoner endrer seg over tid når ulike behandlinger gis, og at vi klarer å kartlegge slike mønsterendringer ved bruk av blodprøver.

Resultater fra CircSarc er offentliggjort i foreløpig to publikasjoner (Namløs 2017, Namløs 2018).

BIOINFORMATIKK

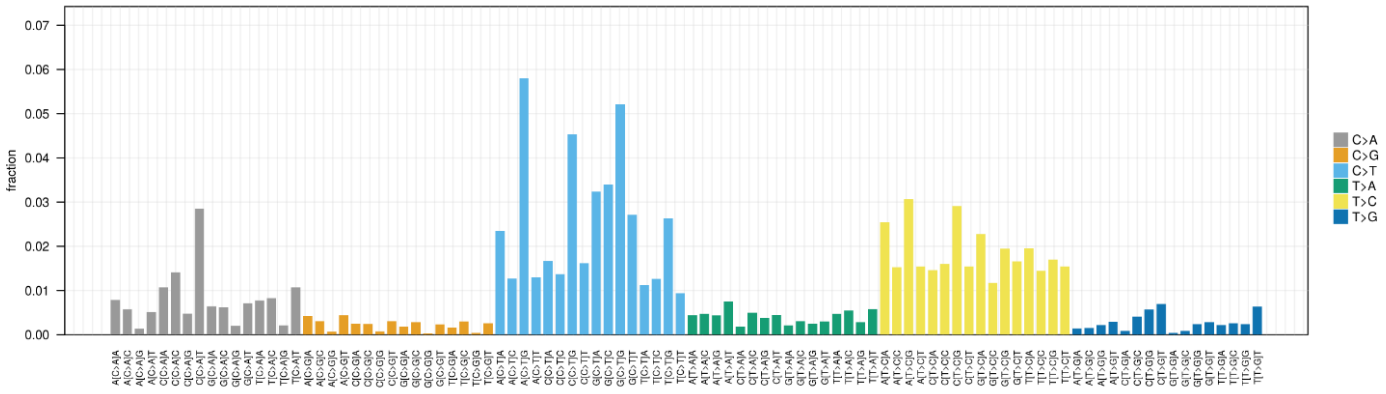
PROSJEKTLEDER EIVIND HOVIG (OSLO)

I all hovedsak skal bioinformatikken bidra til å omforme rådata fra sekvenseringsmaskinene til tolkbare elementer som avdekker unike molekylære portretter av svulstene.

ETABLERING AV METODER OG INFRASTRUKTUR

Fordi ingen før hadde gjennomført et slikt prosjekt i Norge, har prosjektet hatt behov for en rekke metoder og tekniske forhold som har måttet etableres. Sekvenseringsmaskinene på Radiumhospitalet produserer store mengder data fra pasientprøver. I et typisk tilfelle analyserer vi data fra mer enn 300 millioner korte DNA-sekvensfragmenter («rådata») som genereres av sekvenseringsmaskinen, som for en gjennomsnittssvulst i NCGC kan utgjøre omlag 100 gigabytes med rådata og prosesserte data. Én kjøring med maskinen analyserer 48 prøvepar som utgjør cirka 5 terabyte med rådata, som da vi begynte var vanskelig å overføre over det nettet som var tilgjengelig mellom sekvenseringsfasiliteten og resten av verden. I tillegg må slike data krypters før de kan overføres, for å ivareta personvernet for følsom medisinsk informasjon.

For å kunne løse oppgaven med analyse av alle datasettene, har det vært avgjørende at vi har kunnet benytte Tjenester for sensitive data (TSD)-løsningen som er levert av Universitetets senter for informasjonsteknologi ved UiO. NCGC var TSD sitt første større genomikkprosjekt, men selv om vi har vært en krevende kunde av TSD, har vi også bidratt mye til utviklingen av løsningene de nå bruker. Vi er nå den største brukeren, både med våre 500 terabyte med data, og behov for å utføre tunge beregninger. TSD-løsningen er isolert fra internett, inkluderer en to-faktor-autentisering for tilgang til data, og bare autorisert personell har tilgang på definerte datasett



FIGUR 23: Mutasjonssignaturer. Figuren illustrerer hvordan frekvensen av mutasjoner for en gitt svulst varierer i ulike DNA-sekvenskontekster. Dette reflekterer relative forskjeller av de kildene til DNA-skade som svulsten har vært eksponert for, eksempelvis tobakk eller UV-stråling.

etter å ha signert en kontrakt med NCGC og de personene som har fått etisk godkjenning for prosjektet.

Man er i analysearbeidet avhengig av å avgjøre hvor i det 3,2 milliarder lange menneskelige referansegenomet (i hvilke kromosomer og i hvilke gener) de små sekvensfragmentene som kommer ut av sekvenseringsmaskinen mest sannsynlig stammer fra. Dette er fundamentet for å identifisere de faktiske sekvensvariasjonene. På grunn av datamengden vil denne tungregningsprosessen kunne ta alt fra timer til dager, avhengig av hvordan analysene er programmert og tilgjengelig regnekraft. Etter hvert har TSD fått den betydelige regnekraft som har vært helt nødvendig for at vi har kunnet gjennomføre våre prosjekter.

Vi har utviklet en genomrapport for hver svulst som er utformet for å kunne gi støtte for behandlingsvalg ved å skille mellom mutasjoner med prediktiv verdi, kreftbiologisk betydning, og mutasjoner med uklar betydning.

Da NCGC-prosjektet var i startfasen, og vi skulle utforme vår egne bioinformatikk-metoder og «analysestrømmer» (ofte referert til som «pipelines») for å finne DNA-endringer i kreftsvulster, var forskningsfeltet lite utviklet, og da mest i store internasjonale miljøer. En solid samling av bioinformatiske metoder og algoritmer var dog blitt lansert og publisert internasjonalt, hver med sine styrker og svakheter. Hastigheten analysen kan gjennomføres med er ikke uvesentlig, og avhenger både av hvordan hver analyse er designet, hvordan den kombineres med andre analyser, hvordan den utnytter parallellprosessering, og hvilken maskinvare man har tilgjengelig. Hvor mange CPU-dager man bruker på en analyse er ikke bare viktig for fremdriften, men også for kostnadene. Dette har utviklet seg dramatisk gjennom prosjektet. Innledningsvis brukte vi flere uker på å analysere et datasett fra 100 pasienter, mens nå tar dette arbeidet en dag.

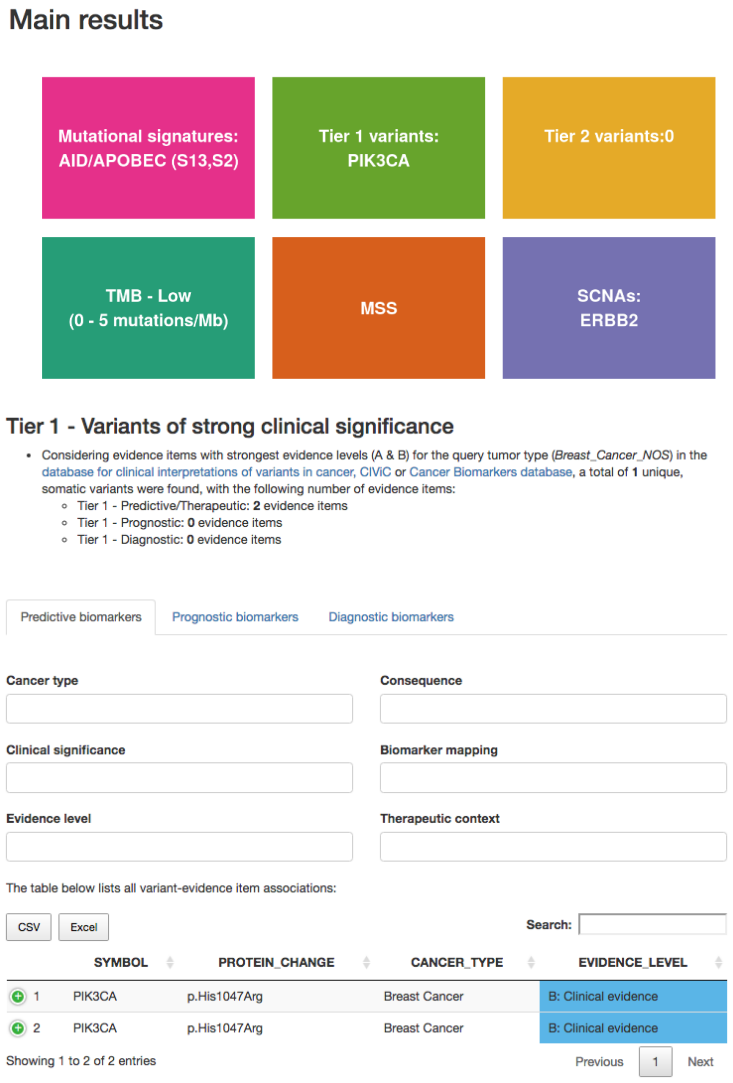
Et av de store internasjonale miljøene, International Cancer Genomics Consortium (ICGC) besluttet å undersøke hvor variabelt resultatet ble avhengig av hvilke algoritmer man kombinerte. Vi besluttet å delta i dette arbeidet, og det viste seg å være svært verdifullt for oss, da vi gjennom dette fikk etablert en robust strategi for identifisering av varianter basert på konsensus mellom flere ulike algoritmer (Alioto 2015).

Prosessen for å kartlegge mutasjonsprofilene innbefatter bruk av en rekke bioinformatiske verktøy og algoritmer etter hverandre i serie, i form av definerte «analysestrømmer», der resultatet fra én analyse mates inn i den neste algoritmen. Sluttresultatet består av lange lister over forskjeller på arvestoffet i normalprøven og kreftprøven fra hver pasient og eventuelt identifikasjon av de mutasjonene som går igjen i pasientgruppen. Disse listene gjøres så tilgjengelige for de ulike forskningsgruppene, som forsøker å forstå hva profilene forteller om viktige sykdomsmekanismer og hvordan disse kan utnyttes til bedre behandling. Vi har også utviklet en forbedret rapport for hver svulst som er utformet for å kunne gi støtte for behandlingsvalg ved å skille mellom mutasjoner med prediktiv verdi, kreftbiologisk betydning, og mutasjoner med uklar betydning (se figur 24 og 25 (Nakken 2017)).

I tillegg til identifikasjon av hvilke gener som er mutert i svulsten, har vi videre utviklet analysestrømmer som identifiserer andre molekylære egenskaper ved svulsten og som kan være av vesentlig klinisk verdi. Noen eksempler er: mutasjonssignaturer (figur 23) – som kan indikere svulstens opprinnelse (og for eksempel kilder til den oppståtte DNA-skade, se figur 23), mutasjonslast – som kan si noe om svulstens potensial for å ha effekt av immunterapi, og klonalitet – som kan tilkjennegi hvor utbredt de ulike mutasjonene er i svulstprøven og om svulsten har veldig ulike subpopulasjoner av celler (om den består av flere kloner).

KVALITETSKONTROLL OG PROBLEMLØSING

I noen av de første prosjektene observerte vi enkelte påfallende avvik i fordelingen av mutasjoner i svulstene. Det viste seg at majoriteten av mutasjonene ikke var pasientens mutasjoner, men kjemisk skade som skyldtes hvordan DNA-prøven var blitt behandlet. Vi har nå inklu-



FIGUR 24: Klinisk sekvenseringsrapport. Utdrag fra strukturert sekvenseringsrapport hvor de mest relevante kliniske funnene er fremhevet. Spesifikke biomarkører av sterk klinisk signifikans er også listet opp ('Tier 1').

dert påvisning av slike skader i rutineanalysene våre.

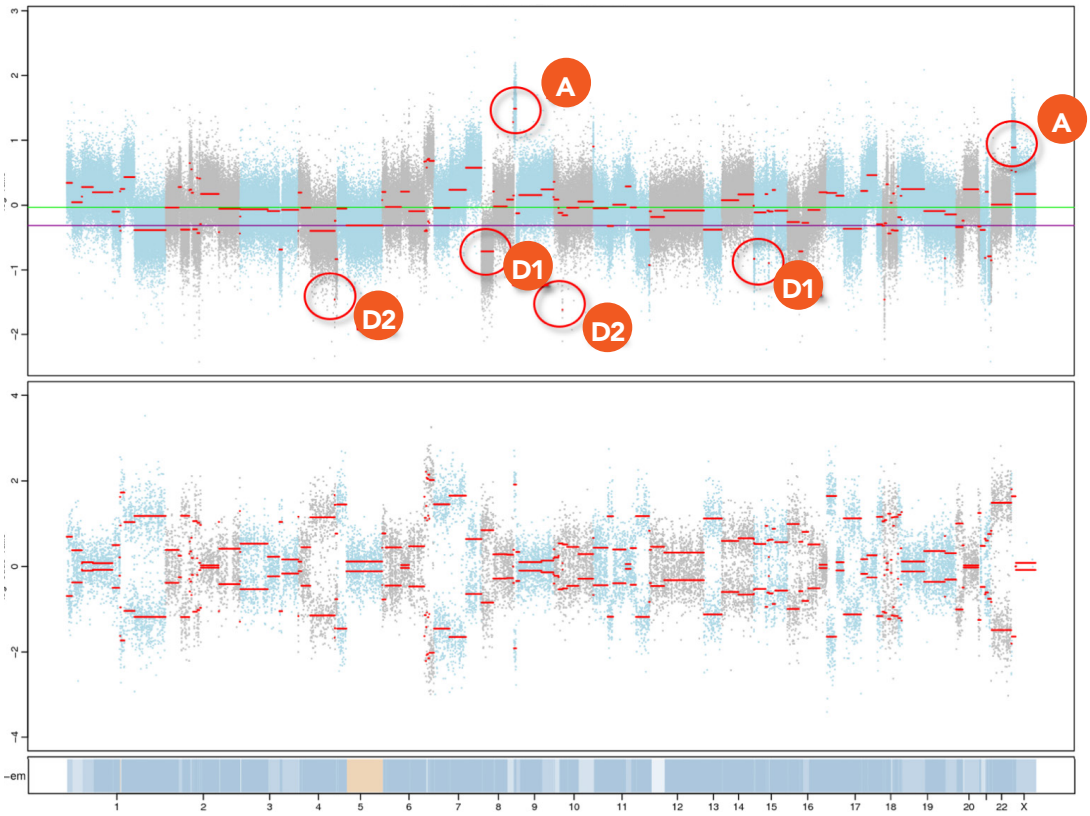
Den kommersielle sekvenseringsplattformen som har blitt benyttet i NCGC har vært levert av Illumina.Ved sekvensering med disse maskinene har det blitt etablert en standard prosedyre hvor man sekvenserer flere prøver sammen (ofte referert til som «multipleksing») for å optimalisere kostnader opp mot nytteverdi. Slik utnyttelse av metodene og maskinene avhenger av at man kan skille mellom hvilke sekvenser som kommer fra hvilke prøver når sekvenseringen er fullført, og gjøres ved at hvert DNA-molekyl har en liten molekylær «strekkode» som viser hvilken prøve det kom fra. Under analysen blir hver sekvens sortert i henhold til denne koden. Under avslutning av prosjektet viste kvalitetssikringen vår overraskende at sekvenser fra ulike prøver i noen grad ble blandet sammen, det vil si at prøver med en gitt strekkode ble «forurenset» av sekvenser fra andre prøver. Etter omfattende analyser og utprøving viste det seg at problemet var knyttet til den nyeste sekvenseringsmaskinen, og skyldtes endringer i analysekjemien hos Illumina (Vodák 2018). Heldigvis var Illumina imøtekommende for å løse problemet, men det førte både til at hele prosjektet måtte forlenges med 6 måneder, og mye ekstra arbeid og kostnader. For de flere hundre prøvene som var affisert var løsningen å sekvensere dem hver for seg i maskinen uten multipleksing, og dette resulterte i fem ganger mer data enn med den tidligere brukte metoden, en datamengde som igjen ble kostbar å lagre og analysere. For de resterende prøvene måtte vi designe og prøve ut nye metoder for å unngå problemet.

Som en følge av problemstillingen vi støtte på har vi utviklet og integrert i våre analyser et sett av metoder for å påvise DNA-forurensning i prøvene som sekvenseres. Dette har blitt en helt sentral kvalitetssikring som lett kan avdekke upålitelige data.

Ved å undersøke mutasjonsfrekvensene innad i de ulike kreftformene, samt mellom kreftformene observerte vi noen påfallende tendenser i dataene. For det første så vi at kreftsvulstene viser stor grad av funksjonell ulikhet, da det er en rekke gener med ulike funksjoner som er blitt mutert, og genene kan være forskjellige i de ulike krefttypene (se figur 26, som illustrerer dette poenget for punktmutasjoner). Samtidig eksisterer det noen gener (eksempelvis BRAF) som er hyppig mutert også på tvers av krefttyper, og som indikerer at genet har en mer grunnleggende kreftassosiasjon, uavhengig av vevs- og celletyper.

PAN-CANCERSTUDIEN

Nå som alle analysene er fullført kan vi også se på hele datasettet under ett, og undersøke sammenhenger som går på tvers av kreftformer. Vi er informert av Datatilsynet om at å slå sammen de enkelte datasettene til en database, slik vi opprinnelig hadde planlagt, må antas å kreve innhenting av nytt samtykke fra alle pasi-



FIGUR 25: Kopitallsanalyse i «Personal genome reporter». Plotting av kopitallet langs genomet i et sarkom, basert på avlesning av genomdata (øverst). Den grønne streken viser det normale kopitallet, en kopi av hvert kromosom (annet hvert kromosom er plottet i blått eller grått, kromosomene er indikert helt nederst). Pikkene er avlesning for hvert ekson, de bitene det ekelte gen er bygd opp av, og de røde strekene viser gjennomsnittet over et større segment. Der prikker og streker ligger over null har vi kopitallsøkning som vi kaller amplifikasjon hvis økningen er betydelig (A). Der prikkene ligger under streken er det delesjoner, der vi har mistet en (D1) eller begge (D2) kopiene av et segment. Der det er mellomverdier har vi blandinger av celler med ulike avvik.Under er det plottet frekvensen av varianter i hvert gen, – der de røde strekene ligger nær null er begge varianter bevart, der de ligger helt oppe og helt nede finnes det bare en variant, dvs. at denne delen av genomet finnes i bare en variant, men denne kan være duplisert slik at kopitallet likevel ser normalt ut (øverst). Utskrift fra NCGC Personal Genome Reporter.

På bakgrunn av problemene med den nyeste NGS-kjemien har vi utviklet og integrert i våre analyser et sett av metoder for å påvise kryss-forurensning av DNA mellom prøvene som sekvenseres. Dette har blitt en helt sentral kvalitetssikring som lett kan avdekke upålitelige data.

entene. Dette er ikke praktisk gjennomførbart og unødig forstyrrende for pasienter som helst vil glemme sin sykdom, og etter vårt syn unødig byråkratisk. Vi har derfor heller anonymisert helt den relevante informasjonen, slik at den kan analyseres under de gjeldende samtykkene som er gitt i de forskjellige studier. Et aspekt som er spesielt interessant er om genetiske risikovarianter kan gi predisposisjon på tvers av kreftformer, slik det er kjent for Li-Fraumeni-syndrom (Malkin 1990). Disse studiene pågår.

VIDERE LAGRING OG DELING AV DATA

Etter å ha brukt store ressurser på å samle inn og analysere våre kreftdata vil de ulike gruppene publisere sine uttrekk av dataene og tolke disse i vitenskapelige artikler. Imidlertid blir informasjonen i slike datasett aldri uttømt, og det er viktig både å lagre dem for videre bruk og å gjøre dem tilgjengelige for andre forskere som kan gjøre nye observasjoner eller kvalitetssikre våre.Vi har selv stor glede av tilgang til slike data fra tilsvarende prosjekter i andre land, men Norge har foreløpig ingen struktur for å gjøre egne data tilgjengelige for andre. Dette problemet er tatt opp med både Forskningsrådet og vertsinstitusjonene, og det pågår arbeid for å lette på situasjonen. Vi får bistand fra det nasjonale bioinformatikkprosjektet ELIXIR og stordatalagringsinfrastrukturen NorStore til å løse utfordringene knyttet til datadeling, men disse kan av naturlige årsaker ikke forespeile oss varig finansiering av datalagringen.

En mulighet vi har prøvd å utvikle i prosjektet er å etablere en nasjonal kreftgenomikkdatabase under Kreftregisteret, men heller ikke den institusjonen har ledige ressurser, og det juridiske grunnlaget er vanskelig.

Gard Thomassen leder UiOs Gruppe for vitenskapelig databahandling, som driver «tjenester for sensitive data» (TSD) der NCGC lagrer sine mer enn 500 terabyte med genomdata under streng beskyttelse.

FOTO: GUNHILD M. HAUGNES

Så lenge pasientene har samtykket til deling av data med andre forskningsinstitusjoner kan vi benytte oss av tjenester som er under oppbygging. Gjennom prosjektet «European genome phenome archive (EGA)»[11] kan vi publisere informasjon om hva slags prøver og data vi har, slik at andre forskere kan se at slike datasett eksisterer. For at andre forskere skal få

FIGUR 26: Mutasjoner i ulike krefttyper. Ordskyene i figuren illustrerer de genene som er hyppigst mutert (gjennom punktmutasjoner) i henholdsvis kolorektal kreft (nederst), samt malignt melanom (øverst). Noen gener er veldig hyppig mutert (eksempelvis APC, TP53, NRAS), mens mange gener med ulike funksjoner er mutert i et fåtall av pasientene. Enkelte gener er også hyppig mutert på tvers av krefttyper (BRAF).

tilgang til selve dataene må de godkjennes av de som har eierskap til dataene i tråd med de pasientsamtykker som gjelder for hvert datasett (som i praksis betyr hver forskningsgruppe innen NCGC).

STUDIER AV NORMALGENOMET

I dette prosjektet undersøker vi også sekvensen i pasientenes normalgenom, men i studiene over blir dette bare brukt til å fjerne normalvariantene i kreftgenomet, slik at kun endringene, mutasjonene, i svulsten studeres. Det er klart at også arvelige varianter i noen tilfeller er viktige for sykdommen og pasienters respons på behandling, men flere av prosjektene har ikke innhentet samtykke for studier av pasientens normalgenom, slik at dette med arvelighet må håndteres ulikt for hver pasientgruppe.

Vi har igangsatt et prøveprosjekt under NCGC/NoSarC, der vi analyserer normalgenomet for genvarianter som er kjent å kunne bidra til kreftsykdommen og der de aller fleste pasientene har bekreftet at de ønsker å bli informert. Vi arbeider med å etablere rutiner for hvordan slike funn eventuelt skal kvalitetssikres og håndteres. Denne programvaren er gjort offentlig tilgjengelig[12] og vil knyttes til vår Personal Cancer Genome Reporter (Nakken 2018).

1000GENOMES.NO – OVERSIKT OVER NORSKE GENVARIANTER

Det har vært et problem for medisinske genetikere, og også for forskere, at vi har manglet oversikt over norske genvarianter som kan brukes til

11 https://www.ebi.ac.uk/ega/
12 https://github.com/sigven/cpsr

å utrede sjeldne arvelige varianter som mistenkes for å gi sykdom. Vår samling normalvarianter har således stor verdi også utenfor prosjektet vårt, og vi besluttet å etablere en database med all normalvariasjon i våre pasienter. Ved å anonymisere alle data og bare analysere hyppigheten av hver enkelt variant i hele befolkningen som deltar i NCGC-prosjektet kunne dette gjøres uten å innhente nye samtykker. I tråd med det internasjonale 1000 Genomesprosjektet etablerte vi den norske databasen på domenet 1000genomes.no. Under Helsedirektoratets utredning om persontilpasset medisin [13] ble verdien av dette initiativet fremhevet, og Hovig leder nå gruppen under Helsedepartementets initiativ, og dette initiativet har sikret videre finansiering av en slik database [14].

HVORDAN KAN GENOMIKKDATA INTEGRERES I HELSEVESENET?

Helsevesenet er i dag helt uforberedt på å ta i bruk genominformasjon. Man har i noen år brukt bestemte mutasjonsanalyser på noen få gener, manuelle kromosomanalyser, og i noen tilfeller målinger av kreftcellenes DNA-mengde. Alt dette er basert på metoder som bruker ulike systemer for dokumentasjon av resultatene. Genomikk åpner for langt mer strømlinjeformet datastruktur, men krever omfattende infrastruktur og er krevende å integrere med kliniske systemer. Hovigs gruppe arbeider videre med disse utfordringene i et nytt stort prosjekt [15].

Vi ser derfor komme et stort behov for intern kompetanse i helseforetakene på analysesiden, uansett hvilke plattformer og analyseløsninger som benyttes. I tillegg vil det være behov for å lagre og gjenbruke den relevante genetiske informasjon som er generert gjennom analyser fra pasientprøver, for slik å lære stadig mer om sammenhengene mellom DNA-forandringer og behandlingseffekter. Slik situasjonen er i dag, blir dessverre ikke mye av slik informasjon lagret systematisk i kliniske datasystemer, og det vil være behov for betydelige endringer i både sykehus-IKT-systemer og analysemuligheter.

Vi tror at ved å videreutvikle datasystemet for genomikkrapportene som er utviklet i NCGC-regi (figur 25), vil vi kunne bidra i analysekjeden, hjelpe med innføringen av genteknologien i rutinearbeidet i sykehusene, og lette arbeidet for leger og annet helsepersonell i den stadig mer krevende molekylærbiologiske hverdagen. Etter vår mening er det både mulig og behandlingsnyttig å tilpasse denne teknologien til klinisk bruk allerede i dag fremfor å avvente.

Når først genomdata er innhentet kan ny helserelevant informasjon oppdateres fortløpende, og pasientene følges opp på nye grunnlag. Avanserte kreftsykehus har for eksempel laget rutiner for at når nye kliniske utprøvingsstudier åpner for rekruttering av pasienter med gitte genomavvik, så blir databasen gjennomsøkt og behandlende lege som har aktuelle pasienter for inklusjon i studiene blir informert (Hyman 2015). En rekke genvarianter er kjent for å bidra til alvorlige bivirkninger fra bestemte medisiner, og andre påvirker effekten av behandlingen vesentlig [16]. Å trekke ut og gjøre denne informasjonen tilgjengelig i journalen vil gi åpenbare helsegevinster.

13 https://kreftgenomikk.no/files/2018/10/HDIR_om_PM.pdf
14 https://genomicmedicine.w.uib.no/2018/06/18/hods-pm-prosjekt/
15 https://bigmed.no
16 https://www.pharmgkb.org/

ETIKK

PROSJEKTLEDER JAN HELGE SOLBAKK (OSLO)

NoSarC – ELSA-studien har som formål å innhente mer kunnskap om hvordan pasienter og helsepersonell forstår og reflekterer rundt behandlingen av individuelle genetiske forskningsopplysninger. Studien undersøker hvordan oppfatninger blant pasienter og helsepersonell av innholdet i et samtykkeskjema kan være forskjellig, og fokuserer på områder knyttet til sosialantropologi, helseøkonomi, juss, og etikk.

Den delen av prosjektet som har fokusert på forskningsetikk har resultert i avhandlingen, *Bringing personalized medicine to people* (2018). Isabelle Budin Ljøsne, nå PhD, har undersøkt hva forskere og representanter fra pasientorganisasjoner ser på som mulige utfordringer som kan forhindre pasienters tilgang til persontilpasset medisin. Hun har også sett på hva pasienter og borgere forventer av dette feltet, og diskutert om disse forventningene er realistiske. Tilbakemeldingene fra forskerne er at de ofte ikke har nok ressurser til å informere deltakerne om klinisk relevante forskningsfunn, og at de har behov for bedre løsninger enn de eksisterende for å innhente samtykke i forskning- og behandlingsøyemed og for å kunne gi tilbakemeldinger til deltakerne i forskningsprosjekter der dette kan påvirke behandlingsvalg. Representantene fra pasientorganisasjoner uttrykte bekymring for at tilgangen til «persontilpassede» medisiner vil bli forbeholdt de rike. De mente at både helsepersonell og pasienter ikke har god nok kunnskap om genetikk og at mange pasienter hverken kan eller vil ta mer ansvar for egen helse. Dette kan være problematisk når pasientbehandling i økende grad vil legge til rette for persontilpassede, biologisk funderte medisinske valg som stiller større krav til at pasientene tar mer ansvar for egen helse. Både forskerne og representantene fra pasientorganisasjoner anbefalte at det utvikles harmoniserte retningslinjer for å informere forskningsdeltakere om deres genetiske resultater, og at man sikrer en bærekraftig og rettferdig finansiering av persontilpasset behandling. De så også et behov for økt opplæring om genetikk blant pasienter og helsepersonell og at det utvikles dynamiske samtykkeprosedyrer.

Både forskerne og representantene fra pasientorganisasjoner anbefalte at det utvikles harmoniserte retningslinjer for å informere forskningsdeltakere om deres genetiske resultater, og at man sikrer en bærekraftig og rettferdig finansiering av persontilpasset behandling.

HELSEØKONOMI

PROSJEKTLEDERE LIV AUGESTAD OG IVAR SØNBØ KRISTIANSEN (OSLO)

De helseøkonomiske aspektene av persontilpasset kreftdiagnostikk og -behandling blir vurdert i prosjektet «Health economic approaches to examining the implementation of personalized cancer medicine in Norway».

Ressursfordelingen som persontilpasset kreftbehandling resulterer i har blitt vurdert i henhold til det gjeldende juridiske, politiske og etiske rammeverket som foreligger i Norge, så vel som de eksisterende internasjonale retningslinjer på disse feltene. PhD-kandidat Anita Lakshmi Iyer har undersøkt hvordan valg av

Onkolog Kjetil Boye holder kurs om sarkom for ELSA-gruppen før de skal i gang med å intervjue pasientene.

forskjellige helseøkonomiske modeller påvirker beslutningene når persontilpasset medisin blir tatt i bruk i den norske helsetjenesten.

En stor del av persontilpasset medisin handler om økende bruk av biomarkører i diagnostikk med formål å oppnå presis og optimal behandling for den enkelte. Både generelt og særlig i vårt prosjekt har fokus vært på genetiske biomarkører, der innføring av omfattende analyser antas å bli kostnadsdrivende i seg selv, og også kan føre til utvidet bruk av nye kostbare medisiner. Et av delprosjektene har inkludert utformingen av en økonomisk modell som ser på konsekvenser av mutasjonstesting i pasienter med lungekreft. I dag analyserer man mutasjoner som kan behandles med bestemte medisiner ved hjelp av kommersielle metoder som ser på en mutasjon av gangen. Dersom den første var negativ undersøker man den neste. Selv om hver analyse koster mindre en NGS-analyse av hele panelet av gener, kan totalsummen bli betydelig høyere. I tillegg tar det mer tid, og man risikerer å bruke opp hele vevsprøven (biopsien), slik at ny prøve må tas. Intuitivt kan det virke fornuftig å skifte til NGS-analyse, men vi ønsker å fremlegge klar dokumentasjon for dette, i håp om å påvirke klinisk rutine. Dersom diagnostikken kan gjøres mer presis vil man anta at penger kan spares ved at bare de med solide prediktive biomarkører får kostbar, målrettet behandling.

Dersom diagnostikken kan gjøres mer presis vil man anta at penger kan spares ved at bare de med solide prediktive biomarkører får kostbar, målrettet behandling.

Videre har man gjort en studie rundt forskjellige verdibegreper som er brukt innenfor området persontilpasset medisin, og hvorvidt disse bør vektlegges. PhD-studenten er også sterkt involvert i etikkstudien på NoSarC-pasienter omtalt i forrige avsnitt.

SAMFUNNSDIALOG

PROSJEKTLEDER BIOTEKNOLOGIRÅDET

Molekylærbiologi og genetikk er sentrale metoder for innføringen av persontilpasset medisin, og det har vært en eksplosiv utvikling innen genetiske analyser i løpet av de siste årene. Forbedret DNA-sekvenseringsteknologi har gjort at teknologien har blitt enkel, tilgjengelig og billig.

Ny kunnskap gjør det mulig å tilby pasientene mer presis og målrettet diagnostikk og behandling, og det finnes allerede noen eksempler på at dette er tatt i bruk, for eksempel innen det medisinske feltet hjertesykdommer, for mennesker med sjeldne diagnoser, og i kreftutredning og -behandling. Temaet persontilpasset medisin er viktig innen pasientbehandling, men også for forskning, innovasjon og næringsutvikling. Det er flere etiske utfordringer knyttet til persontilpasset medisin og genomundersøkelser. Persontilpasset medisin er i en tidlig

John Burns holder foredrag på NRI-konferansen «Nordic model for personalized medicine» 2017.

fase, men kan ha potensiale til å endre helsetjenesten. Siden persontilpasset medisin stiller høye krav til kunnskap er det viktig med åpen dialog og god informasjon. Åpen samfunnsdebatt og god informasjon er nødvendig slik at

hele samfunnet følger med på utviklingen, og for å øke kompetansen generelt i befolkningen, hos personer som jobber med offentlig forvaltning, politikere og fagmiljøer.

Av den grunn har Bioteknologirådet sammen med Oslo Cancer Cluster og andre aktører i NCGC løftet frem aktuelle problemstillinger rundt dette feltet, med fokus på kreftbehandling og ulike utfordringer vedrørende genomsekvensering og personvern. Økt bruk av storskalaanalyser innebærer innsamling av store datamengder og behov for å lagre og behandle nye typer helseopplysninger. Det gir nye etiske, juridiske, og personvernutfordringer hvor det er viktig å finne trygge løsninger. Pasientbehandling og forskning er nært knyttet sammen i flere prosjekter rundt persontilpasset medisin, og vi har ønsket å sette søkelys på utfordringer knyttet til blant annet utforming av pasientinformasjon og samtykkeskjemaer. Disse må være forståelige og få frem alle konsekvenser deling av vevsprøver og egne helseopplysninger innebærer for studiedeltakerne.

Åpen samfunnsdebatt og god informasjon er nødvendig slik at hele samfunnet følger med på utviklingen, og for å øke kompetansen generelt i befolkningen, hos personer som jobber med offentlig forvaltning, politikere og fagmiljøer.

Som ledd i informasjonsspredningen har vi benyttet ulike kommunikasjonskanaler som aviser, radio og tv. I tillegg har vi arrangert flere åpne møter i forskjellige deler av Norge, og vi har arrangert, alene eller sammen andre, flere konferanser der man samlet forskere fra sterke forskningsmiljøer i Norge, resten av Europa, og Nord-Amerika.

En rekke møter hvor ulike aspekter av persontilpasset medisin ble diskutert og som var åpne for alle ble holdt i forskjellige byer i Norge, blant annet i Arendal, Stavanger, Bergen og Trondheim. Det største møtet var NRI-konferansen som ble arrangert i Oslo 19. mai 2017, hvor vi samlet nøkkelpersoner fra relevante fagmiljøer, helsesektoren, offentlig forvaltning og politiske miljøer, både fra Norge og resten av Norden, for å diskutere hvordan vi best kan samarbeide på tvers av både fagfelt og landegrenser for å fremme presisjonsmedisin. Vi inviterte nasjonale og internasjonale foredragsholdere i toppklasse som kunne fortelle om det siste fra forskningsfronten på feltene presisjonsmedisin og persontilpasset medisin samt gi eksempler på hvordan innføring av presisjonsmedisin foregår i andre land. Tilbakemeldingen fra konferansedeltagerne var svært positiv. Konferansen bidro også i stor grad til nettverksbygging mellom deltakere fra forskjellige miljøer.

NCGC var sentrale i arrangeringen av Losby-konferansene om persontilpasset medisin som medlemmer i fagrådet for kreftsatsing.no. Her leder og nesteleder i fagrådet, Per Eystein Lønning og Ragnhild A. Lothe.

Svært positivt har det også vært at diskusjonene om et av hovedtemaene på konferansen – behovet for bedre systemer for kliniske utprøvinger – har gitt meget konkrete og betydningsfulle resultater. Vi hadde blant annet invitert sentrale personer fra Danmark, som fortalte om hvordan pasientene der har rett til å bli vurdert for deltagelse i kliniske studier dersom den gitte behandling ikke virker. I etterkant av konferansen har Aftenposten hatt en rekke saker om temaet. Begge deler var direkte medvirkende årsaker til at helseminister Bent Høie har innført et lignende system for norske pasienter, slik at også de skal få bedre mulighet til å delta i kliniske studier [17].

Publikumsevaluering av åpne møter viser at deltagerne, som har vært pasienter, pårørende, forskere, leger, representanter fra legemiddelindustrien, studenter, byråkrater, helseadministrativt personell, og personer fra allmennheten, har vært svært fornøyde med tematikk og innhold.

17 https://kreftgenomikk.no/hoie-hasteinnforer-ny-ordning/

Raghild A. Lothe og Ola Myklebost intervjues på TV 2s God Morgen Norge om den første «Losby konferansen» om persontilpasset kreftbehandling.

HER ER LISTE OVER NOEN AV DE POPULÆRVITENSKAPELIG FORMIDLING VI HAR VÆRT MED PÅ:

Media:

- 28. november 2015, Debattinnlegg Adresseavisen: Persontilpasset kreftmedisin – muligheter og utfordringer
- 12. januar 2016, Kronikk Bergens Tidende: Persontilpasset kreftmedisin – et spørsmål om prioritering
- 20. april 2016: Kronikk Aftenposten: På vei mot en klassedelt kreftomsorg
- 17. mai 2017: Kronikk Aftenposten: Åpne Nordens grenser for forskning og behandling
- I tillegg har konsortiets medlemmer deltatt i ulike radiosendinger (Ekko, Nyhetssendinger og lignende).

Møter og konferanser:

- 3. desemer 2015, Åpent debattmøte i Trondheim i samarbeid med Nasjonal Kreftsatsing og Bioteknologirådet: Persontilpasset kreftmedisin – hva betyr det for pasientene?
- 20. januar 2016, Åpent debattmøte i Bergen i samarbeid med Nasjonal Kreftsatsing og Bioteknologirådet: Persontilpasset kreftmedisin – et spørsmål om prioritering.
- 29. april 2016: Åpent debattmøte i Oslo i samarbeid med Nasjonal Kreftsatsing og Bioteknologirådet: Persontilpasset kreftmedisin – på vei mot en klassedelt kreftomsorg.
- 2014, 2015 og 2016 Losbykonferanser om Pesontilpasset kreftbehandling arrangert av kreftsatsing.no, i stor grad NCGC.

Se fullstending liste over samfunnsdialog og formidling på side 96.

JURIDISKE ASPEKTER

PROSJEKTLEDER JAN HELGE SOLBAKK (OSLO)

«Legal Regulation of Information Processing relating to Personalized Cancer Medicine» er et NCGC-prosjekt med separat finansiering fra NFR BIOTEK2021. I dette prosjektet har vi undersøkt den rettslige reguleringen av persontilpasset kreftmedisin. Regelverket innbefatter reguleringen av genetiske undersøkelser, og behandlingen av humant biologisk materiale og DNA-opplysninger, inkludert gjenbruk og datadeling nasjonalt og internasjonalt. I dette arbeidet er analyser av EUs nye personvernforordning sentrale. Videre undersøker studien hvordan slike forskjeller kan håndteres i henhold til regelverket.

Vi har studert og publisert juridiske betraktninger om hvordan andre enn deltagere og de forskere som utfører prosjektene kan få tilgang til helsedatabaser, og om jurisdiksjonsspørsmål i tilknytning til skydatabaser for genomikkdata, der man kan få tilgang på tvers av landegrenser. Dette arbeidet har resultert i flere publikasjoner som inngår i doktorgraden til Heidi Beate Bentzen.

To av PhD-kandidatene med NCGC-stipender, Heidi Beate Bentzen og Isabelle Budin Ljøsne, har ledet forskningsetikk-gruppen i COST Action CHIP ME, som er et Horizon 2020-finansiert forskernettverk for europeiske forskere som arbeider med juridiske, etiske og samfunnsmessige utfordringer knyttet til genomikk. Arbeidet og publikasjonene har fokusert på organisatoriske hindre for at forskere skal kunne gi tilbakemelding av relevante funn i studier til forskningsdeltagere, dynamiske pasientsamtykker, generelle utfordringer knyttet til den økte tilgjengeligheten av genomisk informasjon, biobankforskeres syn på etiske og rettslige utfordringer rundt arbeidet de gjør, og det stadig sterkere kravet rettet mot publiserte forskningsresultater om tilgjengeliggjøring av bakgrunnsdata i internasjonale forskningsdatabaser.

NoSarC – ELSA-studien har som formål å innhente mer kunnskap om hvordan pasienter og helsepersonell forstår og reflekterer rundt behandlingen av individuelle genetiske forskningsopplysninger (se avsnittet om etikk, side 81), og undersøker også områder knyttet til juss og helseøkonomi.

INNOVASJON

PROSJEKTLEDER KETIL WIDERBERG (OSLO)

Samarbeid med industrien er nødvendig for realisering av en mer persontilpasset kreftbehandling. Helsevesenet er ikke satt opp for å bruke hjemmelagede løsninger, men kjøper helst kvalitetssikrede kommersielle produkter som er identiske med dem som er prøvd ut og dokumentert av andre. Likevel er det en intensjon at NCGC-prosjektet også skal føre til tjenesteinnovasjon i helsevesenet, ved at diagnostikk og behandling videreutvikles.

Oslo Cancer Cluster har arrangert en rekke møter innenfor dette feltet:

- 23.04.2014 Oslo Cancer Cluster Workshop (Oslo): Personalized Cancer Medicine
- 09.12.2015: Oslo Cancer Cluster R&D Network meeting (Oslo): Personalized cancer medicine

Åpningen av Oslo Cancer Clusters innovasjonspark ved Radiumhospitalet.

FOTO: GUNNAR KOPPERUD

- 30.10.2016 R&D Network meeting (Stavanger): Precision Cancer Medicine
- 10.11.2016 Oslo Cancer Cluster R&D Network meeting (Bergen): Personalized Cancer Therapy: Repurposing and in vitro drug screens
- 30.11.2017 Oslo Cancer Cluster R&D Networks (Oslo): Prostate Cancer. The Biomarker Jungle
- 21.11.2018 Oslo Cancer Cluster Symposium (Oslo): Prostate Cancer's Precision Promise

Flere av Oslo Cancer Clusters medlemmer er direkte involvert i samarbeidsprosjekter med NCGC:

BERGENBIO

BerGenBio beskriver samarbeidet med NCGC som svært nyttig og effektivt. Generelt mener de det tverrfaglige samarbeidet har ført til et felles kunnskaps- og kompetanseløft, og understreker at å dele og samle kunnskap på denne måten øker muligheten for suksessrik innovasjon innen kreftfeltet.

I samarbeidet med NCGC har de sett nærmere på et viktig felt: Hvorfor fungerer ikke enkelte behandlingstyper? De har undersøkt hvordan kreft endrer og sprer seg over tid som en effekt av faktisk behandling. Et slikt arbeid ville vært vanskelig å gjennomføre alene for en bedrift uten muligheten for å kunne benytte seg av ekspertisen til NCGC innen persontilpasset kreftbehandling.

Målet med forskningen var å få grunnleggende informasjon om hvilken type kreftceller som responderer på behandling med molekylet Bemcentinib (BGB324), en såkalt hemmer av et bestemt protein som finnes i mange kreftceller, og hvilke celler som ikke har effekt av medikamentet – og dermed få utkrystallisert hvilke kreftceller som bidrar til økt behandlingsresistens.

Bemcentinib undersøkes for øyeblikket i kliniske utprøvingsstudier (fase II-studier) for behandlingseffekt i kreftformene lungekreft, brystkreft, akutt leukemi, myelodysplastisk syndrom og melanom (hudkreft).

ONCOIMMUNITY

OncoImmunity og NCGC inngikk et samarbeid med American Sarcoma Alliance for Research Collaboration (SARC) om forskning på prediktive biomarkører i deres utprøving av immunterapi-antistoffet pembrolizumab (MSD).

Samarbeidet gjelder en fase 2 klinisk studie og er finansiert av Merck Sharp & Dohme og Forskningsrådet men også støttet av OncoImmunity og NCGC sine forskningsplattformer.

Samarbeid med industrien er nødvendig for realisering av en mer person-tilpasset kreft-behandling.

Prosjektet er et tverrfaglig samarbeid mellom ekspertisen til NCGC, fasilitetene ved OUS, Sarkomgruppen på OUS, og OncoImmunity, der målet er å bruke et dataverktøy og tilhørende algoritmer for å identifisere typiske biomarkører som kan forutsi om en pasient vil respondere positivt på behandling med medikamentet pembrolizumab.

Myklebost og Hovig feirer sammen Richard Stratford (i midten til venstre) og Trevor Clancy i OncoImmunity at de har fått en stor bevilgning fra Legemiddelfirmaet MSD til å analysere mutasjonene i svulstene fra en amerikansk utprøving av immunterapi og deres verdi til å forutse hvem som vil respondere på behandlingen.

Sarkom er en type kreft med begrensete behandlingsmetoder, og samarbeidet ga en mulighet å undersøke potensialet for nye immunterapeutiske behandlinger for pasienter rammet av denne typen kreft. Slik behandling er svært kostbar og kan gi betydelige bivirkninger, og det er derfor et viktig foretakende å kunne identifisere hvem som faktisk vil ha nytte av behandlingen.

OncoImmunity har sett på samarbeidet som en spennende mulighet til å ta i bruk den programvaren de har utviklet og få demonstrert at den kan være et viktig hjelpemiddel når valg av behandling skal foretas, spesielt opp mot de nye immunterapier som i økende grad brukes i pasientbehandlingen. Å kunne benytte gode dataverktøy i form av programvare som kan hjelpe i den kliniske hverdagen vil føre til en mer effektiv bruk av ressurser innen helsesektoren, på et felt som kreft der kostandene kan være store. OncoImmunity håper at prosjektet kan bidra til mer bruk av innovativ maskinlæring innen kreftdiagnostikk og onkologisk behandling generelt.

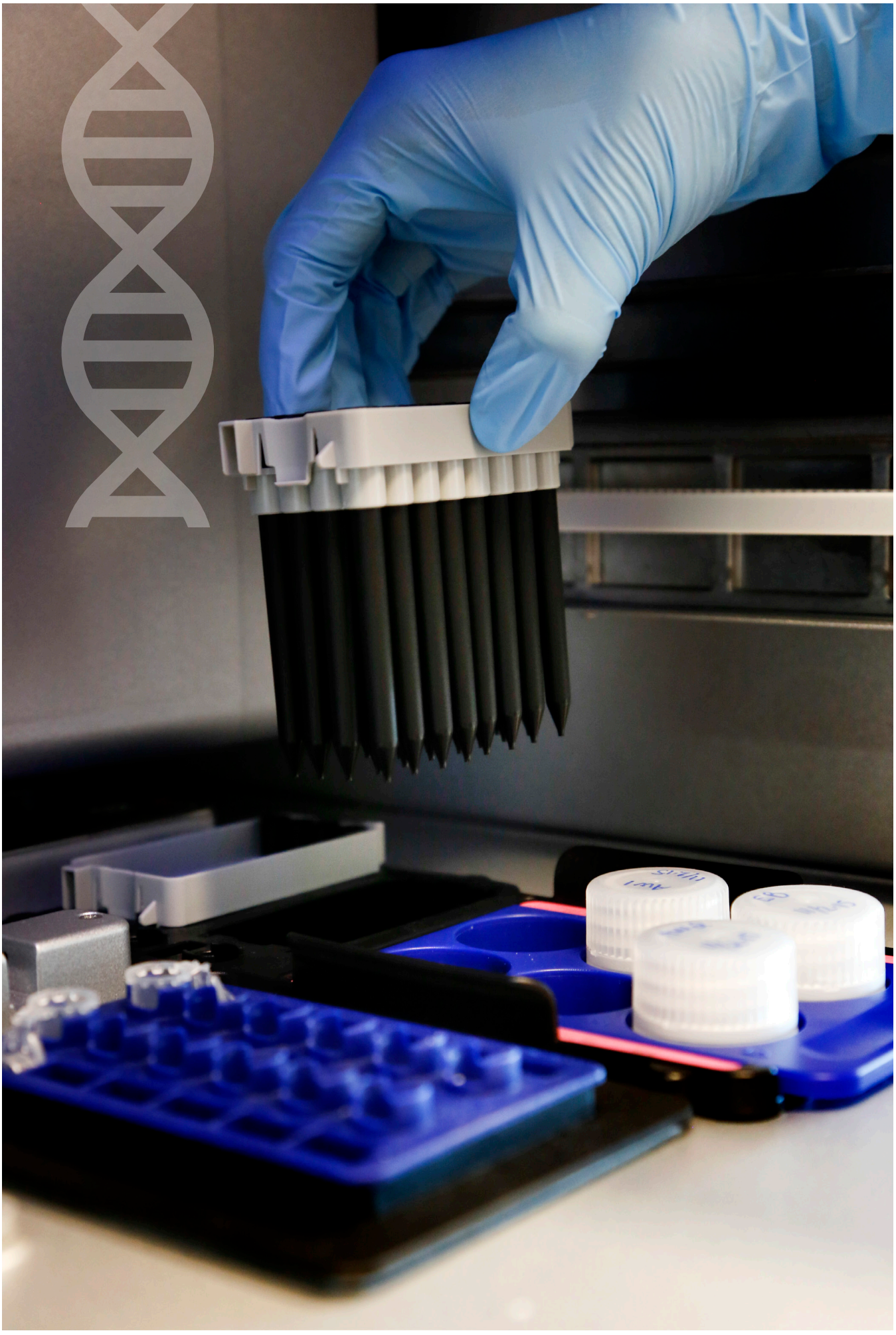
PUBGENE

PubGene har også vært en av bedriftspartnerne i NCGC. De har utviklet flere bioinformatikkverktøy, blant annet COREMINE Oncology. COREMINE Oncology gjør det mulig å analysere komplekse kreftspesifikke mutasjonsprofiler. Verktøyet bidrar til å veilede kreftleger gjennom labyrinten av forskjellige – og stadig nyoppdagede – mutasjoner, da det kan brukes på pasientprøver og i disse identifisere både mutasjoner som er kreftdrivere og genendringer som det finnes registrert behandling for. PubGene sine verktøy er tenkt å hjelpe kreftlegen til å velge det optimale behandlingsregimet.

For PubGene har hovedformålet med et samarbeid med NCGC vært å få testet om verktøyene de har utviklet har den ønskede funksjon. Ved å benytte datasett som ble produsert i NCGC-prosjektene vil de prøve ut programvaren og få innspill til forbedringer og nyutvikling.

Innledningsvis var de med i ulike prosjektsamlinger og aktiviteter, men beskriver samarbeidet i startfasen som relativt begrenset da det tok tid å etablere de kvalitetssikrede analyseresultaene de trengte, og flere prosjekter var skeptiske til å dele resultaene før de slev hadde gått gjennom dem.

Imidlertid har situasjonen endret seg i sluttfasen av prosjektperioden for NCGC, og det ser nå ut til at PubGene kan få gjennomført gode analyser på større datasett.



Vitenskapelige publikasjoner

Vitenskapelige publikasjoner i fagfellevurderte tidsskrifter. Artikler der NCGC har bidratt er indikert med oransje førsteforfatter. Det er flere manuskripter som er under utarbeidelse fra NCGC-arbeidet og som derfor ikke er kommet på denne listen ennå.

Alioto, T.S., I. Buchhalter, S. Derdak, B. Hutter, M.D. Eldridge, **E. Hovig**, L.E. Heisler, T.A. Beck, J.T. Simpson, L. Tonon, A.S. Sertier, A.M. Patch, N. Jager, P. Ginsbach, R. Drews, N. Paramasivam, R. Kabbe, S. Chotewutmontri, N. Diessl, C. Previti, S. Schmidt, B. Brors, L. Feuerbach, M. Heinold, S. Grobner, A. Korshunov, P.S. Tarpey, A.P. Butler, J. Hinton, D. Jones, A. Menzies, K. Raine, R. Shepherd, L. Stebbings, J.W. Teague, P. Ribeca, F.C. Giner, S. Beltran, E. Raineri, M. Dabad, S.C. Heath, M. Gut, R.E. Denroche, N.J. Harding, T.N. Yamaguchi, A. Fujimoto, H. Nakagawa, V. Quesada, R. Valdes-Mas, **S. Nakken**, **D. Vodák**, L. Bower, A.G. Lynch, C.L. Anderson, N. Waddell, J.V. Pearson, S.M. Grimmond, M. Peto, P. Spellman, M. He, C. Kandoth, S. Lee, J. Zhang, L. Letourneau, S. Ma, S. Seth, D. Torrents, L. Xi, D.A. Wheeler, C. Lopez-Otin, E. Campo, P.J. Campbell, P.C. Boutros, X.S. Puente, D.S. Gerhard, S.M. Pfister, J.D. McPherson, T.J. Hudson, M. Schlesner, P. Lichter, R. Eils, D.T. Jones and I.G. Gut (2015). «A comprehensive assessment of somatic mutation detection in cancer using whole-genome sequencing.» *Nat Commun* 6: 10001.

Anninga, J.K., A.-M. Cleton-Jansen, B. Hassan, M. Amary, D. Baumhoer, J.-Y. Blay, L. Brugieres, S. Ferrari, H. Jürgens, B. Kempf-Bielack, H. Kovar, **O. Myklebost**, M. Nathrath, P. Picci, P. Riegman, M.W. Schilham, R. Soliman, D.P. Stark, S. Strauss, M. Sydes, P. Tarpey, D. Thomas, J. Whelan, M. Wilhelm, M. Zamzam, H. Gelderblom and S.S. Bielack (2014). «Workshop report on the 2nd Joint ENCCA/EuroSARC European bone sarcoma network meeting: integration of clinical trials with tumour biology» *Clinical Sarcoma Research* 4(1): 4.

Ballinger, M.L., D.L. Goode, I. Ray-Coquard, P.A. James, G. Mitchell, E. Niedermayr, A. Puri, J.D. Schiffman, G.S. Dite, A. Cipponi, R.G. Maki, A.S. Brohl, **O. Myklebost**, **E.W. Stratford**, **S. Lorenz**, S.-M. Ahn, J.-H. Ahn, J.E. Kim, S. Shanley, V. Beshay, R.L. Randall, I. Judson, B. Seddon, I.G. Campbell, M.-A. Young, R. Sarin, J.-Y. Blay, S.I. O'Donoghue and D.M. Thomas (2016). «Monogenic and polygenic determinants of sarcoma risk: an international genetic study.» *The Lancet Oncology* 17(9): 1261–71.

Barøy, T., C.S.R. Chilamakuri, S. Lorenz, J. Sun, Ø.S. Bruland, O. Myklebost and L.A. Meza-Zepeda (2016). «Genome analysis of osteosarcoma progression samples identifies FGFR1 overexpression as a potential treatment target and CHM as a candidate tumor suppressor gene.» *PLoS ONE* 11(9).

Behjati, S., P.S. Tarpey, K. Haase, H. Ye, M.D. Young, L.B. Alexandrov, S.J. Farndon, G. Collord, D.C. Wedge, I. Martincorena, S.L. Cooke, H. Davies, W. Mifsud, M. Lidgren, S. Martin, C. Latimer, M. Maddison, A.P. Butler, J.W. Teague, N. Pillay, A. Shlien, U. McDermott, P.A. Futreal, D. Baumhoer, **O. Zaikova**, **B. Bjerkehagen**, **O. Myklebost**, M.F. Amary, R. Tirabosco, P. Van Loo, M.R. Stratton, A.M. Flanagan and P.J. Campbell (2017). «Recurrent mutation of IGF signalling genes and distinct patterns of genomic rearrangement in osteosarcoma.» *Nat Commun* 8: 15936.

Behjati, S., P.S. Tarpey, N. Presneau, S. Scheipl, N. Pillay, P. Van Loo, D.C. Wedge, S.L. Cooke, G. Gundem, H. Davies, S. Nik-Zainal, S. Martin, S. McLaren, V. Goody, B. Robinson, A. Butler, J.W. Teague, D. Halai, B. Khatri, **O. Myklebost**, D. Baumhoer, G. Jundt, R. Hamoudi, R. Tirabosco, M.F. Amary, P.A. Futreal, M.R. Stratton, P.J. Campbell and A.M. Flanagan (2013). «Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone.» *Nat Genet* 45(12): 1479–82.

Berg, K.C. G., P.W. Eide, I.A. Eilertsen, B. Johannessen, J. Bruun, S.A. Danielsen, M. Bjornslett, L.A. Meza-Zepeda, M. Eknaes, G.E. Lind, O. Myklebost, R.I. Skotheim, A. Sveen and R.A. Lothe (2017). «Multi-omics of 34 colorectal cancer cell lines – a resource for biomedical studies.» *Mol Cancer* 16(1): 116.

Birkeland, E., S. Zhang, D. Poduval, J. Geisler, S. Nakken, D. Vodák, L.A. Meza-Zepeda, E. Hovig, O. Myklebost, S. Knappskog and P.E. Lønning (2018). «Patterns of genomic evolution in advanced melanoma.» *Nature Communications* 9(1): 2665–65.

Brabrand, S., B. Johannessen, U. Axcrona, S.M. Kraggerud, K.G. Berg, A.C. Bakken, J. Bruun, S.D. Fossa, R.A. Lothe, G. Lehne and R.I. Skotheim (2015). «Exome sequencing of bilateral testicular germ cell tumors suggests independent development lineages.» *Neoplasia* 17(2): 167–74.

Bruun, J., M. Kolberg, T.C. Ahlquist, E.C. Royrvik, T. Nome, E. Leithe, G.E. Lind, M.A. Merok, T.O. Rognum, G. Bjorkoy, T. Johansen, A. Lindblom, X.F. Sun, A. Svindland, K. Liestol, A. Nesbakken, R.I. Skotheim and R.A. Lothe (2015). «Regulator of Chromosome Condensation 2 Identifies High-Risk Patients within Both Major Phenotypes of Colorectal Cancer.» *Clin Cancer Res* 21(16): 3759–70.

Budin-Ljosne, I. (2018). *Bringing personalized medicine to people*, University of Oslo.

Budin-Ljøsne, I., H.B. Bentzen, J.H. Solbakk and O. Myklebost (2015). «Genomsekvensering i forskning krever ny tilnærming til samtykke.» *Tidsskrift for den Norske Laegeforening* 135(22).

Budin-Ljosne, I. and J.R. Harris (2015). «Ask not what personalized medicine can do for you – ask what you can do for personalized medicine.» *Public Health Genomics* 18(3): 131–8.

Budin-Ljosne, I. and J.R. Harris (2016a). «Patient and interest organizations' views on personalized medicine: a qualitative study.» *BMC Med Ethics* 17(1): 28.

Budin-Ljosne, I., D. Mascalzoni, S. Soini, H. Machado, J. Kaye, H.B. Bentzen, E. Rial-Sebbag, F. D'Abramo, M. Witt, G. Schamps, V. Katic, D. Krajnovic and J.R. Harris (2016b). «Feedback of Individual Genetic Results to Research Participants: Is It Feasible in Europe?» *Biopreserv Biobank* 14(3): 241–8.

Budin-Ljosne, I., H.J. Teare, J. Kaye, S. Beck, H.B. Bentzen, L. Caenazzo, C. Collett, F. D'Abramo, H. Felzmann, T. Finlay, M.K. Javaid, E. Jones, V. Katic, A. Simpson and D. Mascalzoni (2017). «Dynamic Consent: a potential solution to some of the challenges of modern biomedical research.» *BMC Med Ethics* 18(1): 4.

Byrne, A.T., D.G. Alférez, F. Amant, D. Annibali, J. Arribas, A.V. Biankin, A. Bruna, E. Budinská, C. Caldas, D.K. Chang, R.B. Clarke, H. Clevers, G. Coukos, V. Dangles-Marie, S.G. Eckhardt, E. Gonzalez-Suarez, E. Hermans, M. Hidalgo, M.A. Jarzabek, S. de Jong, J. Jonkers, K. Kemper, L. Lanfrancone, G.M. Mælandsmo, E. Marangoni, J.-C. Marine, E. Medico, J.H. Norum, H.G. Palmer, D.S. Peeper, P.G. Pelicci, A. Piris-Gimenez, S. Roman-Roman, O.M. Rueda, J. Seoane, V. Serra, L. Soucek, D. Vanhecke, A. Villanueva, E. Vinolo, A. Bertotti and L. Trusolino (2017). «Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts.» *Nature Reviews Cancer* 17(4): 254–68.

Chilamakuri, C.S., S. Lorenz, M.A. Madoui, D. Vodák, J. Sun, E. Hovig, O. Myklebost and L.A. Meza-Zepeda (2014). «Performance comparison of four exome capture systems for deep sequencing.» *BMC Genomics* 15: 449.

Dienstmann, R., M.J. Mason, F.A. Sinicrope, A.I. Phipps, S. Tejpar, A. Nesbakken, S.A. Danielsen, A. Sveen, D.D. Buchanan, M. Clendenning, C. Rosty, B. Bot, S.R. Alberts, J. Milburn Jessup, R.A. Lothe, M. Delorenzi, P.A. Newcomb, D. Sargent and J. Guinney (2017). «Prediction of overall survival in stage II and III colon cancer beyond TNM system: a retrospective, pooled biomarker study.» *Ann Oncol* 28(5): 1023–31.

Domingo, E., L. Freeman-Mills, E. Rayner, M. Glaire, S. Briggs, L. Vermeulen, E. Fessler, J.P. Medema, A. Boot, H. Morreau, T. van Wezel, G.J. Liefers, R.A. Lothe, S.A. Danielsen, A. Sveen, A. Nesbakken, I. Zlobec, A. Lugli, V.H. Koelzer, M.D. Berger, S. Castellvi-Bel, J. Munoz, c. Epicolon, M. de Bruyn, H.W. Nijman, M. Novelli, K. Lawson, D. Oukrif, E. Frangou, P. Dutton, S. Tejpar, M. Delorenzi, R. Kerr, D. Kerr, I. Tomlinson and D.N. Church (2016). «Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study.» *Lancet Gastroenterol Hepatol* 1(3): 207–16.

Eide, P.W., J. Bruun, R.A. Lothe and A. Sveen (2017). «CMScaller: an R package for consensus molecular subtyping of colorectal cancer pre-clinical models.» *Scientific Reports* 7(1): 16618.

Ekstrom, P.O., S. Nakken, M. Johansen and E. Hovig (2015). «Automated amplicon design suitable for analysis of DNA variants by melting techniques.» *BMC Res Notes* 8: 667.

Engkvist, M.E., E.W. Stratford, S. Lorenz, L.A. Meza-Zepeda, O. Myklebost and E. Munthe (2017). «Analysis of the miR-34 family functions in breast cancer reveals annotation error of miR-34b.» *Scientific Reports* 7(1): 9655.

Forthun, R.B., E. Aasebo, J.D. Rasinger, S.L. Bedringaas, F. Berven, F. Selheim, O. Bruserud and B.T. Gjertsen (2018). «Phosphoprotein DIGE profiles reflect blast differentiation, cytogenetic risk stratification, FLT3/NPM1 mutations and therapy response in acute myeloid leukaemia.» *J Proteomics* 173: 32–41.

Garsed, D.W., O.J. Marshall, V.D. Corbin, A. Hsu, L. Di Stefano, J. Schroder, J. Li, Z.P. Feng, B.W. Kim, M. Kowarsky, B. Lansdell, R. Brookwell, O. Myklebost, L. Meza-Zepeda, A.J. Holloway, F. Pedeutour, K.H. Choo, M.A. Damore, A.J. Deans, A.T. Papenfuss and D.M. Thomas (2014). «The architecture and evolution of cancer neochromosomes.» *Cancer Cell* 26(5): 653–67.

Gouravan, S., L. Meza-Zepeda, O. Myklebost, E. Stratford and E. Munthe (2018). «Preclinical Evaluation of Vemurafenib as Therapy for BRAFV600E Mutated Sarcomas.» *International Journal of Molecular Sciences* 19(4): 969–69.

Grad, I., R. Hanes, P. Ayuda-Duran, J. Enserink and O. Myklebost (2018). «Novel anti- liposarcoma therapies discovered via medium-scale drug sensitivity/resistance screening.» *Sumitted.*

Guinney, J., R. Dienstmann, X. Wang, A. de Reyniès, A. Schlicker, C. Soneson, L. Marisa, P. Roepman, G. Nyamundanda, P. Angelino, B.M. Bot, J.S. Morris, I.M. Simon, S. Gerster, E. Fessler, F. De Sousa E Melo, E. Missiaglia, H. Ramay, D. Barras, K. Homicsko, D. Maru, G.C. Manyam, B. Broom, V. Boige, B. Perez-Villamil, T. Laderas, R. Salazar, J.W. Gray, D. Hanahan, J. Tabernero, R. Bernards, S.H. Friend, P. Laurent-Puig, J.P. Medema, A. Sadanandam, L. Wessels, M. Delorenzi, S. Kopetz, L. Vermeulen and S. Tejpar (2015). «The consensus molecular subtypes of colorectal cancer.» *Nature Medicine* 21(11): 1350–56.

Halvorsen, A.R., L. Silwal-Pandit, L.A. Meza-Zepeda, D. Vodák, P. Vu, C. Sagerup, E. Hovig, O. Myklebost, A.L. Børresen-Dale, O.T. Brustugun and Å. Helland (2016). «TP53 mutation spectrum in smokers and never smoking lung cancer patients.» *Frontiers in Genetics* 7(MAY).

Hanes, R. (2018). Precision medicine for the treatment of a highly malignant and resistant type of liposarcoma. PhD, University of Oslo.

Hanes, R., I. Grad, S. Lorenz, E.W. Stratford, E. Munthe, C.C. Sekhar Reddy, L.A. Meza-Zepeda and O. Myklebost (2016). «Preclinical evaluation of potential therapeutic targets in dedifferentiated liposarcoma.» *Oncotarget* 7(34).

Hanes, R., E. Munthe, I. Grad, E.W. Stratford, J. Han, I. Karlsen, E. McCormack, L.A. Meza-Zepeda and O. Myklebost (2019). «Preclinical evaluation of the pan-FGFR inhibitor LY2874455 in FRS2-amplified liposarcoma.» *Submitted*.

Helland, Å., O.T.T. Brustugun, S. Nakken, A.R. R. Halvorsen, T. Dønnem, R. Bremnes, L.T.T. Busund, J. Sun, S. Lorenz, S.K. K. Solberg, L.H. H. Jørgensen, D. Vodák, O. Myklebost, E. Hovig and L.A. A. Meza-Zepeda (2017). «High number of kinome-mutations in non-small cell lung cancer is associated with reduced immune response and poor relapse-free survival.» *International Journal of Cancer* 141(1): 184–90.

Hoff, A.M., S. Alagaratnam, S. Zhao, J. Bruun, P.W. Andrews, R.A. Lothe and R.I. Skotheim (2016). «Identification of Novel Fusion Genes in Testicular Germ Cell Tumors.» *Cancer Res* 76(1): 108–16.

Hoff, A.M., B. Johannessen, S. Alagaratnam, S. Zhao, T. Nome, M. Lovf, A.C. Bakken, M. Hektoen, A. Sveen, R.A. Lothe and R.I. Skotheim (2015). «Novel RNA variants in colorectal cancers.« *Oncotarget* 6(34): 36587–602.

Hyman, D.M., D.B. Solit, M.E. Arcila, D.T. Cheng, P. Sabbatini, J. Baselga, M.F. Berger and M. Ladanyi (2015). «Precision medicine at Memorial Sloan Kettering Cancer Center: clinical next-generation sequencing enabling next-generation targeted therapy trials.» *Drug discovery today* 20(12): 1422–8.

Ju, Y.S., J.M. Tubio, W. Mifsud, B. Fu, H.R. Davies, M. Ramakrishna, Y. Li, L. Yates, G. Gundem, P.S. Tarpey, S. Behjati, E. Papaemmanuil, S. Martin, A. Fullam, M. Gerstung, I.P. C.W. Group, I.B. C.W. Group, I.B. C.W. Group, J. Nangalia, A.R. Green, C. Caldas, A. Borg, A. Tutt, M.T. Lee, L.J. van't Veer, B.K. Tan, S. Aparicio, P.N. Span, J.W. Martens, **S. Knappskog**, A. Vincent-Salomon, A.L. Borresen-Dale, J.E. Eyfjord, **O. Myklebost**, A.M. Flanagan, C. Foster, D.E. Neal, C. Cooper, R. Eeles, S.R. Lakhani, C. Desmedt, G. Thomas, A.L. Richardson, C.A. Purdie, A.M. Thompson, U. McDermott, F. Yang, S. Nik-Zainal, P.J. Campbell and M.R. Stratton (2015). «Frequent somatic transfer of mitochondrial DNA into the nuclear genome of human cancer cells.» *Genome Res* 25(6): 814–24.

Kalia, S.S., K. Adelman, S.J. Bale, W.K. Chung, C. Eng, J.P. Evans, G.E. Herman, S.B. Hufnagel, T.E. Klein, B.R. Korf, K.D. McKelvey, K.E. Ormond, C.S. Richards, C.N. Vlangos, M. Watson, C.L. Martin and D.T. Miller (2017). «Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics.» *Genet Med* 19(2): 249–55.

Kanojia, D., Y. Nagata, M. Garg, D.H. Lee, A. Sato, K. Yoshida, Y. Sato, M. Sanada, A. Mayakonda, C. Bartenhagen, H.U. Klein, N.B. Doan, J.W. Said, S. Mohith, S. Gunasekar, Y. Shiraishi, K. Chiba, H. Tanaka, S. Miyano, **O. Myklebost**, H. Yang, M. Dugas, **L.A. Meza-Zepeda**, A.W. Silberman, C. Forscher, J.W. Tyner, S. Ogawa and H.P. Koeffler (2015). «Genomic landscape of liposarcoma.» *Oncotarget* 6(40): 42429–44.

Kresse, S.H., H.M. Namløs, S. Lorenz, J.M. Berner, O. Myklebost, B. Bjerkehagen and L.A. Meza-Zepeda (2018). «Evaluation of commercial DNA and RNA extraction methods for high-throughput sequencing of FFPE samples.» *PLoS ONE* 13(5).

Lorenz, S., T. Baroy, J. Sun, T. Nome, D. Vodák, J.C. Bryne, A.M. Hakelien, L. Fernandez-Cuesta, B. Mohlendick, H. Rieder, K. Szuhai, O. Zaikova, T.C. Ahlquist, G.O. Thomassen, R.I. Skotheim, R.A. Lothe, P.S. Tarpey, P. Campbell, A. Flanagan, O. Myklebost and L.A. Meza-Zepeda (2016). «Unscrambling the genomic chaos of osteosarcoma reveals extensive transcript fusion, recurrent rearrangements and frequent novel TP53 aberrations.» *Oncotarget* 7(5): 5273–88.

Løvf, M., T. Nome, J. Bruun, M. Eknaes, A.C. Bakken, J.P. Mpindi, S. Kilpinen, T.O. Rognum, A. Nesbakken, O. Kallioniemi, R.A. Lothe and R.I. Skotheim (2014). «A novel transcript, VNN1-AB, as a biomarker for colorectal cancer.» *Int J Cancer* 135(9): 2077–84.

Løvf, M., S. Zhao, U. Axcrona, B. Johannessen, A.C. Bakken, K.T. Carm, A.M. Hoff, O. Myklebost, L.A. Meza-Zepeda, A.K. Lie, K. Axcrona, R.A. Lothe and R.I. Skotheim (2018). «Multifocal Primary Prostate Cancer Exhibits High Degree of Genomic Heterogeneity.» *Eur Urol* In press.

Malkin, D., F.P. Li, L.C. Strong, J.F. Fraumeni Jr, C.E. Nelson, D.H. Kim, J. Kassel, M.A. Gryka, F.Z. Bischoff, M.A. Tainsky and et al. (1990). «Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms.» *Science* 250(4985): 1233–38.

Misund, K., O.P. Hofste, D. Bruinink, E. Coward, A. Flatberg, R. Hoogenboezem, E.H. Rustad, O. Myklebost, L.A. Meza-Zepeda, A. Sundan, V. Beisvåg, P. Sonneveld and A. Waage (2018). «Changes in mutational landscape before relapse of multiple myeloma. Exome sequencing of multiple myeloma at sequential time points.» *Manuscript*.

Myklebost, O. (2015a). Gener og kreft. Mendels arv – Genetikkens æra. D.O. Hessen, T. Lie and N.C. Stenseth. Oslo: 247–63.

Myklebost, O. (2015b). «Norwegian Cancer Genomics Consortium: a platform for research on personalized cancer medicine in a public health system.» *Drug Discov Today* 20(12): 1419–21.

Nakken, S., G. Fournous, D. Vodák, L.B. Aasheim, O. Myklebost and E. Hovig (2017). «Personal Cancer Genome Reporter: variant interpretation report for precision oncology.» *Bioinformatics*.

Nakken, S., G. Fournous, D. Vodák, L.B. Aasheim, O. Myklebost and E. Hovig (2018). «Personal Cancer Genome Reporter: Variant interpretation report for precision oncology.» *Bioinformatics* 34(10): 1778–80.

Namløs, H.M., K. Boye, S.J. Mishkin, T. Barøy, S. Lorenz, B. Bjerkehagen, E.W. Stratford, E. Munthe, B.A. Kudlow, O. Myklebost and L.A. Meza-Zepeda (2018). «Non-invasive detection of ctDNA reveals intratumour heterogeneity and is associated with tumour burden in gastrointestinal stromal tumour.» *Mol Cancer Ther* In press.

Namløs, H.M., O. Zaikova, B. Bjerkehagen, D. Vodák, E. Hovig, O. Myklebost, K. Boye and L.A. Meza-Zepeda (2017). «Use of liquid biopsies to monitor disease progression in a sarcoma patient: A case report.» *BMC Cancer* 17(1).

Nome, T., A.M. Hoff, A.C. Bakken, T.O. Rognum, A. Nesbakken and R.I. Skotheim (2014). «High frequency of fusion transcripts involving TCF7L2 in colorectal cancer: novel fusion partner and splice variants.» *PLoS One* 9(3): e91264.

Nome, T., G.O. S. Thomassen, J. Bruun, T. Ahlquist, A.C. Bakken, A.M. Hoff, T. Rognum, A. Nesbakken, S. Lorenz, J. Sun, J.D. Barros-Silva, G.E. Lind, O. Myklebost, M.R. Teixeira, L.A. Meza-Zepeda, R.A. Lothe and R.I. Skotheim (2013). «Common fusion transcripts identified in colorectal cancer cell lines by high-throughput RNA sequencing.» *Translational Oncology* 6(5).

Reikvam, H., R. Hovland, R.B. Forthun, S. Erdal, B.T. Gjertsen, H. Fredly and O. Bruserud (2017). «Disease-stabilizing treatment based on all-trans retinoic acid and valproic acid in acute myeloid leukemia – identification of responders by gene expression profiling of pretreatment leukemic cells.» *BMC Cancer* 17(1): 630.

Rustad, E.H., H.Y. Dai, H. Hov, E. Coward, V. Beisvag, O. Myklebost, E. Hovig, S. Nakken, D. Vodák, L.A. Meza-Zepeda, A.K. Sandvik, K.F. Wader, K. Misund, A. Sundan, H. Aarset and A. Waage (2015). «BRAF V600E mutation in early-stage multiple myeloma: good response to broad acting drugs and no relation to prognosis.» *Blood Cancer J* 5: e299.

Safavi, S., S. Jarnum, C. Vannas, S. Udhane, E. Jonasson, T.T. Tomic, P. Grundevik, H. Fagman, M. Hansson, Z. Kalender, A. Jauhiainen, S. Dolatabadi, **E.W. Stratford**, **O. Myklebost**, M. Eriksson, G. Stenman, R.S. Stock, A. Stahlberg and P. Aman (2016). «HSP90 inhibition blocks ERBB3 and RET phosphorylation in myxoid/round cell liposarcoma and causes massive cell death in vitro and in vivo.» *Oncotarget* 7(1): 433–45.

Simovski, B., D. Vodák, S. Gundersen, D. Domanska, A. Azab, L. Holden, M. Holden, I. Grytten, K. Rand, F. Drabløs, M. Johansen, A. Mora, C. Lund-Andersen, B. Fromm, R. Eskeland, O.S. Gabrielsen, E. Ferkingstad, S. Nakken, M. Bengtsen, A.J. Nederbragt, H. Sif Thorarensen, J. Andreas Akse, I. Glad, E. Hovig and G.K. Sandve (2017). «GSuite HyperBrowser: integrative analysis of dataset collections across the genome and epigenome.» *GigaScience*.

Skårn, M., P. Noordhuis, M.Y. Wang, M. Veuger, S.H. Kresse, E.V. Egeland, F. Micci, H.M. Namløs, A.M. Hakelien, S.M. Olafsrud, S. Lorenz, G. Haraldsen, G. Kvalheim, L.A. Meza-Zepeda and O. Myklebost (2014). «Generation and characterization of an immortalized human mesenchymal stromal cell line.» *Stem Cells Dev* 23(19): 2377–89.

Skotheim, R.I., L.A. Meza-Zepeda, E. Hovig, P.E. Lonning, R.A. Lothe and O. Myklebost (2012). «[Genome sequencing for personalized cancer treatment].» *Tidsskr Nor Laegeforen* 132(21): 2406–8.

Smeby, J., A. Sveen, M.A. Merok, S.A. Danielsen, I.A. Eilertsen, M.G. Guren, R. Dienstmann, A. Nesbakken and R.A. Lothe (2018). «CMS-dependent prognostic impact of KRAS and BRAFV600E mutations in primary colorectal cancer.» *Ann Oncol* 29(5): 1227–34.

Sveen, A., J. Bruun, P.W. Eide, I.A. Eilertsen, L. Ramirez, A. Murumagi, M. Arjama, S.A. Danielsen, K. Kryeziu, E. Elez, J. Tabernero, J. Guinney, H.G. Palmer, A. Nesbakken, O. Kallioniemi, R. Dienstmann and R.A. Lothe (2018). «Colorectal Cancer Consensus Molecular Subtypes Translated to Preclinical Models Uncover Potentially Targetable Cancer Cell Dependencies.» *Clin Cancer Res* 24(4): 794–806.

Sveen, A., B. Johannessen, T. Tengs, S.A. Danielsen, I.A. Eilertsen, G.E. Lind, K.C. G. Berg, E. Leithe, L.A. Meza-Zepeda, E. Domingo, O. Myklebost, D. Kerr, I. Tomlinson, A. Nesbakken, R.I. Skotheim and R.A. Lothe (2017). «Multilevel genomics of colorectal cancers with microsatellite instability-clinical impact of JAK1 mutations and consensus molecular subtype 1.» *Genome Med* 9(1): 46.

Tran, D., K. Verma, K. Ward, D. Diaz, E. Kataria, A. Torabi, A. Almeida, B. Malfoy, **E.W. Stratford**, D.C. Mitchell and B.A. Bryan (2015). «Functional genomics analysis reveals a MYC signature associated with a poor clinical prognosis in liposarcomas.» *Am J Pathol* 185(3): 717–28.

Tubio, J.M., Y. Li, Y.S. Ju, I. Martincorena, S.L. Cooke, M. Tojo, G. Gundem, C.P. Pipinikas, J. Zamora, K. Raine, A. Menzies, P. Roman-Garcia, A. Fullam, M. Gerstung, A. Shlien, P.S. Tarpey, E. Papaemmanuil, **S. Knappskog**, P. Van Loo, M. Ramakrishna, H.R. Davies, J. Marshall, D.C. Wedge, J.W. Teague, A.P. Butler, S. Nik-Zainal, L. Alexandrov, S. Behjati, L.R. Yates, N. Bolli, L. Mudie, C. Hardy, S. Martin, S. McLaren, S. O'Meara, E. Anderson, M. Maddison, S. Gamble, I.B. C. Group, I.B. C. Group, I.P. C. Group, C. Foster, A.Y. Warren, H. Whitaker, D. Brewer, R. Eeles, C. Cooper, D. Neal, A.G. Lynch, T. Visakorpi, W.B. Isaacs, L. van't Veer, C. Caldas, C. Desmedt, C. Sotiriou, S. Aparicio, J.A. Foekens, J.E. Eyfjord, S.R. Lakhani, G. Thomas, **O. Myklebost**, P.N. Span, A.L. Borresen-Dale, A.L. Richardson, M. Van de Vijver, A. Vincent-Salomon, G.G. Van den Eynden, A.M. Flanagan, P.A. Futreal, S.M. Janes, G.S. Bova, M.R. Stratton, U. McDermott and P.J. Campbell (2014). «Mobile DNA in cancer. Extensive transduction of nonrepetitive DNA mediated by L1 retrotransposition in cancer genomes.» *Science* 345(6196): 1251343.

Vodák, D., S. Lorenz, S. Nakken, L.B. Aasheim, H. Holte, B. Bai, O. Myklebost, L.A. Meza-Zepeda and E. Hovig (2018). «Sample-Index Misassignment Impacts Tumour Exome Sequencing.» *Scientific Reports* 8(1): 5307.

Wise, J.F., S. Nakken, D. Vodák, G. Trøen, O.C. Lingjærde, L.A. Meza-Zepeda, O. Myklebost, K. Beiske, J.H. Myklebust, E. Hovig, E.B. Smeland and H.J. Holte (2015). «Discovery of Recurrent Mutations Associated with Chemo-Immunotherapy Relapse in Diffuse Large B-Cell Lymphoma.» *Blood* 126.

Wise, J.F., Nakken S., Steen C.B., Vodák D., Trøen G., Våtsveen T.K., Oksvold M.P., Lingærde O.C., Hilden .V, Ren W., Blaker Y.N., Bai B., Aasheim L.B., Pasanen A., Lorenz S, Myklebost O., Pan-Hammarström Q., Leppä S., Meza-Zepeda L.A., Beiske K., Hovig E., Myklebust J.H., Smeland E.B., and Holte H. (2018) «Immune evasion through Major Histocompatibility Complex class I editing in relapsed/refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma». *Manuscript under review.*

Samfunnsdialog og formidling

NCGCs medlemmer på OUS-Radiumhospitalet arrangerte «The 6th Norwegian Cancer Symposium; Precision medicine» på Holmen kollen Park Hotell med støtte fra Norsk Hydros Fond 4.–6. desember 2017.

Myklebost, O. (2012) Intervju om persontilpasset kreftmedisin. *Dagens medisin* 16.10.2012.

Myklebost, O. (2012) Intervju om persontilpasset kreftmedisin. *VG* 13.04.2012.

Lothe, R.A., Myklebost O. (2012) Intervju om persontilpasset kreftmedisin. *NRK TV P1 Morgennytt* 08.02.2012.

Myklebost, O. (2012) Reading cancer's blueprint (Interview). *Nature Biotechnology* 01.07.2012.

Myklebost, O. (2012) Norway to bring cancer tests to the clinic (Interview). *Nature Web* 02.02.2012.

Myklebost, O. (2012) Intervju om Norsk kreftgenomikkonsortium. *NRK Ekko.*

Kreftforeningen: *Sammen mot kreft* nr. 4 (2012) s. 18–19 «På vei mot persontilpasset kreftmedisin». Intervju.

Kreftforeningen Myklebost benyttet som frontfigur til juleinnsamlingen 2012.

Forskning.no «Storsatsing på bedre kreftbehandling» Intervju om NFR-prosjektene om Persontilpasset kreftmedisin. Mars 2013.

Vi Menn;Vitenskap og historie. Kreftforskning; Kan kampen vinnes? Intervju og omtale av persontilpasset kreftmedisin. 03.2013.

Forskning.no «Kartlegger kreftgenene». Intervju om NFR-prosjektene om Persontilpasset kreftmedisin. Mai 2013.

Forskning.no «Beregner seg frem til ny kreftbehandling». Intervju om NFR-prosjektene om Persontilpasset kreftmedisin. November 2013.

NRK P1 *Norgesglasset* 26.02.2014 «En ny generasjon kreftmedisin». Intervju.

Verdens Gang Kommentar «Dødstest» kan forutsi risiko for å dø i løpet av fem år. Norsk forsker: – Grundig studie.VG.no 27.02.2014.

Myklebost, O. «Muligheter med livets strekkode» Intervju og omtale av persontilpasset kreftmedisin. *Vi over 60.* Juli 2014.

Myklebost, O. Intervju i Pasientforeningens blad Sarkomer: Sarkompasienter skal involveres i prosjekt på persontilpasset medisin 01.01.2014.

Myklebost, O. Kommenterer i TV2s oppslag: Ny studie: Flaks eller uflaks bestemmer oftest om du får kreft – ikke usunn livsstil. Januar 2015. Tilfeldige mutasjoner i DNA står bak to av tre krefttilfeller.

Myklebost, O. «Cancer Who-done-it» foredrag om «etterforskning» av kreftsvulster på Article Biennalen 2015, Stavanger kunstmuseum, februar 2015.

A-Magasinet: «Jakten på en kreftkur». 9 siders artikkel om NoSarC-prosjektet. 19.03.2015.

Myklebost, O., Per Eystein Lønning, Bjørn Tore Gjertsen og Ragnhild Lothe. Bør hver kreftpasient bli et eget forskningsprosjekt? Kronikk i Aftenposten 12.08.15.

Myklebost, O., Intervju i Dagens Medisin (ifbm Arendalsuka) «Helseforetakene driver beskyttede industribedrifter» Om svak satsing på fagutvikling og utprøvende behandling. August 2015.

Myklebost, O., Intervju VG «Verdens nye krefthåp» om nye behandlinger 19.10.2015.

Myklebost, O., Intervju Genialt «Persontilpasset medisin – hype, håp og helsedebatt» #3 2015.

Myklebost, O., Per Eystein Lønning, Sissel Rogne, Anne Lise Ryel (2015) Persontilpasset kreftmedisin – muligheter og utfordringer. Kronikk i *Adresseavisen* 28.11.2015.

Myklebost, O., Per Eystein Lønning, Anne Lise Ryel, Sigrid B Thoresen (2016) Effektiv behandling for alle. Kronikk i *Bergens Tidende* 12.01.2016.

Myklebost, O., Per Eystein Lønning, Anne Lise Ryel, Sigrid B Thoresen (2016) Persontilpasset kreftmedisin – et spørsmål om prioritering. Åpent møte, Litteraturhuset i Bergen 21.01.2016.

Stratford, Eva W., Vil behandle sjeldne kreftformer med personlig medisinering, *Forskning.no* 13.01.2016.

Myklebost, O.: «NoSarC-prosjektet har deltatt i en studie av arvelige faktorer som kan bidra til at man får sarkom» *Sarkomen – Et nyhetsbrev fra pasientforeningen* 2-2016.

Myklebost, O., Per Eystein Lønning, Anne Lise Ryel, Sigrid B Thoresen (2016) «På vei mot en klassedelt kreftomsorg?» Kronikk i *Aftenposten* 21.04.2016.

Myklebost, O., Per Eystein Lønning, Ole Alexander Opdalshei, Monica Larsen (2016) Åpent møte arrangert av NCGC og Kreftsatsing i Litteraturhuset: *På vei mot en klassedelt kreftomsorg?* 29.04.2016.

Myklebost, O.: Statsbudsjettet 2017: «– Kan rekke til oppstart av persontilpasset medisin» *Dagens Medisin* 10.10.2016.

Aamdal, S., Bentzen HB, Borge OJ, Erikstein B, Grimsgaard S, Hovig E, Myklebost O, Widerberg K Åpne Nordens grenser for forskning og behandling. Kronikk i *Aftenposten* 18.05.2017.

Myklebost, O., Persontilpasset kreftbehandling. Novartis rundebordsamtale. *Arendalsuka* 16.08.2017.

Myklebost, O., Statusrapport NoSarC. sarkommøtet Onkologisk forum, Oslo 16.11.2017.

Myklebost, O., Norsk kreftgenomikkonsortium. Møte i Nasjonal Samarbeidsgruppe for medisinsk forskning, Oslo 16.11.2017.

Myklebost, O., Nytt fra sarkomforskningen. Møte i pasientforeningen, Vardesenteret Bergen 28.11.2017.

Myklebost, O., Using genomics and cell biology to find new treatment for orphan cancer. 6te Norske Kreftsymposium, Oslo desember 2017.

Myklebost, O., Norsk Kreftgenomikkonsortium. Foredrag på EHiN-konferansen, Oslo 31.10.2017.

Særtrykk av de mest sentrale kronikker mm. vil komme i en revidert digital utgave av rapporten på rapport.kreftgenomikk.no.

TAKKSIGELSER

Det har vært en stor glede å lede disse to prosjektene, med så mange kompetente og konstruktive miljøer på laget. Uten alle ressursene i gruppene utover det prosjektet har finansiert hadde vi ikke kunnet gjennomføre prosjektene. Jeg vil gjerne takke alle samarbeids-partnerne, men fremhever spesielt to miljøer som har bidratt til nytte for oss alle, teknologiplattformen drevet av Leonardo A. Meza-Zepeda og bioinformatikk-plattformen til Eivind Hovig. Disse har vært motorene i prosjektene og den store innsatsen deres har vært avgjørende for å lykkes.

Vi er også svært takknemlige for styremedlemmens bidrag, de har uten egeninteresse brukt mye tid på prosjektet vårt og vært meget positive og hjelpsomme. De prosjektansvarlige i Forskningsrådet og administrative hjelpere i vertsinstitusjonen OUS må også takkes, i likhet med UiO-gruppen bak Tjenester for sensitive data.

Vi er også takknemlige for at pasientene er så villige til å bidra med de prøver og sykdomsopplysninger som er helt nødvendige for slike prosjekter.

Jeg vil gjerne takke spesielt min assistent, Liv Cecilie Vestrheim Thomsen, for stor innsats med denne rapporten også etter at hennes kontrakt var avsluttet.

1. desember 2018
Ola Myklebost, prosjektleder

Miljømerket trykksak 2041 0699 – Grafisk design og trykk: Bodoni

Vedlegg: Særtrykk av utvalgte medieoppslag

Disse vedleggene er ikke inkludert i den trykte rapporten

14 NYHETER
www.dagensmedisin.no
DAGENS MEDISIN 1/2012 TORSDAG 12. JANUAR

Satser på målrettet kreftbehandling

Et norsk forskningsprosjekt kan bli starten på et nasjonalt program for målrettet kreftbehandling.

Den nasjonale forskningsgruppen Norwegian Cancer Genomics Consortium (NCGC) har nå søkt midler til et treårig forskningsprosjekt for å studere genetiske forandringer i kreftsvulster.

I dag, torsdag 12. januar, arrangerer Oslo Cancer Cluster sitt fjerde Cancer Crosslink. Temaet for dagskonferansen er målrettet behandling av kreft, også kalt skreddersydd behandling. Denne behandlingen angriper de molekylære endringene i kreftcellene – mens cellegift og strålebehandling retter seg mot generelle egenskaper ved kreftcellene.

GENANALYSER: Professor Ola Myklebost leder en nasjonal forskningsgruppe som skal studere molekylære endringer i kreftsvulster ved ulike typer kreft.

Genanalyser

Blant foreleserne er professor og seniorforsker Ola Myklebost ved Oslo universitetssykehus Radiumhospitalet. Han leder Norwegian Cancer Genomics Consortium (NCGC), som har søkt støtte til et treårig forskningsprosjekt. – Studien kan være en start på et nasjonalt program for målrettet kreftbehandling, sier styreleder Jónas Einarsson i Oslo Cancer Cluster.

Målet med prosjektet er å utføre analyser av 600 gener som koder for kinaser – enzymer – som igjen regulerer blant annet celledeling og cellevekst, og som ofte er mål for nye, målrettede behandlingsformer. Forskerne benytter dypsekvenseringsteknologi, som gir detaljert oversikt over molekylære endringer i kreftsvulster hos pasienter med ulike typer kreft.

Klinikken ikke klar

I dag foregår målrettet behandling mot flere store krefttyper. Når et legemiddel som er godkjent for én type kreft, også viser seg å kunne virke på andre typer kreft hvor samme genmutasjon er involvert, er det ikke uten videre fritt frem for å behandle.

– Kravene til sikker utprøving og dokumentert effekt kan bli vanskelig å tilfredsstille i første omgang. Og den kliniske hverdagen er ikke tilpasset rutinemessig bruk ennå, konstaterer Ola Myklebost, som håper det blir mulig i løpet av treårsperioden å få genotyping ut i klinikken, og at det vil bidra til bedre behandling.

– En annen fordel med prosjektet er muligheten til å innlemme små pasientgrupper, hvor det i dag er vanskelig å samle tilstrekkelig antall pasienter for å gjennomføre gode studier, legger han til.

Vil gjøre Norge attraktivt

Et strategidokument for kreft og gendiagnostikk som Oslo Cancer Cluster har utarbeidet, oppfordrer blant annet til å opprette et nasjonalt program for målrettet kreftbehandling.

– Dette må være en nasjonal satsing hvor vi ser for oss at forskning styres sentralt – og at det blir etablert få, sentrale laboratorier for genanalyse, sier Einarsson.

Storbritannia har kommet langt med et slikt arbeid. Det nasjonale Cancer Research har et eget prosjekt, i samarbeid med blant andre legemiddelindustrien.

– Et tilsvarende system i Norge vil bidra til at utenlandske forskere ser det som attraktivt å teste ut nye målrettede legemidler i Norge. Norske klinikere får anledning til å delta i forskning, og pasientene vil få raskere tilgang til nye medikamenter, kommenterer Einarsson, som leder Radiumhospitalets forskningsstiftelse

Forskningsmidler

2011 var oppstartsår for et offentlig forskningsprogram for kliniske studier på kreftområdet. Programmet administreres av Norges forskningsråd i samarbeid med Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering. Prioriteringsrådet har bestemt at temaområdet for denne utlysningen er individuell tilpasning av behandling til kreftpasienter.

I alt skal 100 millioner fordeles over fem år, og 60 millioner ble utlyst i høst. Det er disse midlene Ola Myklebost og medarbeidere søker om.

Lisbeth Nilsen 482 76 048
lisbeth.nilsen@dagensmedisin.no

phg foundation
making science work for health

Holistic approach to clinical cancer genomics in Norway

7 February 2012 | By Dr Philippa Brice | News story

Norway has taken the first steps towards creating a national cancer genomic diagnostics service.

The first clinical applications of next-generation sequencing (NGS) technologies have been widely reported in the medical literature, and many hospitals around the world are trialing different forms of NGS-based analyses. The Norwegian Cancer Genomics Consortium, a national health service collaboration 'to establish and evaluate genome-based diagnostics for cancer therapy decisions', will perform tumour genome sequencing and analysis for 1000 cancer patients (and 3000 stored samples), in a pilot study to determine whether this information can help inform better treatment decisions.

The programme mirrors similar efforts such as the UK's stratified cancer medicine project led by Cancer Research UK (see previous news); however, the Norwegians plan to move on to a second phase that will create the laboratory, clinical and bioinformatics infrastructure to roll this approach out to all cancer patients in the health system, some 25,000 annually. This will include creation of a national cancer mutation database, in partnership with the national cancer registry.

Comment: The research evidence (to demonstrate potential improvements in care and outcomes) is a crucial base for moving new technologies such as genome sequencing into clinical practice, but the Norwegian approach is wise to take account of other equally vital considerations such as having nationally agreed protocols and systems to handle and process new testing and data, as well as efforts to underpin health professional and public education, and provide health economic impact data. These are precisely the sorts of measures recently recommended for the clinical implementation of genome sequencing for both cancer and inherited disease services in the UK by the PHG Foundation.

nature International weekly journal of science

Norway to bring cancer-gene tests to the clinic

A pilot programme will use latest tumour-sequencing techniques to help guide cancer care.

02 February 2012 Ewen Callaway

Norway is set to become the first country to incorporate genome sequencing into its national health-care system. The Scandinavian nation, which has a population of 4.8 million, will use 'next-generation' DNA sequencers to trawl for mutations in tumours that might reveal which cancer treatments would be most effective.

In its three-year pilot phase, the Norwegian Cancer Genomics Consortium will sequence the tumour genomes of 1,000 patients in the hope of influencing their treatments. It will also look at another 3,000 previously obtained tumour biopsies to get a better idea of the mutations in different cancers, and how they influence a patient's response to a drug. In a second phase, the project will build the laboratory, clinical and computing infrastructure needed to bring such care to the 25,000 Norwegians who are diagnosed with cancer each year.

Norway eventually aims to sequence each cancer patient's tumour to provide personalized treatments.

"We don't think the clinic is really ready for it at this point but it's obviously coming fast, so we would like to get started," says Ola Myklebost, a cancer geneticist at Oslo University Hospital, who is spearheading the effort. The project has not yet been fully funded, but he expects it to cost upwards of £4 million (US$6.3 million), not including equipment costs.

Similar projects are under way in the United Kingdom and at research hospitals in the United States, France and elsewhere. But Norway's will be among the first to look for tumour mutations using next-generation DNA sequencing rather than conventional genetic testing.

Myklebost's team first plans to sequence 1,000 genes that are commonly mutated in cancers, including a handful for which drugs targeting the mutated gene products are available or in clinical testing. But the researchers will eventually sequence all of the human genome's 20,000 or so protein-coding genes, collectively known as the exome.

Saving on sequencing

That approach — now possible because of the plummeting price of DNA sequencing — has several upsides, says James Peach, director of stratified medicine at Cancer Research UK, the London-based charity that is coordinating the equivalent British pilot programme. "The Norwegians are quite lucky in that they're planning their initiative later than ours," he says.

More than a dozen drugs that specifically target the products of cancer-causing mutations are on the market, but many more are in development. Exome sequencing could identify, in a single test, the drugs from which a patient is most likely to benefit. Under the Norwegian programme, physicians will receive this information, and it will be up to them and their patients to use it.

Mutations in other genes could predict whether a patient with cancer is likely to develop resistance to a targeted drug, or help to explain why a certain drug isn't working, says Myklebost. Genome sequences from patients' tumours will also be a boon to cancer geneticists mining this data.

Norway's challenge will be to sequence cancer genomes quickly and accurately enough to guide physicians. The genetic tests that are currently used to determine whether someone should be prescribed a particular drug have typically received a stamp of approval from regulators, and are performed in certified labs. Clinical-quality genome sequencing, by contrast, is still in its infancy and few hospitals are yet equipped to offer it. Moreover, much of the information in a genome sequence, no matter how accurate, is of little direct use to oncologists.

"There are not many people I know who suggest that every cancer patient should have their whole exome sequenced and it's going to inform their clinical management," says Leif Ellisen, a cancer geneticist at Massachusetts General Hospital in Boston. Researchers at the hospital designed a single test that analyses 15 genes targeted by existing cancer drugs. The hospital now tests 60 patients a week, and is collaborating with a company to market the test commercially.

Six months into the pilot phase of the UK stratified-medicine programme, Peach says that other factors besides fast-changing sequencing technology will have an important role in the success — or failure — of these first programmes. "The most important thing that we've picked up is that pathologists are incredibly important," he says. Tumour biopsies must be of a high quality to be used in genetic testing or sequencing.

Existing infrastructure in Norway's health-care system could also give the programme a boost over others, particularly if it is expanded. Every patient with cancer in Norway is tracked under a single system. This will allow oncologists to easily draw on the experiences of other patients who have received experimental therapies targeted to their cancer mutation, says Myklebost.

"One of the big challenges with personal approaches is that you get these micro-trials" with just one subject, he says. With a national registry of patients whose cancer treatments were guided by genomics, "you can add together all these trials and over time you can get a lot of data," he adds.

Nature
doi:10.1038/nature.2012.9949

However, the field may receive the greatest boost from a series of national and multinational initiatives now under way in Europe. Among the most notable of these is the Norwegian Cancer Genomics Consortium, a project initiated by research groups at hospitals across the nation, with growing support from pharma and biotech companies. If successful, the consortium could become the world's first nationwide initiative to sequence tumor and healthy tissue from every cancer patient. "We're getting started now on planning to sequence exomes from a couple thousand patient samples, both tumor and blood, across eight different cancer types," says Ola Myklebost, a group leader at Oslo University and lead principal investigator for the consortium. He notes that Norway's government-run health system should prove a boon to the project. "Virtually all cancer treatment is through the public health service," he says, "and we have a national cancer registry that has a very good track record for following the entire population."

nature biotechnology

News Feature | Published: 10 July 2012

Reading cancer's blueprint

Michael Eisenstein

Nature Biotechnology **30**, 581–584 (2012) | Download Citation

NCGC omtales i en større kommentarartikkel:

However, the field may receive the greatest boost from a series of national and multinational initiatives now under way in Europe. Among the most notable of these is the Norwegian Cancer Genomics Consortium, a project initiated by research groups at hospitals across the nation, with growing support from pharma and biotech companies. If successful, the consortium could become the world's first nationwide initiative to sequence tumor and healthy tissue from every cancer patient. "We're getting started now on planning to sequence exomes from a couple thousand patient samples, both tumor and blood, across eight different cancer types," says Ola Myklebost, a group leader at Oslo University and lead principal investigator for the consortium. He notes that Norway's government-run health system should prove a boon to the project. "Virtually all cancer treatment is through the public health service," he says, "and we have a national cancer registry that has a very good track record for following the entire population."

THE LANCET

Editorial Vol 379 February 4, 2012

Genomic medicine and the NHS: it is possible

An independent advisory group has urged the UK Government to integrate genomic medicine into the National Health Service (NHS). The Human Genomics Strategy Group (HGSG), established in 2010 after a House of Lords inquiry into genomic medicine, set out their recommendations in a report published on Jan 25. First, the group proposed that the government outline a policy for expansion of genomic technology in the NHS; HGSG emphasised that commissioning of cost-effectiveness studies will be a necessary step. Second, a central national database should be established for genomic data. A major role of this repository will be to aid ongoing research.

HGSG suggest that commissioning of genomic services be undertaken by a national specialised service, with the NHS Commissioning Board taking a lead role. This body would work with the National Institute for Health and Clinical Excellence and the UK Genetic Testing Network to assess the clinical validity of genetic tests and to set quality standards, and collaborate with the Department of Health to establish a service delivery model. HGSG emphasised that changes to education of health professionals should

Keeping patients safe

In July, 2011, the UK's medical regulator, the General Medical Council (GMC), was told by the Commons Health Select Committee to send a "clear signal" to doctors that they were failing in their duties if they did not report concerns about patients' safety. That signal has now come in Raising and acting on concerns about patient safety—new GMC guidance published on Jan 26, which advises doctors about the best ways to alert employers and health-care regulators about poor quality care.

The guidance emphasises that doctors have a duty of care to report actions that may endanger patient safety and that responsibility must override personal and professional loyalties. It notes that there is legal protection in the UK against victimisation and dismissal of individuals who expose malpractice and it reassures doctors that firm proof is not needed for a valid concern to be raised. The guidance is not without teeth. It warns doctors that "serious or persistent failure to follow this guidance" will put doctors' registration at risk. Importantly, for the first time in such guidance, the GMC has banned so-called

begin urgently so that skilled workers are in place to implement service developments. Public engagement will be essential—the group recommended a campaign to raise awareness about ethical, legal, and social issues relating to genomic technology.

The advisory group noted that the UK must act quickly to avoid being left behind in this field—a point illustrated by the recent launch of the Norwegian Cancer Genomics Consortium, a national collaboration for genome-based diagnostics in cancer treatment. Responding to the report, Health Secretary Andrew Lansley announced plans for a new commissioning and funding structure for molecular testing in UK cancer care, to be complete by April, 2013. This is welcome news in the build up to Feb 4's World Cancer Day, for which this year's theme is "Together it is possible". This mantra might well be applied to the HGSG's recommendations. Large-scale adoption of genomic technology could revolutionise the health service— achieving it will require collaboration across many key groups, from policy makers to researchers, industry, and health-care workers. The Lancet

Adresseavisen
Nov 2015

Persontilpasset kreftmedisin – muligheter og utfordringer

Antallet krefttilfeller øker parallelt med en økende andel eldre i befolkningen, og rammer nå hver tredje nordmann i løpet av livet. Kreft oppstår på grunn av skader i cellenes arvestoff, og det pågår stor internasjonal forskning på kartlegging av hvilke gen-forandringer som er de viktigste. I Norge arbeider blant annet Norsk Kreftgenomikkonsortium med å kartlegge disse genvariantene i en rekke typer kreftsvulster med tanke på bedre diagnostikk og behandling. Hvordan skal vi raskere få forskningsresultatene inn i pasientbehandlingen?

Genforandringene, eller mutasjonene, gir ukontrollert cellevekst, og cellenes egenskaper endres. Skadene kan forårsakes av forskjellige miljøfaktorer, for eksempel solstråler, sigarettrøyk, stoffer i mat og miljø, men oftest tilfeldige feil når en celle deler seg. Derfor øker risikoen for de fleste kreftformer med alderen. Kreftceller kan som kjent spre seg til andre steder i kroppen, og de utvikler mekanismer som gjør at de kan gjemme seg for immunceller som jakter på dem.

Mer enn 800 gener er kjent å være involvert i kreftutvikling, og ingen kreftsvulster er genetisk like. Også innad i svulsten kan det være store forskjeller. Derfor er kreft en vanskelig sykdom å behandle. Men med bedret kunnskap om de mekanismer som regulerer kreftcellenes vekst vil man ha større mulighet for mer effektivbehandling.

Ulikheter i genetisk bakgrunn i kreftcellene og i sammensetningen av celletyper i kreftsvulsten kompliserer behandlingsforløpet siden man ikke vet hvordan de forskjellige kreftcellene vil respondere. Cellegift og stråleterapi går grovt til verks og tar livet av både syke og friske celler som deler seg raskt og kan medføre mange og alvorlige bivirkninger. Selv om mange blir friske med slik behandling, er det også mange som ikke responderer, eller får tilbakefall fordi noen av cellene var resistente mot behandlingen. .

Kreftgenomikk er komplisert og krever nye samarbeidsformer innen kreftbehandling. Nasjonalt Kreftgenomikkonsortium (NCGC, se kreftgenomikk.no) representerer en ny strategisk samarbeidsform innen kreftmedisin i Norge. Her bringes de store medisinske sykehus- og forskermiljøene i landet sammen for å lage en god infrastruktur for å ikke bare forske for ny kunnskap, men for å få metodene ut i klinikk, og også legemiddelindustrien, Bioteknologirådet, Kreftforeningen og Kreftregisteret er involvert. Dette krever samfunnsdialog og tverrfaglig samarbeid også med jurister og etikere, og store databehandlingsenheter for bioinformatikk.

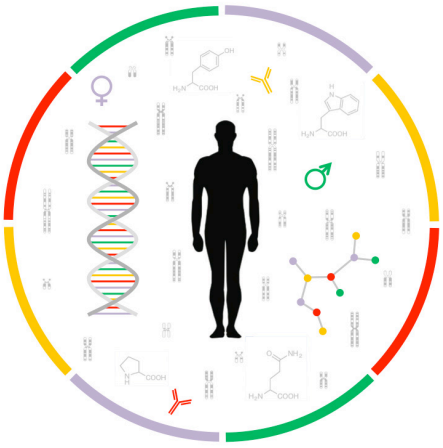
Ved å sekvensere genene fra pasienters kreftsvulster kartlegger vi hvilke genvarianter som er viktig for hver enkelt krefttype og samler kunnskap om hvordan dette kan brukes til mer målrettet behandling ved å finne best mulig egnet cellegift eller bestemte målrettede medisiner. Slik "kreftgenomikk" vil gi legene flere og bedre verktøy i jakten på en sykdomsdiagnose, noe som kan gi både et raskere og et mer nyansert bilde av hver pasient. Vi forsøker å identifisere hvilke gener som kan utnyttes i behandling, og prøver ut i laboratoriet medisiner som spesifikt angriper disse, for å kunne sende pasienter til de riktige kliniske utprøvninger av nye medikamenter når ikke de vanlige medisinene hjelper. Gjennom kliniske utprøvinger på pasienter vil vi ta kunnskapen videre til klinikken. Samtidig vil vi finne ut om eksisterende medikamenter kan være effektive for behandling også av andre typer kreft, slik at vi kan utnytte disse best mulig. Målet er å kunne tilby mer presis, effektiv og skånsom behandling for kreftpasienter.

Dette er viktige steg i strategien for persontilpasset kreftmedisin. Den store utfordringen ligger i at pasientgruppene blir smalere ettersom diagnosene blir mer presise. Dette krever blant annet at man må vurdere nye måter kliniske studier legges opp på.

En annen utfordring er knyttet til tolkningen av pasientenes genetiske informasjon. Hvilke genvariasjoner som er sykdomsskapende og hvilke som er uten betydning kan være vanskelig å avgjøre. Omfattende genetisk kartlegging krever også mye spesialkompetanse, teknologisk utstyr og store ressurser til å analysere data, samt gode løsninger for lagring av sensitiv geninformasjon.

Nye målrettede medisiner er svært kostbare, og kost-nytte-vurderinger vil alltid ligge til grunn for de helsepolitiske avgjørelser som fattes. Slike problemstillinger vil i økende grad prege helsetilbudet til kreftpasienter. Men gjennom bedre kartlegging av genforandringer i svulstene vil man på sikt i større grad kunne si på forhånd hvilke pasienter som vil ha nytte av hvilken type behandling. For helsevesenet og samfunnet betyr dette at man får større helsegevinst av de tilgjengelige midlene. Men framfor alt betyr det at den enkelte pasient i mindre grad risikerer bivirkninger og ulemper av behandling som ikke virker; at den enkelte kan få det tilbudet som har størst sannsynlighet for å hjelpe nettopp han eller henne. Derfor er kunnskap, informasjon og debatt om prioriteringene innen forskning og helsevesenet viktig, og det er også viktig at nye tilbud om å delta i utprøving gjøres tilgjengelig for pasienter i alle regioner basert på felles analyser. Norsk Kreftgenomikkonsortium arrangerer i samarbeid med Kreftforeningen og Bioteknologirådet et klinikkmøte og et åpent møte (3. Og 4.desember i Trondheim) for å informere om hva kreftgenomikk er, og hvordan det bør tas i bruk i klinikken. Klinikere, pasienter og pårørende trenger kunnskap om mulighetene, men samtidig forstå begrensningene og kompleksiteten både i biologien og i de nye metodene, og de etiske og samfunnsmessige utfordringene ved denne satsingen. Med en åpen samfunnsdialog håper vi å legge grunnlaget for en vellykket innføring av persontilpasset kreftmedisin i Norge.

Professor Ola Myklebost, Oslo Universitetssykehus leder av NCGC
Professor Per Eystein Lønning, Haukeland Universitetssykehus
Direktør Sissel Rogne, Bioteknologirådet
Generalsekretær Anne Lise Ryel, Kreftforeningen



GENialt 30/10-2015
Tidsskrift fra Bioteknologirådet

Persontilpasset medisin – hype, håp og helsedebatt.

Sigrid Bratlie

Store ressurser satses på persontilpasset medisin. Slik behandling gir store muligheter og etiske utfordringer – for både samfunnet og enkeltpasienter.
Møte med pasienten, forklaring av hans behov for persontilpasset behandling.
Riktig behandling på riktig tidspunkt
Hver eneste dag tar millioner av mennesker medisiner som ikke hjelper dem. Mange får alvorlige bivirkninger. Hva om man kunne velge effektiv og personlig tilpasset behandling like enkelt som man matcher blodtype før blodoverføring? Håpet er at dette blir mulig i fremtiden, for alt fra arvelige genetiske lidelser til folkesykdommer som kreft og diabetes. I så fall kan vi skreddersy forebyggingstiltak, diagnostikk og behandling basert på den enkeltes særegne biologiske bakgrunn. Dette kalles persontilpasset medisin.

Hva gjør deg til deg?

Vår genetiske sammensetning bestemmer i utgangspunktet alle våre biologiske egenskaper. Men selv om alle cellene i et individ har samme DNA, uttrykkes genene ulikt i forskjellig vev og på forskjellige tidspunkter. Dette kalles epigenetikk og skjer ved at andre molekyler kan skru genene av og på.
Epigenetikken påvirkes av faktorer i og utenfor kroppen. Både maten vi spiser og sinnsstemningen vår påvirker balansen av mange biokjemiske stoffer i kroppen. I tillegg vil vi gjennom hele livet eksponeres for mange andre faktorer som er med på å forme oss, blant annet miljøstoffer i naturen og mikroorganismer som bakterier og virus. Hvordan sykdom oppstår og utvikler seg, bestemmes av samspillet mellom alle disse elementene, og varierer fra person til person. Vellykket persontilpasset medisin avhenger av at vi klarer å forstå disse personlige variasjonene og innretter behandlingen etter dem.

Kartlegging

Teknologien for å sekvensere DNA har gjort veien til anvendt persontilpasset medisin kortere. Da det mennenskelige genomet for første gang ble kartlagt i starten av dette årtusenet hadde det tatt 13 år, med en prislapp på flere hundre millioner dollar. I dag kan et helt menneskegenom sekvenseres på under et døgn til prisen av en rimelig sydentur. Dermed blir DNA-analyser en stadig viktigere del av både forskning og klinisk diagnostikk. Slike analyser kan avsløre mutasjoner eller spesielle gen-varianter som kan gi opphav til sykdom, eller som kan påvirke hvordan vi responderer på medisinsk behandling.
Men DNA-sekvensering vil bare gi en del av svaret. Et innfløkt puslespill av faktorer påvirker helsen vår. Ved å undersøke ulike biomarkører – målbare biologiske indikatorer – kan man tilby pasienten et skreddersydd behandlingsforløp (se figur).

Storsatsing

Mange mener tiden nå er inne for å satse stort på persontilpasset medisin. Rask teknologisk utvikling gjør metodene for datainnsamling, diagnostikk og behandlingsutprøving bedre, billigere og lettere tilgjengelig. Biologiske prøver fra biobanker, kombinert med informasjon fra offentlige helseregistre, gir store muligheter for medisinsk forskning.

I januar 2015 annonserte USAs president Barack Obama at det skal bevilges 215 millioner dollar til forskning på og utvikling av persontilpasset medisin i USA. Pengene skal blant annet brukes på å kartlegge genene til én million amerikanere.
Også i Norge er persontilpasset medisin et prioritert område. Det har blitt fremmet forslag i Stortinget om at regjeringen bør legge frem en nasjonal strategi og finansieringsplan for persontilpasset medisin i Norge i statsbudsjettet for 2016. En slik strategi skal nå utarbeides av Helsedirektoratet. Kreft, infeksjonssykdommer og sjeldne arvelige genetiske lidelser er fremhevet som særlig aktuelle satsingsområdet for persontilpasset medisin.

Mange utfordringer

Selv om den teknologiske utviklingen går raskt fremover, er veien til skreddersydd behandling for alle fortsatt lang. Vår kunnskap om hvilken rolle ulike gener og andre biologiske faktorer spiller i sykdomsutvikling er fortsatt mangelfull. Det behøves derfor mye forskning både på grunnleggende biologiske mekanismer og hvordan disse kan brukes i behandling. I tillegg er det ofte vanskelig å identifisere hvilke gene-

tiske endringer som forårsaker sykdom og hvilke som bare er naturlig variasjon. Dette stiller store krav til investeringer i infrastruktur og i kompetanse til å lagre og analysere dataene på en god måte.
For alle eller for enkelte?
Håpet er at store populasjonsstudier vil avdekke nye sykdomsgivende risikofaktorer, slik som genmutasjoner. I realiteten er det likevel mange viktige genvarianter som opptrer svært sjeldent. Studier på små grupper og enkeltindivider er derfor nødvendig, men også økonomisk og logistisk ressurskrevende. Det vil heller ikke nødvendigvis være attraktive mål for legemiddelindustrien. For å sikre en mest mulig rettferdig tilnærming til persontilpasset medisin for ulike pasientgrupper må derfor robuste kost-nytte vurderinger ligge til grunn for de helsepolitiske prioriteringer som gjøres.

Sensitive data
En annen utfordring er knyttet til personvern. Gode samlinger av biologiske data er en forutsetning for god forskning, særlig hvis de kan sammenkobles med personregistre med helse- og populasjonsdata. Forskning på slike data er nødvendig for utvikling av diagnostikk og behandlingsmetoder. Men nettopp fordi slik informasjon ofte kan spores tilbake til individet er det avgjørende å få på plass god infrastruktur for forsvarlig og sikker lagring av sensitive data, for å ivareta personvernet.
I tillegg er det også uavklarte spørsmål knyttet til individets rett til innsyn i egne data. Tolkning av genanalyser og sykdomsrisiko er vanskelig, og pasienter bør skjermes fra usikker, uønsket eller lite brukbar informasjon. Hva om man har økt risiko for sykdommer det ikke finnes behandlinger for? For mange vil slik viten kunne bli en sykdomsskapende psykisk påkjenning.
For å forstå og fortolke testresultatene vil mange pasienter ha behov for genetisk veiledning. God genetisk veiledning er imidlertid ressurskrevende, og antallet genetiske spesialister er lite. Det gjør det nødvendig å prioritere og fordele de ressursene som finnes. I tillegg er det stadig flere private aktører som tilbyr genetiske tester direkte til forbrukeren. Denne utviklingen skaper behov for juridisk avklaring omkring rettigheter og plikter på alle nivåer – for den som undersøkes, leger, forskere, forvaltere av biologiske data, private og offentlige tilbydere av helsetjenester og samfunnet som helhet.
Omfattende langtidsprosjekt
Persontilpasset medisin kan revolusjonere hvordan vi forstår og håndterer sykdom, men det er et stykke igjen til skreddersydde behandlinger kan tilbys alle. De strategiske planene som nå utarbeides vil i stor grad forme fremtidens helsetilbud. Det er derfor viktig at dette gjøres på best mulig måte.
Avslutning med pasienten
Persontilpasset medisin har stort potensiale, men også mange utfordringer. Satsingen involverer et bredt spekter av aktører med ulike synspunkter på saken.

Forsker Ola Myklebost, leder av Norwegian Cancer Genomics Consortium:
-På kort sikt er det innen forskning vi finner det største potensialet for persontilpasset medisin, som for eksempel å kartlegge hvordan gener påvirker ulike biologiske funksjoner. Også innen diagnostikk vil nye metoder kunne innebære betydelige tids- og kostnadsbesparelser, samt å finne nye måter å bruke eksisterende behandlinger. Likevel krever det store omfanget av nye krefttilfeller hvert år en betydelig økning i kapasitet.

Lege Hege Russnes, leder for faggruppen for molekylærpatologi i Den Norske Patologforening:
-For å få et detaljert diagnostisk bilde av pasienten vil det være viktig å integrere et bredt spekter av fagfolk som genetikere, patologer, biologer og legespesialister. Vi må også tenke annerledes om hvordan kliniske studier skal gjennomføres, siden pasientutvalget krymper etter-som metodene blir mer skreddersydde. Med dagens system vil det ta lang tid å utvikle ny persontilpasset diagnostikk og behandling. Man må derfor i større grad gjøre forskning og kliniske studier på enkeltindivider.

Politiker Torgeir Micaelsen i stortingets helse- og omsorgskomité:
-Fremtiden er her nå. Og den heter persontilpasset medisin. Her ligger det neste store spranget i medisinen. Men behandlingen reiser også dilemmaer og utfordringer knyttet til faglige retningslinjer og kompetanse, prioriteringer, etikk og økonomi. Persontilpasset medisin gir store muligheter, men vil trolig også være kostnadsdrivende for helsetjenesten. Det er derfor viktig at vi tar politisk grep om utvik

Faktaboks

Kreft er en ledende dødsårsak både nasjonalt og globalt, og mange av standardbehandlingene medfører alvorlige bivirkninger. Alle kreftsvulster har en unik genetisk sammensetning. Ved å kartlegge individuelle forskjeller hos hver enkelt pasient kan man derfor skreddersy behandlingsopplegget. Dette kan redusere bivirkninger fra unødvendige og kostbare medisiner, samtidig som pasientens levetid og livskvalitet potensielt økes betraktelig.

Sjeldne arvelige sykdommer forårsakes av spesifikke genfeil. Eksempler er Huntingtons sykdom, en alvorlig nevrologisk lidelse hvor gradvis svinn av hjerneceller medfører både motoriske og psykologiske problemer, og cystisk fibrose, en sykdom som svekker organfunksjon i blant annet lunger og mage/tarm-kanalen. Genomundersøkelser har vist seg å gi raskere og mer presis diagnostikk av flere slike tilstander, spesielt hos pasienter som tradisjonelt har vært vanskelig å diagnostisere.

Infeksjonssykdommer forårsakes av mikroorganismer som bakterier, virus, sopp eller parasitter, og rammer hvert år et stort antall mennesker. Økt bruk av DNA-sekvensering kan tilrettelegge for rask identifisering av mikroorganismer og dermed hurtigere og mer presis diagnostisering og behandling. Det vil også være nyttig for finne resistensgener hos bakterier, noe som kan minimere unødvendig bruk av antibiotika og dermed bremse spredningen av antibiotikaresistens.

S

Samfunn
Hovedsaken

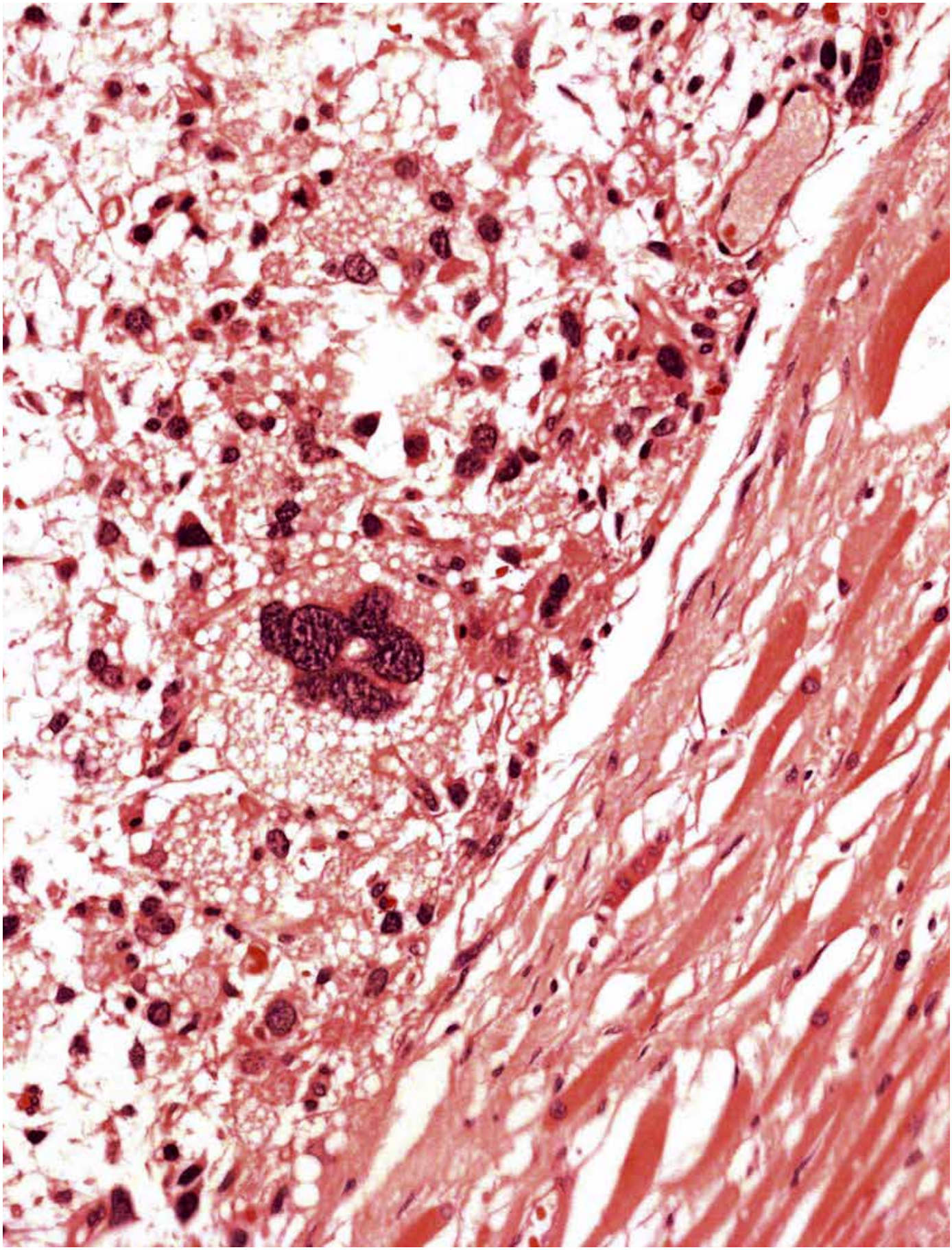
Medisin *Fremtiden*

JAKTEN PÅ EN KREFTKUR

Forskere kartlegger genene til kreftsvulster i håp om å finne en eksisterende behandling som hjelper.

TEKST ***Per Magnus Riseng*** FOTO ***Tom A. Kolstad***

→
Tumorens territorium. Prøven under mikroskopet til Bodil Bjerkehagen viste et landskap delt mellom idyllisk muskelvev på den siden og kreftens kaos på den andre.



S Samfunn
Medisin

Radiumhospitalet, en formiddag i oktober i fjor: På et møterom sitter professor Ola Myklebost og fire kolleger bøyd over notatblokkene sine, midt i en diskusjon om etiketter, flowcharts, det interne forskernettet og andre grå detaljer som legger grunnlaget når man skal stable på bena et unikt kreftforskningsprosjekt. I går kom professoren tilbake fra høstens elgjakt. Han har skiftet ut jegeruniformen og hengt en hvit forskerfrakk på den hengslete kroppen, klar for en helt annen jakt. Som barn likte han å plukke fra hverandre lekene sine og sette dem sammen igjen, se hvordan ting virker – den samme nysgjerrigheten som har drevet ham gjennom 25 år med forskning på Radiumhospitalet.

EN LITEN PROSENT. De jakter på en «kur mot kreft». De kjemper «kampen mot kreften», i håp om å «løse kreftgåten». Slik lyder historiene om kreftforskerne, fortalt igjen og igjen. Men hvordan ser det ut, dette håpet, denne jakten og kampen?

Dette er historien om en klump i et lår, og dens reise fra en nordnorsk gård til operasjonsbordet og et enestående kreftforskningsprosjekt.

Nyere forskning har gitt oss en eksplosjon av kunnskap om gener, med utallige nye muligheter. Kreftforskere har fått et nytt våpen. Det er ennå tidlig, men et mål som peker seg ut, er mer persontilpasset kreftbehandling. I dag baserer behandlingene seg på hva som tidligere har vært mest effektivt mot samme kreftform. Samtidig regner man med at to av tre medikamentbehandlinger som gis, er uten effekt på kreftsvulsten. Svulster er snøkrystallene fra helvete; ingen er helt like. Ved å kartlegge gener og

01

02

01
Kulenes stoppsted. Runes kul ble skåret opp, fordelt og lagret på Makrolaben. Her tas årlig flere tusen mulige kreftsvulster imot av lege Betina Katz (t.v.), patologiassistent Åsmund Nybøen, patolog Bodil Bjerkehagen og deres kolleger.

02
Fornøyd. En nåværende og tre fremtidige fysioterapeuter hjelper Rune Otto Solhaug med opptreningen på Radiumhospitalet etter at svulsten og en del av lårmuskulaturen er operert vekk.

genfeil i en svulst kan man bedre forutse hvilke behandlinger som vil virke og ikke. Dette kan gi færre unødige behandlinger, mindre unødig lidelse for pasienten, færre unødige utgifter for samfunnet. I år var andre året på rad der Kreftforeningens innsamlingsaksjon, Krafttak mot kreft, gikk til forskning på personlig tilpasset kreftbehandling.

I Norge leder Ola Myklebost forskningen på området, gjennom det såkalte kreftgenomikkprosjektet. Det var hans idé å starte et prosjekt rettet mot sarkomer, som for ham er en ideell kreftform for genforskning.

Av de vel 30.000 nye krefttilfellene i Norge hvert år utgjør sarkomer knapt 1 prosent – langt bak kreft i bryst, prostata, lunger og tarmer. Den sjeldne formen oppstår i ben og bløtvev og er lite forsket på. Barn og unge rammes oftest. Behandlingstilbudet er ikke all verden. Men Myklebost har fått en idé. Hva om de kartlegger genene til svulstene hos pasientene med sarkomer? Er det likheter med andre kreftformer? Håpet er å finne andre, eksisterende behandlinger som kan brukes mot sarkomer. Sjeldne kreftformer som dette utgjør en av de største pasientgruppene. Neglisjerte og vanskelige å forske på gir disse langt flere tapte leveår enn andre kreftformer.

Forskningsprosjektet har et ambisiøst mål: Å kartlegge genene i svulstene til norske sarkom-pasienter. Alle sammen, over flere år. Samtlige norske universitetssykehus bidrar. Men Myklebost og kollegene som sitter i møterommet denne oktoberdagen, vet at én faktor er viktigere enn alt annet: De må finne alle pasientene, og de må få dem med seg på dette. Uten dem har de ingenting.

DEN GAMLE SKADEN. Samtidig, 850 kilometer lenger nord, går Rune Otto Solhaug med en kul i låret. Om noen uker skal den ligge i en hvit plastbøtte.

Men akkurat nå er ikke 62-åringen spesielt bekymret. Han husker godt dagen da benet først hovnet opp, 21. juli 2011. En mulig blodpropp, sa legen hjemme i Grane kommune i Nordland. Hun sendte ham til sykehuset i Mosjøen. En gammel skade, sa de, og sendte ham hjem.

Der fortsatte Solhaug som før. Om morgenene kjørte han til jobben sin i kommunen med rensing av drikkevann. Han fortsatte arbeidet hjemme på barndomsgården, der han bor med kona, barnehagestyreren Anne-Grethe, og noen titalls sauer. Turer i fjellet, laging av tollekniver, pusling med gamle biler – alt var som før.

Påsken 2014 oppdaget han kulen. *Jaha*, tenkte han, *den gamle skaden*. Ikke gjorde det vondt heller. Så han fortsatte.

Sommeren kom.

Høsten kom.

Det er blitt november da kulen begynner å vokse. Så kommer smertene. Nærmest over natten får Solhaug problemer med å gå. Men han ringer ikke legen, slik han heller ikke gjorde den gangen han trodde han hadde omgangssyke og det viste seg å være et hjerteinfarkt. Da som nå er det kona som nærmest må kommandere ham til legen.

Igjen sender legen ham til Mosjøen. På sykehuset kjøres han inn i en MR-maskin. Legene ser på bildene og virker veldig sikre da de kommer tilbake: Kreft.

Kreft?! Men han er jo frisk? Et hjerteinfarkt er tøft, men også ukomplisert, synes Rune Solhaug: Enten så slår hjertet, eller så slår det ikke. Dette er verre. Alt blir svart. Han ringer Anne-Grethe, men husker ikke senere hva han sier. På sykehuset ber de ham pakke kofferten. Vær klar, sier de, du skal til Radiumhospitalet.

GRAPEFRUKTEN. Da han og kona kommer til Radiumhospitalet, tas det mange prøver. En nålebiopsi i låret hans – der en nål stikkes inn og henter ut en celleprøve fra klumpen – bekrefter at det antagelig er snakk om kreft, muligens et bløtvevssarkom. Og den er aggressiv; på en uke vokser svulsten med en centimeter i hver retning, til den er på størrelse med en grapefrukt. En snarlig operasjon planlegges. Han får besøk av sykepleier Stine Næss, som har med seg samtykkeskjemaet fra forskningsgruppen: Kan Solhaug tenke seg å la dem bruke deler ▸

Samfunn
Medisin

01

av svulsten hans i et forskningsprosjekt for sarkomer? Han bidrar mer enn gjerne; synes det er kjempebra hvis hans sykdom kan bidra til å hjelpe andre.

Sauebonden får også besøk av kirurg Ole-Jacob Norum. Kirurgen pleier å fortelle pasientene sine at sarkomer antagelig er ren uflaks, en krefttype som vanligvis dukker opp uten kjent årsak. Nå tegner og forklarer han, forteller hvordan Rune Solhaug kan vente seg at benet vil fungere i ettertid. En del av lårmuskelen må fjernes, og det kan ta lang tid før han kan gå normalt igjen. Men Norum er forsiktig med å fortelle pasienten hva han ikke kan gjøre. Når sårene har grodd, vet han, er det utrolig hva folk får til.

Den 21. november trilles Solhaug inn i operasjonssalen på Radiumhospitalet. Narkosen siver inn i kroppen. Igjen blir alt svart.

1 GRAM HELBREDELSE. Med Solhaug dypt inne i et smertefritt drømmeland starter klumpen i låret sin lange reise.

Ole-Jacob Norums skalpell bryter huden til sauebonden med et presist snitt. Operasjonen er en øvelse i anatomi. Under overflaten kan ikke kirurgen se selve svulsten; den ligger gjemt i muskelen, og Norum navigerer seg frem med god hjelp fra ferske MR-bilder. Hvis han skjærer i svulsten, risikerer han å spre kreftceller videre i pasientens kropp, så han må skjære rundt, med minst en centimeters sikkerhetssone av friskt vev.

Operasjonen tar tre timer. Kort tid etter at den er skåret ut, blir svulsten lagt i en hvit bøtte med lokk og fraktet til en brutal, helt essensiell del i sykehusets nedslitte H-bygg.

Bygget ble reist på begynnelsen av 60-tallet, tre tiår etter Radiumhospitalets åpning i 1932, da man ennå visste lite om kreft. Naboene på Montebello protesterte mot det planlagte bygget, redde for at det skulle skade områdets boligpriser, og den norske overlegen og kreftpionéren Severin Andreas Heyerdahl måtte rykke ut og forklare at all erfaring tilsa at «det ikke er direkte smittsomt fra individ til individ». Det siste enslige grammet med kreftkurerende radium ble omhyggelig fraktet fra Brussel i en safe med 13,5 centimeter tykke blyvegger, og sykehuset – med plass til 71 pasienter, som hver betalte 6 kroner døgnet pluss utlegg til radium og røntgenbehandling – kunne åpne. Kong Haakon holdt åpningstalen. «Jeg ønsker å gratulere den norske legestand», sa han, «med at målet, et førsteklasses hospital med alle moderne hjelpemidler, er nådd.»

DETEKTIV BJERKEHAGEN. 83 år senere er det mye ved Radiumhospitalets bygningsmasse som hverken er førsteklasses eller topp moderne. I flere år har ledelsen bedt om midler til opprustning. Da Solhaugs svulst når frem til H-bygget, blir den plassert på en benk i et rom med grønt linoleumsgulv og et treskilt på veggen som advarer: «Ingen røking/spising i laboratoriet». Også på den oransje veggen henger en liste over dagens operasjoner, med navn og fødselsdatoer. De fleste pasientene er født på 30-, 40-, 50- og

01
Detektiven. Bodil Bjerkehagen er en av patologene som gir diagnosen til de sjeldne pasientene med kreft i ben og bløtvev.

02
Snitter og støper. Alle kreftprøver kuttes til og støpes i voks før de lagres. Her av Solveig Kjærne.

02

03

60-tallet, noen på 70-tallet. Noen få er født på 2000-tallet.

Dette er Makrolaboratoriet. 15.000 vevsprøver kommer hit hvert år, fra ertestore hudprøver til amputerte ben. Mange inneholder kuler oppdaget av nordmenn – på sydentur, i dusjen, en fest, eller kanskje på trikken til jobb. Hvor alvorlig er det? Er svulsten aggressiv? Rakk den å spre seg? Hver prøve skjuler et svar, og det er patologenes jobb å finne det.

Solhaugs svulst får et ID-nummer. Den bæres inn i et nytt rom, legges på en benk omgitt av kniver, skalpeller, pinsetter, og tarmsakser. Den skjæres opp. Biter av svulsten hentes av forsker Eva Stratford, som legger den på tørris og tar den med til Ola Myklebost og sarkom-prosjektet. Resten senkes i formalin, der vevet hardner og blir lettere å skjære i. Etter noen dager i formalin hentes svulsten frem igjen. Den legges på et av arbeidsbordene hvor leger og patologassistenter skjærer i bryster og livmorer og andre kroppsdeler som skal forberedes for analyse hos patologene. Nye biter skjæres, støpes i voks, snittes, farges og legges på glass – en dødelig sykdom, destillert til rosa flekker på millimetertynne glassplater.

Patolog Bodil Bjerkehagen fikk øynene opp for yrket sitt mens hun studerte medisin. Hun synes jobben er spennende, litt som detektivarbeid. En pasient kommer inn med et problem, et mysterium, og sammen med kollegene skal hun prøve å finne diagnosen. Fem dager etter Solhaugs operasjon får hun et snitt av svulsten til analyse.

03
Viktige pasienter. En kort operasjon har gjort at Runes sykdom vokser videre på mus – uvurderlige pasienter dersom forskerne ønsker å prøve ut behandlinger.

Hun legger den under mikroskopet. Justerer fokus, dytter på platen, studerer landskapet som åpenbarer seg. Hun ser lange, friske muskelfibre fra Runes lår, ispedd sunne cellekjerner. Så endres terrenget. En annen, velkjent type celler dukker opp, unormalt mange, altfor store. Denne gangen er mysteriet enkelt å løse for den erfarne patologen.

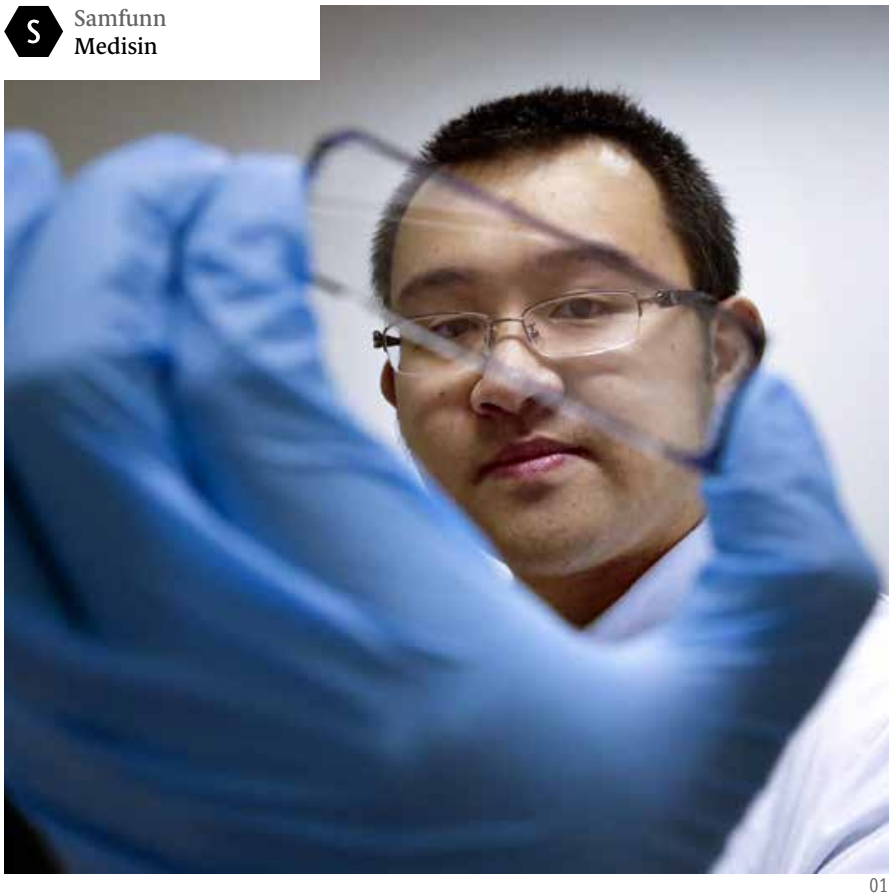
3. desember gir Bjerkehagen sin diagnose, en endelig bekreftelse på at kulen i Runes lår var en aggressiv form for bløtvevssarkom.

DE UVURDERLIGE PASIENTENE. Kreften lever videre.

Radiumhospitalet har ikke bare noen av landets mer nedslitte sykehusbygninger. Et steinkast og et halvt århundre unna H-bygget ligger Forskningsbygget, et 7000 kvadratmeter stort forskerparadis i stål og glass, ferdigstilt i 2009 for 1,2 milliarder kroner. Det er her, i Dyreavdelingen, at Runes sarkom har fått et nytt liv.

I et av mange små plastbur med rør og redepapir kravler tre hvite mus med gule plast-piercinger i øret og ørsmå hjerter som vibrerer mer enn de slår, mer enn 600 slag i minuttet. Samme dag som Rune Solhaug ble operert, ble deler av svulsten hans fraktet hit. De tre spesialbestilte musene, avlet frem til å mangle immunforsvar, ble bedøvet og barbert. Femten minutter, et snitt og et sting senere har musene fått svulsten transplantert under huden. Slik kan forskerne overvåke om kreftcellene utvikler ▸

Samfunn
Medisin



01

02

03

▸ seg. Noe de gjør. I midten av desember har svulsten fått feste og vokser under huden på musene.

Det betyr at forskerne kan prøve ut ulike behandlinger på dem, basert på kartleggingen av genene i Runes svulst. Dit er det ennå et stykke igjen.

MASKINENE TAR OVER. Den 12. januar, noen etasjer over musene og rottene, plukker molekylærbiolog Heidi Korsmo frem et lite rør med en bit av svulsten fra fryseren. Hun tilsetter en lyseringsbuffer, en væske som gjør at cellene slipper ut arvestoffet DNA. Så legger hun en liten stålkule i røret, og plasserer det i en maskin som rister prøven til vevet går i oppløsning. Prøven plasserer hun deretter sammen med andre i en robot, før hun trykker «DNA» på berøringspanelet. Roboten durer som en printer. En halvtime senere har den skilt ut DNA fra tumorvevet.

Noen dager etter tar Jinchang Sun over stafettpinnen. Den kinesiske forskeren oppdaget Norge 20 år gammel, da han besøkte faren som jobbet ved den kinesiske ambassaden. Han ble hektet på naturen og tok en mastergrad i molekylær biovitenskap ved Universitetet i Oslo. Nå pendler 31-åringen daglig fra Asker til Radiumhospitalet. I et lite, vindusløst rom drypper Jinchang den flytende prøven på glassplater med ørsmå kanaler. I en uke har han omstendelig bearbeidet DNA-et og laget et molekylært bibliotek som kan brukes til å bestemme oppbygningen av alle genene. Han ser på glasset, spruter rensevæske, holder det opp og myser som en smykkeselger studerer en uvurderlig diamantring.

01
Små forhold. Jinchang Sun vokste opp i kinesiske Wuhan, med 10 millioner innbyggere. Nå pendler han fra Asker til Radiumhospitalet, der han kartlegger DNA i norske kreftsvulster.

02
Analysen. Bioinformatikere studerer bilder som dette – store svulster redusert til tall og tegn på en skjerm.

03
Tiår med kreft. På Radiumhospitalet har man lagret de fleste av sykehusets kreftprøver, fra helt tilbake til starten på 30-tallet.

– Fortsatt ikke helt ren, mumler han, og spruter litt til. Han plasserer prøven i en maskin som sekvenserer DNA. Maskinen, som er en av seks i sitt slag i Norge, kostet en million dollar. For Ola Myklebost og forskerkollegene er den galopperende teknologiske utviklingen en kostbar velsignelse. De kjøpte maskinen for to og et halvt år siden, og allerede nå er den i ferd med å bli utdatert.

Selve sekvenseringen av DNA-et tar to uker.

Når den er ferdig, i slutten av januar, har sekvenseringsmaskinen sendt enorme mengder data, flere terabyte, til en diger datamaskin i Forskningsbygget – siste etappe på svulstens reise mot kartlegging. Dataene overvåkes av bioinformatiker Susanne Lorenz, en lystig tysker med ett ben i dataanalysens og ett i genenes verden. Alle sekvenseringsresultatene i sarkom-prosjektet går gjennom henne. Stirrende på en av sine tre dataskjermer gransker hun kvaliteten på resultatene, og leter etter mutasjoner som peker seg ut. Her har hun sett svulster fra lungekreft komme inn med mutasjoner man vanligvis ser i tarmkreft. Hun er ikke i tvil om at genbasert kreftbehandling er fremtiden.

Lorenz gjennomgår resultatene fra Solhaugs svulst og legger dem frem for Myklebost. Etter to og en halv måned på reisefot er sarkom-DNA-et kommet i mål.

EN KONKLUSJON? Radiumhospitalet, en formiddag tid- ▸

KREFT I NORGE
[Tall]

Nye tall fra Kreftregisteret viser at det i 2013 ble oppdaget kreft hos **30.401** nordmenn.
Sarkomer utgjorde rundt 1 prosent av disse.

Vanligste kreftformer for menn:
1. Prostatakreft (29,3 prosent)
2. Lungekreft (9,4 prosent)
3. Tykktarmskreft (8,0 prosent)

Vanligste kreftformer for kvinner:
1. Brystkreft (23,1 prosent)
2. Tykktarmskreft (10,5 prosent)
3. Lungekreft (9,3 prosent)

Antallet krefttilfeller er doblet i løpet av de siste 30 årene.
10.699 personer døde av kreft i 2013.
Sannsynligheten for å utvikle kreft før fylte 75 år var 36 prosent for menn og 29 prosent for kvinner.
Kreftregisteret venter en økning av krefttilfeller på 40 prosent frem mot 2030.
Økningen skyldes først og fremst en større og eldre befolkning.
KILDE: KREFTREGISTERET

←
Dataglade. Mange terabyte med data om genene til kreftsvulster sendes innom denne datamaskinen, der de hentes frem og analyseres av bioinformatiker Susanne Lorenz (t.v.), her med bioinformatikk-professor Eivind Hovig.

S Samfunn
Medisin

lig i mars: To menn møtes for å snakke om sarkomprosjektet og gentilpasset kreftbehandling. Det er bare noen dager siden Ola Myklebost og kreftlege Kjetil Boye møttes forrige gang, for å se på genmutasjonene i svulsten til Rune Otto Solhaug. Myklebost repeterer noe av det de har funnet: Et gen som styrer differensiering av fettceller. To gener som spiller en sentral rolle i bremsingen av kreftsvulster var inaktivert, slik det nesten alltid er i svulster. Noen gener hadde en skade han vil undersøke videre gjennom forsøksmusene. Et annet gen, som gir resistens mot en bestemt type kjemoterapi, var kraftig oppkopiert.

– Dette kan jo bidra til at denne typen svulster er lite følsomme for kjemoterapi, sier Myklebost.

Men alt i alt: Ingen funn som umiddelbart kan være til nytte for fremtidige pasienter.

Så ligger heller ikke sarkomprosjektets store styrke i hvert enkelt resultat. Ingen av pasientene i prosjektet kan vente å ha noen egennytte av forskningen. Om noen år håper Myklebost å ha samlet resultater fra flere hundre sarkom-pasienter over hele landet. Da begynner de kanskje å se et mønster, gener og mutasjoner som går igjen. Håpet er å finne en eksisterende behandling som virker godt på sarkomer.

Som forsker og kreftlege – en optimist og en realist – ser ikke Ola Myklebost og Kjetil Boye alltid likt på persontilpasset kreftbehandling. De er enige om at gen-kartlegging kan lære dem om kreftforløp og si noe om hvilke behandlinger som vil virke og ikke. Men Boye understreker at «et ekstremt viktig skille er mellom de pasientene som har en etablert standardbehandling og de som ikke har noen standardbehandling igjen». Først når de tradisjonelle mulighetene er utprøvd, vil de vende blikket mot nye og eksperimentelle behandlinger.

– Så må vi huske at gener og DNA viser bare én side av greia, sier han. Forskeren og legen synker ned i en diskusjon om RNA, proteiner og alle de andre viktige faktorene de ikke har kontroll på. Bedre enn de fleste vet de at kampen mot kreften ikke handler om én gåte som skal løses, én kur som skal oppfinnes. Kreft er kaos, tusener på tusener av gåter og uoppdagede behandlinger.

Joda, persontilpasset kreftbehandling vil bli langt mer vanlig i fremtiden.

– Men det kommer ikke til å gi svar på alle spørsmålene, sier Myklebost.

På den lyse siden: Hittil har 90 sarkom-pasienter sagt ja til å delta i prosjektet. Bare én har sagt nei. Både legen og forskeren er fulle av beundring over norske kreftpasienters vilje til å bidra i forskning som kan hjelpe andre som dem.

– Det er imponerende hva pasienter er villige til å gjennomgå selv om de eksplisitt blir fortalt at de ikke kommer til å ha noen nytte av det, men fordi de skal hjelpe dem som kommer etter, sier Boye.

– Det kan ikke alltid være lett å tenke sånn, men det er det mange som gjør.

Deler av sarkom-teamet. *I sentrum:* Ola Myklebost (leder). *Bak Myklebost, f.v.:* Eivind Hovig (bioinformatiker), Åsmund Nybøen (patologiass.), Kjetil Boye (onkolog, forsker), Jan-Inge Krog (patologiass.), Heidi Beate Bentzen (jurist), Bodil Bjerkehagen (patolog), Jan Helge Solbakk (prof. i medisinsk etikk), Anita Lakshmi Iyer (stipendiat i helseøkonomi). *Foran Myklebost, f.v.:* Leonardo Meza-Zepeda (leder, genomteknologi), Synnøve Granlien (forskningssykepleier), Stine Næss (forskningssykepleier), Isabelle Budin Ljøsne (stipendiat i etikk), Benedikte Victoria Lindskog (forsker i etikk), Mona Mari Lindeberg (avdelingsingeniør), Heidi Anine Korsmo (molekylærbiolog), Else Munthe (molekylærbiolog), Olga Zaikova (ortoped), Heidi Maria Namløs (molekylærbiolog), Eva Stratford (molekylærbiolog), Susanne Lorenz (bioinformatiker).

KILDER: *GAVEN FRA DET NORSKE FOLK: LITT OM DET NORSKE RADIUMHOSPITALS HISTORIE VED INNVIELSEN AV NYANLEGGET 27. JANUAR 1958*, SAMTALER MED RUNE OTTO SOLHAUG, OLA MYKLEBOST, OLE-JACOB NORUM, BODIL BJERKEHAGEN, EVA STRATFORD, HEIDI KORSMO, JINCHANG SUN, LEONARDO MEZA-ZEPEDA, SUSANNE LORENZ

UT PÅ TUR. 850 kilometer lenger nord er Rune Otto Solhaug tilbake på gården i Grane, etter fem uker med strålebehandling.

– Jeg håper jo at det går bra, at det har tatt knekken på alt, sier han.

Han går med skinne og en stiv fot. Nylig var han ute i sauefjøset for første gang på en stund.

– Jeg håper jo at jeg skal komme så langt til påske at jeg kan prøve skiene. Om det blir bare hundre meter eller fem hundre meter, så ser jeg frem til å komme meg ut.

Noen dager etterpå sender han en e-post: «Sender et bilde av meg fra i går da jeg gikk 3 km på ski. Målet mitt var å gå på ski igjen til påske, så jeg klarte det tre uker før planen!»

a-magasinet@aftenposten.no

UKE 12

Bjarne og David [Kjæresten i linsen] Til artikkelen om Bjarne Melgaard ba kunstneren om at kjæresten, fotografen David Oramas, fikk ta bildene. Det resulterte i en fotoshoot blant kunstverker og besøkende på Munchmuseet. Se video av seansen på **ap.no**

Leder

LESERREAKSJONER

140 TEGN PÅ TWITTER

[@amagasinet]

@amagasinet slår fast at @kristinclemet har makt og innflytelse - uten å sitte i regjering ... eller være fagforenings-topp.. ikke dårlig!
RuneAaH
[@RuneAaH]

Vi skaper arenaer der folk fra 4 borg partier bygger ned fordommer og bygger opp vennskap @kristinclemet om @Civita i #amagasinet Smart!
Svein T Marthinsen
[stmarthinsen]

Tøft! Og en skikkelig bra reportasje fra @Amagasinet: Narkomane på tre måneders rusbehandling i ødemarken
Kristin Oudmayer
[@vrangest]

– Terapien blir bedre når elev og behandler deler opplevelser sammen. Tyrili om #rusomsorg i @Amagasinet i dag.
Tyrilistiftelsen
[@tyrili]

Møt Tore Øvensen, Norges fremste DAB-ekspert. 86-åringen innførte FM i Norge. Nå er det DAB som gjelder.
Øyvind Vasaasen
[@oyvas]

FOTO: TOM A. KOLSTAD

Forskning under lupen. Patolog Bodil Bjerkehagen viser kreftceller på mikroskopisk nivå til journalist Per Magnus Riseng.

LEDER

Løsningen vi alle vil ha

[Lillian Vambheim er redaktør for A-magasinet]

Hvordan kan en manns kreft bli til et håp for oss andre? Radiumhospitalet har mange kreftforskningsprosjekter gående. Målet er å finne en kur som virker bedre enn dem vi allerede kjenner til. Hvordan jobber de, og hva trenger de for å lykkes?

A-magasinet har fått følge en liten gruppe forskere som jobber med et unikt prosjekt med et ambisiøst mål: De skal kartlegge genene i svulstene til norske sarkom-pasienter, som har en sjelden kreftform som oppstår i ben og bløtvev. Det er til nå forsket lite på denne kreftformen, og behandlingstilbudet er begrenset.

Men så fikk professor Ola Myklebost en idé: Sammen med teamet sitt vil han kartlegge genene for sarkom-svulster for å se etter likheter med andre kreftformer. Kan det allerede finnes behandlingsformer der ute som kan hjelpe sarkom-pasientene og andre pasienter med sjeldne, neglisjerte kreftformer?

For å lykkes må forskerne ha samtykke fra kreftpasienter som har fått diagnosen. Hvordan går de frem?

Journalist Per Magnus Riseng og fotograf Tom A. Kolstad har fulgt det lille teamet i flere måneder. De har fått et innblikk i hvordan forskerne jobber, og vi har fått følge en kreftsvulst fra den ble fjernet fra låret til bonden Rune Otto Solhaug til den ble ført videre inn i forskningen. Han, som ikke følte seg syk engang, fikk beskjeden vi alle frykter: Kreft. Han var ikke i tvil – ta svulsten og la den vandre til et prosjekt som en dag kanskje kan gi svaret vi håper på: At det finnes en effektiv behandling som hjeper.

lillian@aftenposten.no
Twitter: @lillianv

HISTORIEN BAK

Provokatøren

Tonje Egedius er journalist i A-magasinet

Jeg har overhodet ikke peiling på kunst. Men jeg har to barn. Og da jeg så utstillingen *Melgaard + Munch* på Munchmuseet, likte jeg ikke det jeg så. At museet er forvandlet til et homoerotisk undergrunnsunivers, kan jeg leve med. At Munch nærmest er blitt en rekvisitt i en verden av sex, drugs og rock'n roll, morer meg en smule. Men å la armen til en ettårig jente bli sugd av en voksen mann? Å legge tøydukker på sengen med rumpa i været og buksen på knærne, som om noen akkurat hadde voldtatt dem? Det gjorde noe med meg. Burde vi gi spalteplass til en som lager kunst av slikt? Før jeg møtte Bjarne Melgaard, var jeg i tvil. Etter å ha møtt ham, er svaret mitt ja. Hva er ditt?

Side 26 ▸

Onsdag 12. august 2015 Aftenposten

MENINGER
KRONIKK OG DEBATT

Helse. Persontilpasset kreftbehandling er det nye mantra innen onkologien. Men er det norske helsevesen organisert til å møte utfordringen?

Bør hver kreftpasient bli et eget forskningsprosjekt?

Kronikk

Ola Myklebost, profesor, Oslo universitetssykehus, leder, Nasjonalt Kreftgenomikkonsortium
Per Eystein Lønning, professor, onkolog, Haukeland universitetssykehus
Bjørn Tore Gjertsen, professor, onkolog, Haukeland universitetssykehus
Ragnhild A. Lothe, professor, forskningssjef, Oslo universitetssykehus.

Kreftbehandlingen har i hovedsak vært organisert rundt hvilket organ svulsten kommer fra, bryst, tarm eller lunge, med økende inndeling i undergrupper.

Innen hver av disse gruppene har kreftlegene samarbeidet nasjonalt og utarbeidet retningslinjer som har gitt best mulig behandling etter tradisjonelle prinsipper. Men med stadig mer avansert utstyr og ny kunnskap om hva som har gått galt i svulsten, har kreftforskerne vist at svulster klassifisert som like, ofte har ulike kombinasjoner av biologiske mekanismer. Det utfordrer vår måte å utføre klinisk utprøvende behandling.

Tradisjonelt prøver vi ut en medisin på store randomiserte pasientgrupper og godkjenner behandlingen hvis den bedrer behandlingstilbudet eller livslengde til såpass mange pasienter at det kan forsvare kostnaden ved å behandle hele gruppen. Dette var rasjonelt ved bruk av konvensjonell cellegiftbehandling der man ikke hadde kunnskap som kunne forutsi hvilke pasienter som ville kunne ha nytte av den enkelte behandlingsform.

Bedre metoder

Når vi i dag inndeler en kreftform i ulike grupper, vet vi at hver gruppe igjen er satt sammen av undergrupper som med dagens diagnostikk er usynlige, men der noen av pasientene kan ha nytte av de nye biologisk målrettede behandlingene og andre ikke. De molekylærdiagnostiske metodene blir stadig bedre, og vil etter hvert mer presist kunne identifisere de riktige pasientene for hver behandling og unngå belastningene det medfører å få uvirksom behandling.I dag prøves det i liten grad ut nye behandlinger i Norge, vi baserer oss på konklusjoner fra utlandet. Det å delta i utprøving kan i mange tilfeller bety bedre behandling for pasientene som deltar. Men fremfor alt er det helt nødvendig for å bygge norske fagmiljø som på en kritisk og riktig måte kan vurdere hvilke nye behandlinger som skal innføres i rutinen, og hvorledes man skal velge de rette pasientene for de nye behandlingene som kommer.

Med dagens harde økonomifokus i helseforetakene er det begrensede ressurser til fagutvikling. Forskning og fagutvikling koster; samtidig vil det på sikt også kunne gi besparelser, i det slik kunnskapsbygging vil medføre at man for en del pasientgrupperinger vil avslå bruk av kostbare medisiner med begrenset effekt. Og slike vurderinger må gjøres av fagpersonalet i norsk helsevesen, som må kunne foreta en kritisk vurdering av den informasjon legemiddelindustrien bringer frem.

Utprøvende behandling

Slik vi ser det, må helseforetakene sette av betydelig større midler og personellressurser reservert for utprøvende behandling og bygge opp forskningen i randsonen av dette. Vi må bygge den nødvendige infrastruktur for at slik utprøvende behandling ivaretas i Norge samtidig som vi bevisst søker samarbeid med internasjonale nettverk.

Dersom det i noen tilfeller betyr at utprøvende behandling av høy kvalitet for sjeldne undergrupper av pasienter bør utføres i utlandet, er det en forutsetning at de norske kliniske miljøene med solid kompetanse på feltet vurderer indikasjon for henvisning til behandling i utlandet, slik at pasientene bare sendes til studier av høy kvalitet.

Det er også en forutsetning at kostnadene da faller innenfor de rammer man ellers setter, og det svært viktig at alle resultatene samles inn nasjonalt og bidrar til kunnskapsgrunnlaget for bedre kreftomsorg i fremtiden.

Det ligger en klar fare for utvikling av et todelt helsevesen dersom man i økende grad forsømmer disse tilbudene i det offentlige helsevesen og overlater bruk av nye medikamenter til private aktører. En finansieringsmulighet er også å bruke det foreslåtte fond for kreftmedisin, og det er mange eksempler på gode samarbeidsprosjekter mellom forskere og industrien innen klinisk utprøvning.

På tvers av kreftformer

Norge har av flere grunner gode muligheter for å lykkes med dette. For målrettet behandling gjelder at mange medikamenter virker på undergrupper innen flere kreftformer. Innen norsk kreftbehandling er det etablert nasjonale styringsgrupper som vedtar behandlingsanbefalinger innen hver kreftform. Nettopp disse gruppene, som er nasjonalt sammensatt, vil og kunne danne utgangspunkt for de nettverk vi vil trenge for utprøvende behandling også på tvers av kreftformer, slik det allerede er etablert innen forskning (se kreftgenomikk.no). Den nye, høyoppløselige molekylærdiagnostikken krever omfattende infrastruktur og kompetanse, og kostbart utstyr med kort levetid. Gjennom samarbeid mellom nasjonale forskningsnettverk og de kliniske nasjonale samarbeidsgruppene, ligger alt til rette for en felles satsing innen norsk kreftomsorg og dermed det best mulige tilbud til pasientene.

Samme tilbud uansett bosted

Helsedirektoratet utreder nå hvordan persontilpasset medisin skal få innpass i klinikkene. Innen dette feltet er kreftpasienter den største gruppen, den er økende, og den som pr. i dag har mest å vinne ved persontilpassede behandlingsstrategier. Pasientene vil svært gjerne delta i utprøvinger, selvsagt med håp om å bli frisk, men også ut fra altruisme for å bidra til bedre behandling i fremtiden. Helt avgjørende for å lykkes er tverrfaglig, nasjonal samhandling med fagmiljøene i alle helseregioner, slik at pasientene får samme tilbud uansett bosted.

Forfatterne er tilknyttet kreftsatsing.no og kreftgenomikk.no

Helseforetakene bør sette av betydelig større midler og personellressurser reservert for utprøvende behandling og bygge opp forskningen i randsonen av dette

Effektiv behandling for alle

12/1-2016 Bergens Tidende

Vi er bekymret for at norsk kreftomsorg vil bli delt, der de med midler kjøper ny behandling fra private aktører.

Av PH.D. SIGRID BRATLIE THORESEN (SENIORRÅDGIVER BIOTEKNOLOGIRÅDET), ANNE LISE RYEL (GENERALSEKRETÆR KREFTFORENINGEN), OLA MYKLEBOST (PROFESSOR OSLO UNIVERSITETSSYKEHUS) PER EYSTEIN LØNNING (PROFESSOR HAUKELAND UNIVERSITETSSYKEHUS)

Kreftomsorgen står ovenfor et paradigmeskifte. De tradisjonelle bredtvirkende behandlingsformene som cellegift og stråleterapi erstattes mer og mer av nye, målrettede behandlinger som angriper de biologiske mekanismene som driver hver enkelt kreftsvulst. Det kan gi mer presis, effektiv og skånsom behandling.

Mer enn hver tredje nordmann rammes av kreft i løpet av livet. Det er bred politisk enighet om at persontilpasset kreftmedisin vil få stor betydning for hvordan vi håndterer sykdommen i fremtiden, og at det er på vei inn i helsetjenesten. Derfor utarbeider Helsedirektoratet nå, på oppdrag fra Helse— og omsorgsdepartementet, ennasjonal strategi for implementering av persontilpasset medisin i helsevesenet. Strategien skal ut på høringom kort tid.

Men når vi vet hvor mye som mangler for at disse behandlingene kan tas bredt i bruk, er det foruroligende at det ikke ble bevilget noen ekstra midler i statsbudsjettet for i år. Dersom persontilpasset kreftmedisin skal lykkes, kreves politisk vilje til satsing og nasjonalt samarbeid.

Norsk Kreftgenomikkonsortium (NCGC) og Fagrådet for Nasjonal kreftsatsing representerer nye strategiske samarbeid innen kreftmedisin i Norge. Her bringes de store medisinske sykehus— og forskermiljøene i landet sammen for å utvikle ny kunnskap, og å få metodene ut i klinikk.

Også industrien, Bioteknologirådet, Kreftforeningen og Kreftregisteret er involvert. Ved å kartlegge hvilke genvarianter (skader på arvestoffet) og biologiske mekanismer som gjør at kreftceller oppfører seg annerledes enn normale celler i kroppen, prøver vi å finne de pasientene som vil ha nytte av ulike behandlinger.

Samtidig blir risikoen for bivirkninger og ulemper på grunn av behandling som ikke virker mindre. Vi vil også forsøke å finne nye medisiner som utnytter de spesifikke endringene i kreftcellene. Gjennom kliniske utprøvinger på pasienter ønsker vi å ta kunnskapen videre til klinikken. Målet er å kunne tilby mer effektiv og skånsom kreftbehandling.

I tillegg til at persontilpasset kreftmedisin kan forbedre pasientenes overlevelsesmuligheter og gi bedre livskvalitet, vil det også få stor betydning for helseøkonomien hvis den brukes riktig. Man vil i større grad kunne gi nye dyre medisiner til de pasientene man forventer får nytte av dem, i tillegg til at sykehusoppholdene kan bli færre og kortere. Slik kan vi utnytte ressursene i helsetjenesten bedre og få større helsegevinst ut av de tilgjengelige midlene. Men uten øremerkede midler blir dette bare en drøm.

Veien til målet er fortsatt lang, og ikke uten hindre. Det trengs en omfattende forskningsinnsats for å forstå hvilke genvariasjoner som er sykdomsskapende, og hvilke som er uten betydning, og hvordan disse kan brukes i behandlingen. Ingen kreftsvulster er genetisk like.

Vi vet nå at det også vil være store forskjeller fra kreftcelle til kreftcelle innad i den enkelte svulst. Derfor er kreft en vanskelig sykdom å behandle. Skal vi kunne løse disse problemene, kreves økte ressurser til å analysere data, oppbygging av spesialkompetanse hos helsepersonell samt store mengder teknologisk utstyr og infrastruktur. Betydelige investeringstiltak bør derfor settes i gang snarest.

Dersom persontilpasset medisin skal lykkes, er man nødt til å tenke stort, annerledes og langsiktig.Vi er bekymret for at norsk kreftomsorg i stigende grad vil bli delt, der de med midler vil kjøpe ny behandling fra private aktører uten nødvendig tverrfaglig kompetanse. Dersom visjonen om et godt og likeverdig helsetilbud skal bli en realitet, må regjeringen og helsemyndighetene forplikte seg til en mye større helhetlig satsing enn i dag.

Pasienter forventer å få den til enhver tid beste behandlingen. Men det å forstå biologi og hvordan dette påvirker sykdom og behandlingsutfall, er vanskelig. Det forsterkes også av et til tider unyansert mediebilde, hvor ukritiske overskrifter kan veie tyngre enn balansert formidling. Måten enkelte norske medier i fjor høst presenterte en moderat suksess for ny og svært kostbar immunbehandling ved lungekreft på, førte til urealistiske forventninger hos pasienter i en fortvilet livssituasjon. For å sikre fornuftig og rettferdig bruk av de tilgjengelige ressursene, er det essensielt med en god og ansvarlig samfunnsdialog og kunnskapsbasert debatt. Med en åpen samfunnsdialog håper vi å legge grunnlaget for en vellykket innføring av persontilpasset kreftmedisin i Norge.

Debatt torsdag 21. januar om persontilpasset kreftbehandling og prioritering. Litteraturhuset i Bergen kl. 18–20. Gratis inngang.

DAGENS Medisin Nyheter Debatt DM Arena DMTV

JAKT PÅ BIOMARKØRER: – Den dyreste behandlingen er ikke den som koster mest, men den som ikke virker, sier Per Eystein Lønning, leder av Nasjonal Kreftsatsing. Foto: Espen Snipstad

– Den dyreste behandlingen er den som ikke virker

Onkolog og professor Per Eystein Lønning mener det vil lønne seg for myndighetene å investere mer i forskning på persontilpasset medisin. Publisert: 2016-04-29 13.52 Oppdatert: 2016-04-29 14.03 Målfrid Bordvik

LITTERATURHUSET, OSLO: «På vei mot en klassedelt kreftomsorg» var temaet da Norsk kreftgenomikkonsortium fredag inviterte til debatt på Litteraturhuset.

Bakteppet er at tallet på målrettede kreftmedisiner øker raskt, og fellesnevneren er at dette er svært kostbare legemidler. Bare i fjor var det 7000 legemidler under utvikling, over 1800 av dem gjelder kreft.

Det offentlige helsevesenet må prioritere, og Beslutningsforum har fått oppgaven med å avgjøre hva som er kostnadseffektivt. Når det offentlige sier nei, er det stadig flere med god råd eller privat helseforsikring som kjøper behandling i det private.

Vet lite om markører

På møtet påpekte Per Eystein Lønning, UiB-professor, kreftlege ved Haukeland universitetssjukehus og leder av Nasjonal Kreftsatsing, at det dessverre ofte bare er et fåtall av pasientene som har god effekt av immunterapibehandlingene.

– På melanom, hvor vi før sto uten god behandling, har bruk av immunterapi vært et mirakel. Men dessverre er det få lunge- og nyrekreftpasienter som har god nytte av nivolumab påpeker Lønning, som viser til internasjonale studier.

Selv om noen studier har søkt å kartlegge biomarkører, vet vi så langt lite om hvem som har nytte av behandlingen.

Vil slippe uvirksom behandling

– Hvis vi kan finne frem til hvilke pasienter som har nytte av behandlingen, vil det være fantastisk både for pasientene og samfunnet. Mange pasienter vil slippe å få uvirksom behandling, mens det ressursmessig vil lønne seg for samfunnet når vi bare behandler de som mest sannsynlig har nytte av behandlingen, sier forskeren.

– Den dyreste behandlingen er ikke den som koster mest, men den som ikke virker, påpeker han.

– Det er ingenting galt med Beslutningsforum, men det er noe galt med beslutningsgrunnlaget. Beslutningsforum har en umulig oppgave fordi medisinene de vurderer hjelper få pasienter, og totalkostnadene blir vanskelig å forsvare ut fra andre oppgaver i helsevesenet.

– Løsningen er biomarkører

– Løsningen er å finne prediktive faktorer for å velge ut pasienter som har nytte av behandlingen. Debatten er låst i skyttergraver inntil man får denne informasjonen. Veien videre er ikke å diskutere prisgrensen, men å diskutere hvordan man bedre kan velge ut pasienter til behandling.

Helsedirektoratet har på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet utarbeidet et utkast til nasjonal strategi for persontilpasset medisin, som er på høring i disse dager. Her legges det opp til at utviklingen av persontilpasset medisin skal skje innenfor helseforetakenes gjeldende rammer.

– Det er ikke realistisk å dekke dette med vanlige midler, påpekte Ola Myklebost, professor ved UiB, og leder av Norsk Kreftgenomikkonsortium.

– Satsing vil lønne seg

I likhet med Lønning etterlyser han en sterkere offentlig satsing på persontilpasset medisin.

– Det vil kreve store investeringer og kostnadsdrivende studier, men et slikt løft vil i det lange løp sannsynligvis være kostnadsbesparende. Norge kan ikke løse dette alene, men vi må være med. Vi har fordelene med at vi har et offentlig helsevesen der nesten alle pasientene er villig til å være med i studier, sier Lønning.

– Jeg skulle ønske at politikerne var mer visjonære og gikk inn for en radikal strategi på dette området, slik at vi kan bevege oss inn i fremtiden.

Kaller strategi for «mageplask»

Ole Alexander Opdalshei, assisterende generalsekretær i Kreftforeningen, kaller forslaget til strategi for persontilpasset behandling for et «mageplask».

– Dette er ikke godt nok, og et mageplask når det gjelder persontilpasset kreftbehandling. Skal vi få persontilpasset medisin, må det gjøres investeringer. Et slikt grep vil sørge for bedre behandling og være kostnadsbesparende fordi man kan unngå å gi behandling som ikke virker.

Arbeidspartiets Ingvil Kjerkol sa seg enig i at det er nødvendig med friske midler. Tone Trøen Wilhelmsen fra Høyre sier hun ser frem til «interessante innspill» i høringsrunden.

Avviser overgangsordning

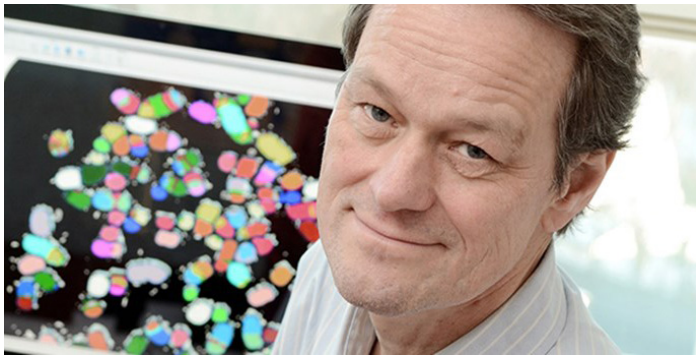
I debatten gjentok Legemiddelindustrien at de ønsker en «overgangsordning» for å kunne behandle pasienter mens man venter på avgjørelsen fra Beslutningsforumet. Tanken er at industrien skal tilbakebetale differansen mellom endelig pris og det myndighetene har betalt i «venteperioden».

– Det er ikke akseptabelt at vi har kommet i en situasjon hvor pasientene blir offer mens myndighetene og industri diskuterer pris. Legene blir frustrerte, og tilliten til det offentlige helsevesenet undergraves, sier seniorrådgiver Monica Larsen i Legemiddelindustrien.

– Dette er kanskje ikke en perfekt løsning, men det er prekært med en dialog for å finne en løsning på dette problemet, som ikke kommer til å bli mindre etter hvert som flere medikamenter kommer på markedet, sier Larsen.

Beslutningsforum har tidligere avvist forslaget, og Høyres Tone Trøen Wilhelmsen problematiserte også en slik avtale.

– Beslutningsforum fungerer, men vi ønsker raskere behandlingstid, og det er i ferd med å bedre seg. En kjempestor utfordring med en slik mellomfinansiering er hvis man betaler for noe man senere ikke godkjenner. Hva gjør man da med de pasientene som har startet behandlingen? påpeker Wilhelmsen.



FORNØYD: - Den foreslåtte bevilgningen på 5 millioner kroner gjør at en den allerede etablerte databasen kan bygges ut og vedlikeholdes, sier Ola Myklebost, UiB-professor og leder av Norsk kreftgenomikkonsortium (NCGC). Arkivfoto: Ram Gupta/OUS

STATSBUDSJETTET 2017

- Kan rekke til oppstart av persontilpasset medisin

- Jeg antar det vil følge større midler i påfølgende år, siden dette er helt utilstrekkelig for en så kompleks og teknologitung satsing, sier Ola Myklebost, leder av Norsk kreftgenomikkonsortium. Publisert: 2016-10-10 14.06 Oppdatert: 2016-10-10 14.19 Lisbeth Nilsen

Tidligere i år la Helsedirektoratet frem en nasjonal strategi for persontilpasset medisin. Ny teknologi og økt kunnskap om molekylær biologi åpner for mer treffsikker og skreddersydd forebygging, diagnostikk og behandling med færre bivirkninger og større behandlingseffekt.

I forslaget til neste års statsbudsjett ønsker Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) å sette av 8 millioner kroner til området persontilpasset medisin. Begge tiltakene som nå får midler er også sentrale i strategien og i de regionale helseforetakenes utredning.

Nasjonal database og nettverk

Det foreslås 5 millioner kroner til oppbygging og drift av en nasjonal, anonymisert database over genetiske varianter hos norske pasienter.

Målet er å få en mer korrekt tolkning av prøvesvar ved diagnostikk og behandling samt for å kvalitetssikre. Databasen skal også brukes i forskningssammenheng.

Ifølge HOD krever tiltaket en investering i nytt utstyr, personell samt nye typer databaser og IKT-systemer som kan håndtere meget store datamengder på en sikker måte. Databasen foreslås lagt til Helse Sør-Øst.

De resterende 3 millionene skal gå til etablering av et nasjonalt nettverk med oppbygning av regional, tverrfaglig kompetanse om persontilpasset medisin i alle helseregionene. Nettverket skal blant annet bidra til standardisering av prosedyrer og metoder, utvikling av nasjonale faglige retningslinjer og oppbygging av regionale kompetanse. Nettverket foreslås koordinert fra Helse Sør-Øst.

Krever samarbeid

Professor Ola Myklebost ved Universitetet i Bergen leder Norsk kreftgenomikkonsortium (NCGC), et tverrfaglig nasjonalt forskningssamarbeid på persontilpasset kreftbehandling.

Han er glad for satsingen.

- Midlene er riktignok moderate for neste år, men kan rekke som oppstartsmidler. Jeg antar det vil følge større midler i påfølgende år, siden dette er helt utilstrekkelig for en så kompleks og teknologitung satsing som angår mange deler av medisinen, sier Ola Myklebost til Dagens Medisin.

Han var medlem i en av arbeidsgruppene til den nasjonale strategien.

Myklebost påpeker at dette er et vanskelig felt med kostbare analyser, og mange ulike metoder og avveininger.

- For at dette feltet skal lykkes som en del av helsetjenesten, er det svært viktig at man jobber sammen. Det er avgjørende at erfarne, fortrinnsvis forskningsengasjerte, klinikere er involvert, som vet hvor slike metoder kan komme pasientene til konkret nytte i behandlingen. De fleste anvendelsene er ennå i et utprøvende stadium. Vi bør ikke starte bredt, men med områder der det finnes aktive miljøer som kan konsentrere seg om godt utviklede kliniske problemstillinger.

Sikrer utbygging og vedlikehold

NCGCs har et prosjekt på nettopp en database over normalvariasjon i den norske befolkning. Myklebost forteller at databasen over all normalvariasjon foreløpig omfatter noen hundre kreftpasienter.

- Dataene er anonyme og vi viser bare frekvensen av hver enkelt variant, ikke kombinasjoner, såkalte haplotyper, som ville kunne gjøre prøvene indirekte identifiserbare. Vi har allerede sett at dette har vært til nytte i nyfødtscreeningen, der man kunne se om uvanlige alleler som ikke finnes i internasjonale databaser er særnorske normalvarianter.

NCGC har invitert kolleger med tilsvarende data å legge disse inn i databasen.

- Vi har fått positiv respons fra de medisinsk genetiske avdelingene, som riktignok først vil utrede om de har anledning til å gjøre dette med data fra diagnostikken. Og vi må bli enige om felles metoder. Databasen er foreløpig finansiert av våre forskningsmidler, men de tar slutt neste år, så den foreslåtte bevilgningen på 5 millioner kroner gjøre at databasen kan bygges ut og vedlikeholdes, poengterer Myklebost.

Høye forventninger

Han legger til at kreft åpenbart er den sykdomsgruppen med fleste aktuelle pasienter, både fordi det er cirka 30.000 nye tilfeller i året, og fordi hver av de kreftrammede kan trenge flere analyser av svulstene hvis sykdommen forverres.

- Innen kreft er persontilpasning allerede tatt i bruk, og det er mange eksempler på pasienter med forbløffende respons på persontilpasset behandling. Det er imidlertid en liten andel av pasientene der man ser nytten, og selv om det satses mye internasjonalt på disse metodene, er forventningene foreløpig høyere enn den konkrete nytten.

NCGC har bestemt mutasjonsprofilene til svulstene fra over 900 pasienter og på ni ulike krefttyper, og har også undersøkt betydningen av arvelig variasjon for kreftrisikoen.

- Nå når bevilgningen fra Forskningsrådet tar slutt blir det viktig å videreføre kompetanse, infrastruktur og nasjonal samhandling i regi av helsevesenet, sier Myklebost.

«Viktig del av strategien»

Overlege Åslaug Helland ved Avdeling for kreftbehandling ved OUS Radiumhospitalet satt også i en av strategiens arbeidsgrupper. Hun er fornøyd med satsingen for neste år.

- Dette vil være en ressurs for Norge, både forskningsmessig og for klinisk medisin på sikt. Man skulle jo gjerne sett at flere tiltak ble prioritert inn i statsbudsjettet, men dette er en viktig del av strategien, som er avhengig av spesifikke midler i en oppbyggingsfase, kommenterer Helland.

Hun viser til at nasjonale data av god kvalitet vil være unikt i verden, men krever oppbygging av kompetanse og infrastruktur.

- I Norge har vi allerede et svært velfungerende kreftregister, med gode data for hele befolkningen. En database med genetiske varianter i en norsk befolkning vil kunne bidra til oppbygging og videreutvikling av persontilpasset medisin. Personvernhensyn er spesielt viktig i håndteringen av slike data, og en slik tildeling vil etablere en nødvendig struktur som kan ivareta dette. Kan hende vil Kreftregisteret også kunne bidra.

- Hva mener du om beløpet på 8 millioner?

- Det er en start, men er ikke tilstrekkelig. Det vil være betydelige kostnader involvert i oppbyggingen av en slik database, men dette er en mulighet til å starte, svarer Helland.

KREFTBEHANDLING: Dagens hovedproblem er ikke manglende ressurser, men manglende strategiske føringer på hva som bør gjøres, skriver innsenderne. ARKIVFOTO: BÅRD BØE

Vi står ved et veiskille

HELSEPRIORITERINGER

PER EYSTEIN LØNNING
Professor, Kreftavd. Haukeland Universitetssykehus
RAGNHILD LOTHE
Professor, K.G. Jebsen senter for tarmkreftforskning, Kreftklinikken, Oslo Universitetssykehus
OLA MYKLEBOST
Professor, leder av Norsk kreftgenomikk konsortium, Universitet i Bergen

Den dyreste kreftbehandlingen er ikke den som koster mest, men den som ikke virker.

DET ER BERETTIGET FOKUS på prisen på nye medisiner i kreftbehandlingen. Samtidig klages det på at det satses for lite på forskning i Norge. Fortvilte pasienter søker hjelp i utlandet, private aktører henviser til gentester, der verdien i beste fall er omdiskutert. Norske kreftleger uttrykker bekymring for et todelt helsevesen, og helseministeren svarer med å opprette et eget ekspertpanel for at pasienter med uhelbredelig sykdom skal få en «second opinion».

DET KAN BLI UTFORDRENDE å opprette et ekspertpanel som skal vurdere om det finnes gode alternativer for alvorlig syke pasienter, som har fått beskjed av legen sin om at helbredelse ikke er mulig. Skal det i så fall gjelde kun for kliniske studier der man kan føre kunnskap tilbake til helsevesenet? Hvordan defineres kvalitetskravene? Hva med behandling med uklar kost/nytte som gis av kommersielle aktører uten et godt støtteapparat for pasientene?

Sporene skremmer.

FOR 20 ÅR SIDEN REISTE norske brystkreftpasienter til utlandet og fikk såkalt høydose kjemoterapi, en behandling beheftet med svært så store bivirkninger og kostnader. Vår daværende helseminister godtok å dekke kostnadene til denne behandlingen basert på spinkel dokumentasjon. Til slutt viste det seg at behandlingen ikke ga noen bedret overlevelse for brystkreftpasientene. 15.000 kvinner i USA ble overbehandlet på feil grunnlag, og de som lever, har store bivirkninger.

Kan vi i dag tilby pasientene effektiv målrettet behandling på grunnlag av kreftsvulstenes molekylære egenskaper? Svaret er dessverre nei; vi har rett og slett ikke tilstrekkelig kunnskap om dette. Ennå.

VI HAR GODE EKSEMPLER på at gentestsvar som etterfølges av en målrettet behandling virker godt. Kronisk myelogen leukemi kan i dag holdes i sjakk med medisinen glivec fordi man vet den molekylære årsaken til at denne kreftypen utvikles.

Men en behandling som virker på én kreftform, kan ikke anvendes ukritisk på andre kreftformer. Brystkreftpasienter med såkalt overuttrykk av HER2 genet (15-20 prosent av pasientene) kan helbredes med målrettet behandling rettet mot dette molekylet. Men vi vet i dag ikke om pasienter med andre kreftformer og aktivering av samme molekyl kan oppnå samme effekt.

FØFLEKKREFT MED MUTASJONER i BRAF-genet behandles målrettet. Men mutasjoner i BRAF som fører til effektiv behandling ved føflekkreft, vet vi gir ikke tilsvarende effekt ved tykktarmskreft. I tillegg er det som regel variabel effekt av en medisin mellom pasienter med samme sykdom.

I to franske studier der man så på mulighetene for å gi moderne målrettet behandling til brystkreftpasienter, og der man ikke hadde standardbehandling å tilby, hadde mindre enn fem prosent av pasientene noen dokumentert nytte av behandlingen.

DE NYE, BANEBRYTENDE immunterapiene viser god effekt i visse pasientgrupper, som føflekkreft, mens ved mange andre kreftformer virker de bare for noen få.Men også hos flertallet av pasienter med føflekkreft utvikler sykdommen seg videre, og vi vet ikke årsaken.

Ved tykktarmskreft har man en biomarkør som identifiserer pasienter med spredning, og som forventes å ha nytte av immunterapi. Men markøren finnes kun hos to til fire prosent av alle som har avansert sykdom. Bare mer forskning kan åpne for effektiv behandling for tilsvarende undergrupper innenfor de store kreftsykdommer.

Alle meningsmålinger gjengir et ufullstendig bilde av innbyggernes meninger.

GJENNOM VÅRT ARBEID som ledere av større forskningsgrupper innen feltet, og i ledelsen av Nasjonal kreftsatsning samt Norsk Kreftgenomikk-konsortium de siste fire-fem årene, har vi sett utviklingen mot det vi i dag står oppi komme. På konferanser, i avisinnlegg og i åpne debattmøter har vi prøvd å advare mot konsekvensene ved ikke å ta tak i problemstillingene.

Helsedepartementet har gjennomført flere utredninger. Foreløpig ligger rapportene der. Nå er det tiltak som gjelder.

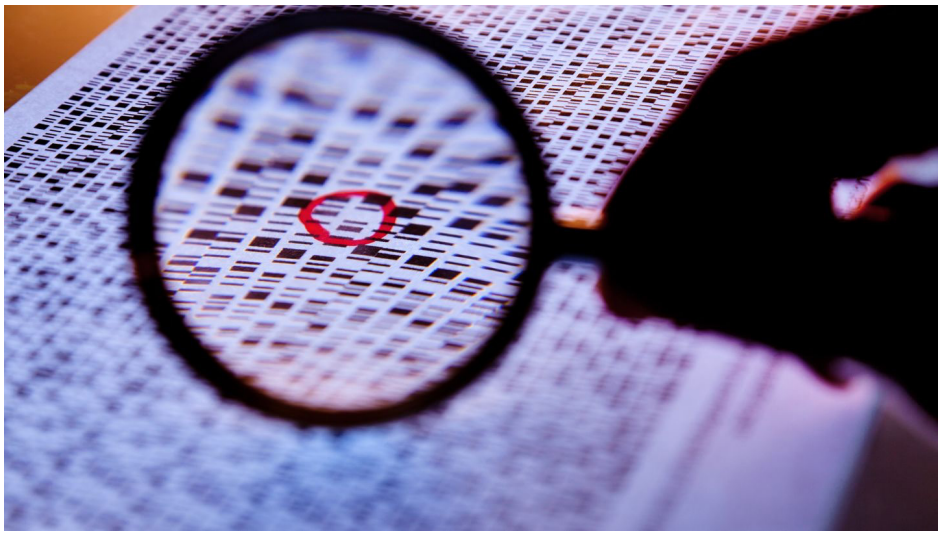
ETTER VÅR OPPFATNING er løsningen å sørge for kliniske studier i Norge, der norske kreftleger i samarbeid med relevante laboratorie- og forskningsmiljøer tar tak i disse problemene. Gjennom å sette opp gode kliniske studier basert på biologisk kunnskap, med klare inntakskriterier, målsetning og presise resultatmålinger, vil man og definere kriterier for hvilke behandlinger som er aktuelle for ulike pasientgrupper - inkludert enkeltpasienter. Dermed er det klart for pasient og behandler i forkant hva som kan tilbys og forventet nytteverdi. Dette vil sikre både tilgang på relevant informasjon og sikre best mulig behandling foralle pasienter.

ET SLIKT TILTAK VIL OGSÅ bidra til løpende faglig oppdatering av norske kreftbehandlingsmiljøer om den konkrete nytten av nyere behandlingsformer. Og ikke minst; gjennom slike studier, der man systematisk kartlegger de molekylærgenetiske forandringene i hver enkelt svulst og sammenholder dette med behandlingseffekter, vil vi få nøkkelkunnskap som i neste omgang kommer nye pasienter til gode. For da vil man vil finne frem til hvilke egenskaper som forårsaker resistens eller følsomhet mot de ulike behandlingsformene. Vi har i Norge velorganiserte nasjonale faggrupper for de ulike kreftformene som kan stå for implementering av nye behandlingsmåter i norsk klinikk.

DET KAN ALLTID DISKUTERES hvor mye man skal bevilge til helse. Det er behov for mer. Men dagens hovedproblem er ikke manglende ressurser, men manglende strategiske føringer på hva som bør gjøres. Hovedproblemet er ikke at medikamentene vi snakker om for hver pasient er kostbare, men behandlingen blir kostbar veid opp mot nytteverdien fordi mange pasienter ikke har effekt av behandlingen som tilbys. Med andre ord: Den dyreste behandlingen er ikke den som koster mest men den som ikke virker.

I dag får helseforetakene overført mange hundre millioner kroner årlig til forskning som fordeles på ulike typer forskningsaktiviteter. Langt fra alt går til pasientrettet virksomhet. Samtidig som vi mener at myndighetene må på banen med ekstrabevilgninger for å få en reell satsing på moderne klinisk utprøvning i Norge, kan man også se på hvordan dagens midler benyttes.

VI ER OVERBEVIST OM at økte investeringer vil være kostnadsbesparende. I tillegg spares pasienter for ineffektiv behandling med til dels betydelige komplikasjoner.



Aftenposten

Ola Myklebost
Professor, Universitetet i Bergen, seniorforsker, Oslo universitetssykehus
DEBATT 22. jan. 2019 20:00

Misforstått personvern ødelegger kreftforskningen

Datatilsynets Bjørn Erik Thon påpeker at persontilpasset medisin er skummelt, og Aftenposten har satt søkelys på hvordan misforstått personvern ved Oslo universitetssykehus (OUS) hindrer både trygg pasientbehandling og medisinsk forskning.

Selv om personvernombudet på OUS er sentral i problemstillingene, er problemet dessverre mer omfattende. Det uklare lovverket åpner for tolkninger som fokuserer mer på mulige problemer enn løsninger.

Kreft hos barn og unge

Jeg forsker på kreft hos barn og unge og bruker genteknologiske metoder for å studere pasientenes og svulstenes arvestoff for å identifisere viktige mekanismer.

Personvernombudet mente denne forskningen var regulert av bioteknologiloven og at slike analyser på barn derfor er forbudt. Helsedirektoratet konkluderte i et firesiders svar med at jeg selv måtte vurdere dette, men heldigvis ble prosjektet ikke stoppet.

Denne misforståelsen om bioteknologilovens virkeområde dukker stadig opp. Den Nasjonale etiske komité for medisin hevder at all genomsekvensering vil omfattes, fordi den kan gi prediktiv (fremtidsbeskrivende) genetisk informasjon.

Mange i de juridisk/etiske miljøene synes dette er greit, det er jo tryggest at også forskningen er lovregulert? Men de bekymrer seg ikke over at lovens strenge bestemmelser i praksis vil gjøre slik forskning også på voksne ugjennomførbar.

Godt beskyttede registrel vårt nasjonale forskningsprosjekt på persontilpasset kreftbehandling har vi analysert alle genene til ca. 1000 pasienter og deres svulster. Alle disse dataene, fra ni krefttyper, er lagret i ni registre godt beskyttet i et sikkert datasystem på Universitetet i Oslo.

Bare et fåtall godkjente personer har tilgang, og dataene er avidentifiserte, man kan bare se hvem de kommer fra gjennom en godt voktet kodeliste. Kunnskapen om arvelig variasjon i den norske befolkning er viktig både for forskning og utredning av arvelig sykdom, og vi har offentliggjort hyppigheten av hver variant i en anonym database (se 1000genomes.no).

Ulovlig register?

Personvernombudet rapporterte forholdet til klinikk- og forskningsledelsen som et antatt brudd på personvernet. Ombudet antok at vi hadde laget et ulovlig ikke-anonymt register og så talt opp variantene.

Oppsto det noen trussel for personvernet om det forbigående fantes et slikt register med de dataene som allerede fantes i det lukkede systemet? Vi hadde heldigvis tatt ut variantene anonymt og så talt dem opp, så dette var uansett i orden.

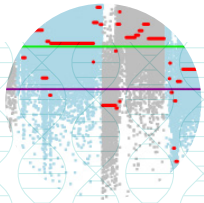
Nå har Helsedirektoratet kommet frem til at dataene ikke er anonyme likevel! Uten nærmere begrunnelse mener de at opplysninger som finnes i mindre enn fem individer i et utvalg ikke er anonyme. Da må vi fjerne ca. 900.000 sjeldne varianter. Men det som finnes fire ganger i 1000 individer, antas å finnes i ca. 20.000 nordmenn. Fjernes disse viktige variantene, blir databasen nesten verdiløs.

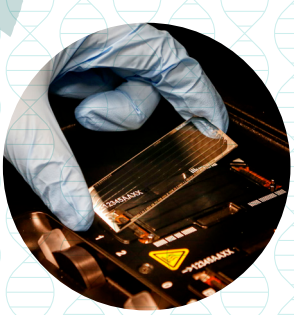
Hvordan og hvorfor skulle noen ha en persons arvelige varianter og bruke disse for å se om vedkommende kan være en av kreftpasientene? Besittelse av slike data for utenforstående er jo etter norsk lov forbudt.

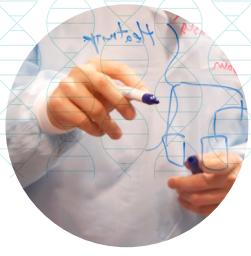
Vi har mange nok faglige utfordringer med persontilpasset medisin.

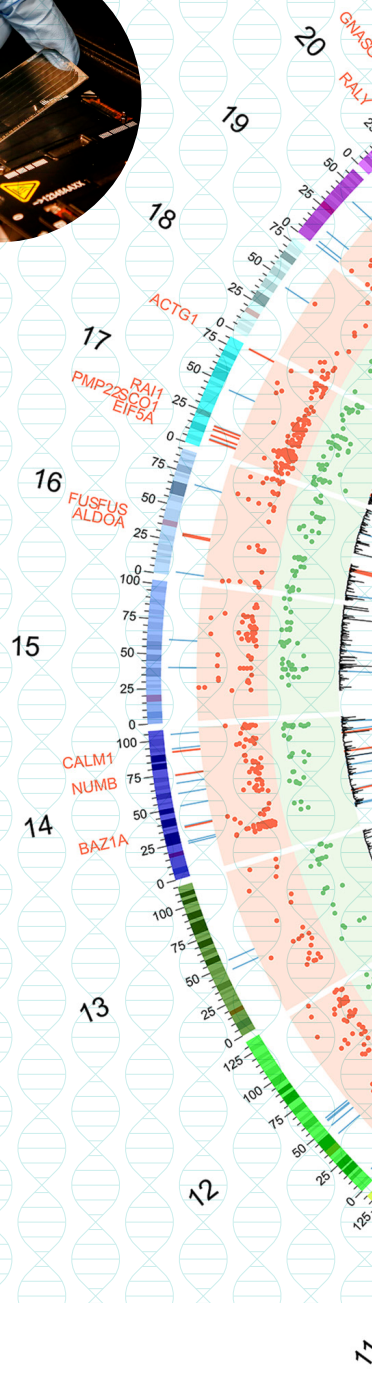
Innleggsforfatteren er leder for Norsk kreftgenomikkonsortium

Norwegian
Cancer
Genomics
Consortium









kreftgenomikk.no