




Årsrapport 2019

Avdeling for medisinsk genetikk

Klinikk for laboratoriemedisin





Klinikk for laboratoriemedisin
Avdeling for medisinsk genetikk

Kontaktinformasjon

Postadresse: Oslo universitetssykehus HF
v/Avdeling for medisinsk genetikk
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo

Telefon: 915 02 770 (sentralbord OUS)

Web: <https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/klinikk-for-laboratoriemedisin/avdeling-for-medisinsk-genetikk>

Ansvarlig for rapporten

Avdelingsleder Dag Undlien

Redaktør

Mette Heiberg Endresen

Foto

Lars Petter Devik

Shutterstock

Bilder som ikke er merket er private

Grafisk utforming

Sandra Dale

Marianne Spalder-Larsen

Trykk

Byråservice AS

Årsrapport 2019

Innhold

Forord	5
Avdeling for medisinsk genetikk.....	6
Avdelingens kjerneoppgaver	6
Organisasjonskart	6
Nøkkeltall 2019.....	7
Resultat og regnskap	7
Aktivitet	7
Antall takstbærende analyser utført ved Avdeling for medisinsk genetikk	7
Medisinsk genetiske konsultasjoner	7
Årsverk.....	7
Spesialfunksjoner	8
Nasjonale funksjoner.....	8
Kjernefasilitet	8
Undervisning.....	9
Utdanning av studenter i medisin og helsefag.....	9
PhD-utdanning:.....	9
Spesialistutdanning	10
Etter og videreutdanning.....	10
Seksjoner ved Avdeling for medisinsk genetikk	12
Seksjon for klinisk genetikk	12
Seksjon for arvelig kreft.....	13
Seksjon for laboratoriediagnostikk	14
Enhet for preanalytisk virksomhet	16
Enhet for HTS-diagnostikk	17
Enhet for hjertegenetikk	17
Enhet for generell genetikk	18
Enhet for kreftgenetikk	19
Enhet for laboratorieletjenester.....	19
Seksjon for kvalitet	21
Seksjon for forskning og utvikling	22
Forskningsgrupper:.....	25
Psychiatric Molecular Genetics	25
Genetics of rare congenital brain diseases.....	26
Onkogenomikk.....	27
Forskning ved Enhet for hjertegenetikk	28

Årsrapport 2019

Genetikk ved autoimmunitet	30
Prosjektgruppe: Kreft og Koagulasjon	31
Genetics and Computational Biology	32
Genotype og fenotype ved sjeldne tilstander	33
Computational Biology Group (GBG).....	35
Digitale løsninger for genomisk medisin	36
Forskningsgruppe for arvelig kreft	37
Publikasjoner	39
Strategidokument.....	49
Strategi og handlingsplan AMG 2019-2020.....	49

Forord

Nok et år har gått i Avdeling for medisinsk genetikk. I 2019, i likhet med foregående år, har avdelingen vært preget av de nye storskalateknologiene som er i ferd med å endre faget vårt for alltid. Det jobbes mye og godt med å ta i bruk ny sekvenseringsteknologi, og pasientene våre nyter godt av dette gjennom en bedre diagnostikk, som i sin tur fører til bedre pasientbehandling og bedre veiledning til pasientene og deres familier. Flere nye diagnostiske tilbud har sett dagens lys. Faget blir i økende grad tverrfaglig hvor leger, genetiske veiledere, molekylærbiologer, bioingeniører og bioinformatikere må samarbeide tett for at pasientene skal få den kvaliteten på tjenestene som de fortjener.



Foto: Niklas Lello

Vi er også avhengig av et godt samarbeid med helsemyndighetene, og vi deltar aktivt i ulike fora som Helsedirektoratets bioreferansegruppe og i ulike arbeidsgrupper under den nasjonale strategien for persontilpasset medisin. Våre råd i disse gruppene blir verdsatt, og vi får anledning til å være med å utforme hvordan pasienttilbudet for pasientene våre skal utvikles i årene som kommer. Vi har også samarbeidet mye med juridisk avdeling ved Oslo universitetssykehus i 2019 om viktige problemstillinger knyttet til datadeling som bare blir viktigere og viktigere for å kvalitetssikre tjenestene våre.

For et fagfelt som gjennomgår så raske endringer som medisinsk genetikk, er det avgjørende å ha sterke forskningsmiljøer som sikrer at vi holder følge med den raske utviklingen i faget og kan ligge i forkant. Det er stor aktivitet i avdelingens forskningsgrupper, og avdelingen er partner i flere sentre for fremragende forskning, og fikk i 2019 en stor bevilgning fra EU's Horizon 2020 til et prosjekt som blir koordinert av avdelingen. Sist, men ikke minst, fikk vår FoU-seksjon ny seksjonsleder i 2019 som vi føler oss sikre på at vil bidra til enda bedre forskning i årene som kommer. Avdelingen gjør også en stor innsats for utdanning av medisinstudenter og ulike grupper helsepersonell.

En ting er sikkert: det er ikke kjedelig å jobbe innen dette fagfeltet for tiden. Takk til alle entusiastiske ansatte som med sin store innsats har gjort at vi også i 2019 kan si at vi har forbedret tilbudene til våre pasienter, og gjør Avdeling for medisinsk genetikk til en hyggelig og spennende arbeidsplass å jobbe ved.



Dag Undlien
Avdelingsleder

Årsrapport 2019

Avdeling for medisinsk genetikk

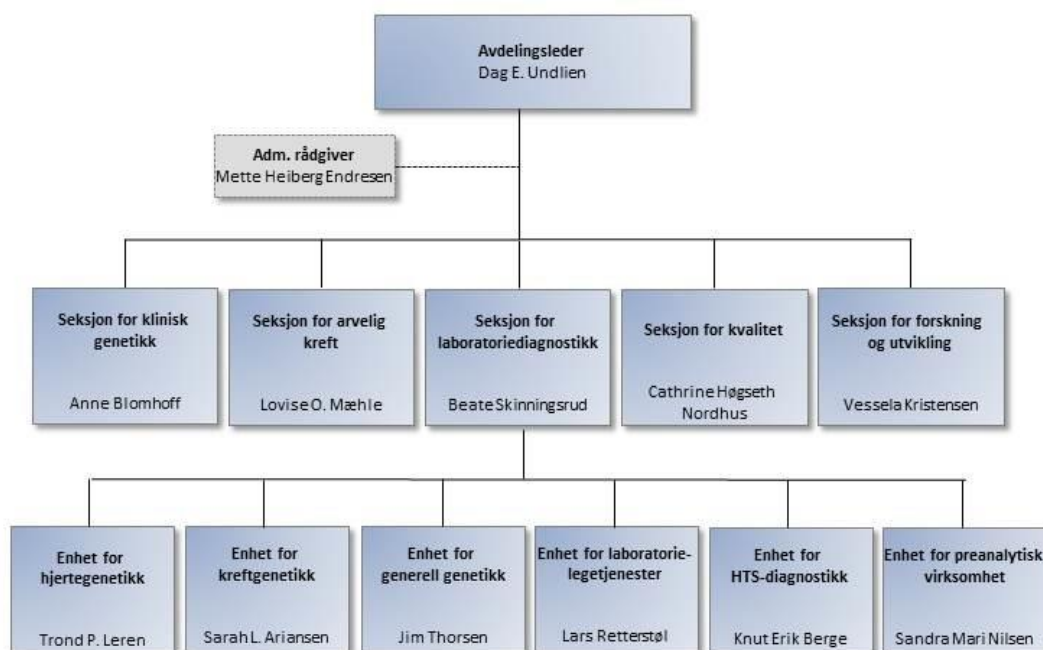
Avdeling for medisinsk genetikk er landets største medisinsk genetiske avdeling og er ansvarlig for å gi et godt medisinsk tilbud til pasienter med arvelige sykdommer i Helse Sør-Øst.

Avdelingens kjerneoppgaver

Avdelingens hovedoppgaver er genetisk veiledning, klinisk genetisk utredning, genetisk laboratoriediagnostikk, genetisk forskning, undervisning av studenter og spesialistkandidater i medisinsk genetikk og kunnskapsformidling til pasienter, pårørende og den generelle befolkning om arvelige sykdommer.

Organisasjonskart

Avdelingen er organisert i 5 seksjoner. Seksjon for laboratoriediagnostikk er den største og er delt opp i seks ulike enheter.



*Avdelingsleder har ansvar for både OUS- og UiO-funksjonene innen avdelingen.

Nøkkeltall 2019

Resultat og regnskap

Avdeling for medisinsk genetikk	2019
Inntekter	213 953
Varekostnader	52 345
Lønn	149 224
Andre driftskostnader	11 823
Årsresultat	6 476

Aktivitet

Aktiviteten ved avdelingen har i flere år økt, og også i 2019 har vi hatt en sterk aktivitetsøkning. Størst har økningen vært innen laboratoriediagnostikk hvor veksten i 2019 var på cirka 13 prosent, men også de kliniske seksjonene har hatt aktivitetsøkning.

Antall takstbærende analyser utført ved Avdeling for medisinsk genetikk

	Inneliggende OUS	Polikliniske OUS *	Total
Seksjon for laboratoriediagnostikk	NA/svært lavt	55 756	55 756
Totalt antall analyser			55 756

*Polikliniske omfatter også prøver mottatt fra pasienter inneliggende ved andre sykehus.

Medisinsk genetiske konsultasjoner

	Antall førstegangskonsultasjoner	Totalt antall konsultasjoner
Seksjon for klinisk genetikk	1585	3480
Seksjon for arvelig kreft	2798	4976
Prenatal veiledning	3132	3196
Seksjon for laboratoriediagnostikk, Enhet for hjertegenetikk	449	815

Årsverk

Avdelingen har cirka 210 ansatte hvorav 33 er finansiert av ekstern forskningsfinansiering, i tillegg er flere med ansatteforhold ved Universitetet i Oslo en del av vår forskningsaktivitet.

	2019
Innleie	-
Månedslønnede	176,3
Variabellønnede	33,2 (eksternt finansierte)
Brutto årsverk	209,5

Spesialfunksjoner

Nasjonale funksjoner

Avdelingen inngår som partner i flere team for ulike pasientgrupper hvor OUS har landsfunksjon; se rapporter fra de enkelte seksjoner.

Kjernefasilitet

Avdeling for medisinsk genetikk leder den nasjonale forskningsinfrastrukturen **Norsk konsortium for sekvensering og persontilpasset medisin (NorSeq; www.norseq.org)** NorSeq er et konsortium hvor UiB/Haukeland, NTNU/St Olav, UiT/UNN og UiO i tillegg til OUS er partnere og er finansiert av midler fra Norges Forskningsråds program for storskala infrastruktur. Kjernefasiliteten utfører DNA sekvensering for forskere over hele landet og gjorde i 2019 sekvensering for til sammen 600 forskningsprosjekter fordelt på 300 ulike brukere.

NorSeq mottar også midler fra Universitet i Oslo og Oslo universitetssykehus. Helse Sør-Øst gir støtte til drift av nodene ved OUS som utgjør en regional kjernefasilitet som utgjør en del av NorSeq. Leder for NorSeq er Dag Undlien som også leder avdelingen. Konsortiet har noder over hele Norge. I tillegg til noden ved Avdeling for medisinsk genetikk som er den største er følgende noder med: The Genomics Core Facility (Radiumhospitalet, OUS), The Centre for Ecological and Evolutionary Synthesis (CEES), (UiO), The Genomics Core Facility (UiB og HUS), Genomics Core Facility (NTNU og St. Olavs Hospital) og Genomics Support Center Tromsø (UiT og UNN). Alle nodene mottar egne bestillingsoppdrag fra forskere internt ved egen institusjon og fra andre institusjoner i Norge og utlandet, og noen få industrielle prosjekter. Nodene samarbeider om teknologi og har flere fellesmøter og seminarer i løpet av året.

Noden ved AMG har totalt 10 sekvenseringsmaskiner. IT strukturen oppgraderes jevnlig og det er stor kapasitet til å lagre data fra alle de ulike prosjektene som utføres. I tillegg til DNA sekvensering yter vi også noen bioinformatiske analyser som service.

Avdelingen er også ledende i The Nordic Alliance for Clinical Genomics (NACG; nordicclinicalgenomics.org) hvor diagnostiske laboratorier innen genomikk i Norden møtes for å dele erfaringer og lære av hverandre to ganger i året. I 2019 har NACG hatt workshoper i Helsinki og på Høvik.

Ellers har avdelingen bidratt mye i det NFR-finansierte IKT-fyrtårnprosjektet Bigmed hvor vi i 2019 blant annet, i samarbeid med jurister ved UiO og OUS, har vært med på å utrede det juridiske grunnlaget for deling av genetiske variantdata med andre genetiske avdelinger som ledd i kvalitetssikring (<https://bigmed.no/projects/classified-variants-anonymous>). I 2020 vil vi som ledd i dette prosjektet teste ut en IKT-løsning for deling av denne typen data med laboratorier i Danmark og eventuelt også andre steder.

Noen høydepunkter fra 2019:

- På sensommeren 2019, etter utbruddet av akutt dødelig mage-/tarmsykdom hos hunder (<https://www.vetinst.no/nyheter/status-vedrorende-akutt-hundesykdom-26.09.2019>), fikk noden ved AMG oppdrag fra Veterinærinstituttet om å sekvensere DNA isolert fra avføringsprøver tatt fra syke hunder med tanke på rask identifisering av bakteriestammer som kunne forklare sykdommen. Kjernefasiliteten klarte å håndtere dette raskt og leverte sekvenseringsdata til oppdragiveren tre dager etter mottak av prøven.

- 2019 har vi i et spleiselag med Seksjon for laboratoriediagnostikk anskaffet en Illumina NovaSeq, verdens mest effektive sekvensator og ny hardware og softwareløsning (DragenIT) for effektiv analysering av genomdata. Vi har også etablert nye protokoller for sekvensering av bakterier, enkeltcellesekvensering og RNA sekvensering.
- Det ble publisert 129 artikler i fagfelle vurderte tidsskrifter der data fra de ulike nodene ble benyttet i arbeidet.

Undervisning

Avdeling for medisinsk genetikk underviser medisinerstudenter og annet helsepersonell og driver omfattende utdanning av spesialister i medisinsk genetikk. I tillegg har avdelingen samarbeid med andre naturvitenskaplige utdanningsinstitusjoner i Norge og er veiledere for MSc studenter under deres mastergradsprosjekter. I 2019 har avdelingen hatt 4 MSC studenter, 1 forskerlinjestudent (MedFak, UiO) og 2 ERASMUS sommerstudenter som har jobbet her.

Utdanning av studenter i medisin og helsefag

Utdanning av medisinerstudenter:

I 2019 har AMG ansatt bidratt med følgende:

Modul 1, blokk 2 i medisinstudiet (per år):

	Forelesninger	Kurs	Gruppeundervisning (LSB)
Benedicte A. Lie	14	20	60
Dag Undlien	12		
Eirik Frengen	22	60	60

I kursene stiller vi også med hjelpelærer fra AMG. Eirik Frengen er leder for eksamenskommisjonen i Modul 1, blokk 2

Modul 4 og 6 (per år):

	Forelesninger	Kurs	Klinisk småGruppeundervisning (LSB)
Benedicte Paus ansvarlig. Forelesningene gis av Paus og oveleger ved avdelingen i tillegg til en gentisk veileder.	16	46	96

Benedicte Paus er medlem av eksamenskommisjonen I Modul 4.

PhD-utdanning:

Robert Lyle:

20190206 - OsloMet, MABIO4400: Genomisk Analyse – 1 time

20190411 - UiO, MF9010E: Introductory Course to the Medical PhD Programme - 1 time

20191121 - UiO, MF9010E: Introductory Course to the Medical PhD Programme - 1 time

MF9133 bioinformatics and biostatistics Simon Rayner med Manuela Zucknick

MF9195 – OMICs in medical research (ant timer): Eirik Frengen (3), Magnus D. Vigeland (3), Robert Lyle (2), Timothy Hughes (1), Ibrahim Akkouh (1), og Vessela Kristensen (1).

Årsrapport 2019

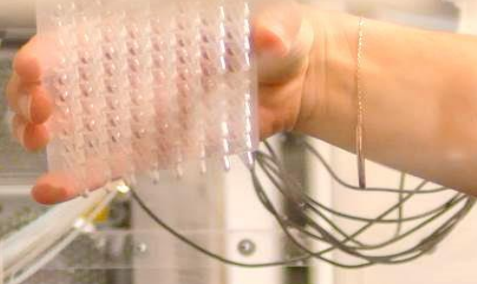
Spesialistutdanning

Avdelingen har i 2019 hatt ni spesialistkandidater, i tillegg har to overleger hospitert i laboratoriet. Avdelingen bidrar aktivt i andre avdelingers LIS-utdanning med foredrag. Avdelingen har hatt rundt 10 slike oppdrag i og utenfor OUS i 2019.

Etter og videreutdanning

Avdelingen bidrar i kurs arrangert av Legeforeningen, som eksempler fra 2019 kan nevnes Legeforeningskurs preventiv kardiologi 26.9.19, Legeforeningskurs genetiske hjertesykdommer 5.11.19. Brystkreft for radiologer og brystkreft for kirurger/onkologer.

CAUTION
STATIC SENSITIVE AREA
USE ESD CONTROL PRECAUTIONS
PERSONNEL SHOULD BE PROPERLY
TRAINED



Seksjoner ved Avdeling for medisinsk genetikk

Seksjon for klinisk genetikk

Seksjonsleder: Anne Blomhoff



Ved seksjon for klinisk genetikk utfører vi genetisk utredning og genetisk veiledning av pasienter og familiemedlemmer, med mistanke om genetisk sykdom. Seksjonen har også en betydelig undervisnings- og forskningsaktivitet. Seksjonen har 24 faste ansatte (overleger, genetiske veiledere og kontor-personale), i tillegg til at det til en hver tid er 3-4 leger i spesialisering (LIS) knyttet til seksjonen.

De vanligste kliniske problemstillingene ved seksjonen er:

- Utredning av barn eller voksne med medfødte misdannelser og/eller mistanke om syndrom
- Genetisk utredning ved mistanke om neurologisk sykdom, tilstander som påvirker skjelettets vekst /utvikling, bindevevstilstander samt andre tilstander
- Informasjon og veiledning til personer med en arvelig tilstand i familien
- Fosterdiagnostikk (prenatal diagnostikk) til gravide med økt risiko for genetisk sykdom hos foster

Seksjonen har et utstrakt samarbeid med andre kliniske avdelinger ved OUS og deltar i team og fellesklinikker ved sykehuset som:

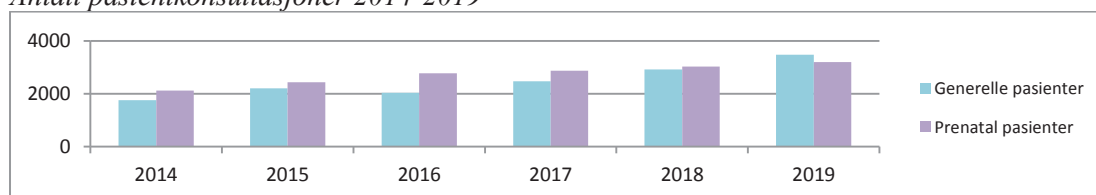
Team: kraniofacialt team (landsfunksjon), Disorders of sex Development (DSD) team, komplisert neurofibromatose og schwannomatose team, neurogenetisk team, patologi og fostermedisinsk team, Osler/Hereditær Hemoragisk Telangiectasi (HHT) team, retinoblastom team (landsfunksjon), nasjonalt team for døvblinde, amyloidose team, Fabry team.

Klinikker: Bindevevsklinikk, vaskulær fellesklinikk (landsfunksjon), Gorlinklinikk, achondroplasiaklinikk, skjelettdysplasiaklinikk.

Seksjonen har også et tett samarbeid med de andre medisinsk genetiske miljøer i Norge og i utlandet og deltar i samarbeidsmøter og faggruppemøter årlig for eksempel for å utarbeide nasjonale eller internasjonale retningslinjer. Eksempler på internasjonale faggrupper; Steering committee Nordic network for fetal medicine, Management Committee i European Cooperation in Science and Technology (COST). Seksjonen holder en rekke internundervisninger/forelesninger ved andre avdelinger på OUS, ved nasjonale faggruppemøter, ved ulike kompetansesentre og ved andre sykehus i helseregionen og vi underviser medisinstudenter.

Seksjonen deltar i flere nasjonale og internasjonale forskningsgrupper, og er medlems i European Reference Networks (craniERN, VascERN). Seksjonen er også aktiv i å arrangere nasjonale og internasjonale fagkongresser, sist Internasjonal skjelett kongress i Oslo og nasjonalt fagmøte i Trondheim. Seksjonen har representant i Bioteknologirådet, Bioreferansegruppen i Helsedirektoratet, i Preimplantasjonsdiagnostikk nemnda og i abort nemnd.

Antall pasientkonsultasjoner 2014-2019



Seksjon for arvelig kreft

Seksjonsleder: Lovise Mæhle



Seksjonen har ansvar for å gi helsetilbud til enkeltpersoner og familier med mistenkt eller påvist arvelig risiko for kreft.

I 2019 har 4 av 5 genetisk utreder-stillinger vært bemannet, og før årsskiftet ble det rekruttert den 5. som starta 1.1.20. Det er 4 overlege-årsverk med spesialister i medisinsk genetikk inkludert seksjonsleder. Av disse er 0,5 årsverk overlege som arbeider som laboratorielege halv uke. Til enhver tid er det 1 – 2 LIS i rotasjon ved seksjonen, og i deler av 2019 har vi hatt en LIS med 50 % fordypningstid (Forskningsprosjekt om Lynch syndrom). Tilsammen 8 personer fyller 7 årsverk som genetisk veileder. En veileder er vikar for to i foreldrepermisjon og vikar for en som har forskningspermisjon med lønn fra Kreftforeningen. I perioder har det vært holdt ledig en veileder-stilling, og det har da vært 6 i arbeid.

Det har vært en lett økning i antall henviste pasienter fra året før, men på grunn av perioder med lavere bemanning har ventetid til første konsultasjon økt fra cirka 30 til 60 dager i 2019.

Året 2019 er det første da de fleste pasienter som utredes for arvelig kreft er undersøkt med avdelingens genpaneltest. Testen er HTS-basert, men analyserer bare 20 definerte gener, ikke alle kodende gener slik man gjør ved eksombaserte tester. Paneltesten ble innført i 2018, og etter en prøvetid og samarbeid med molekylærbiologene ved Enhet for kreftgenetikk, kom vi fram til at det var hensiktsmessig og gjennomførbart å undersøke flere gener samtidig selv om familiens krefthistorikk tyder på genfeil i utvalgte gener.

Nasjonale retningslinjer, men også individuell vurdering av pasientene bestemmer hvem som får tilbud om genetisk utredning og gentesting, Det er for eksempel grunnlag for å mistenke arvelig årsak når to kreftformer rammer én og samme person før 50 års alder, uansett hvilke kreftformer det er. Vår brede tilnærming med paneltest er egnet til å avdekke risiko som ikke er åpenbar ut fra den enkeltes sykdoms- eller familiehistorie.

Målet med virksomheten er å gi de som ønsker det mulighet for å få avdekket arvelig forhøyet risiko for kreft slik at alvorlig sykdom og tidlig død kan forhindres. Med den aktuelle test-strategien påviser vi årlig en patogen mutasjon hos mer enn 350. Av disse er mer enn 300 genfeil i BRCA1 og BRCA2. Reduserte priser på gentester gir kostnad per vunnet leveår som er langt lavere enn det som aksepteres ved innføring av nye behandlingsmetoder.

Vi har gjennomført endringer av rutinene for oppfølging av pasienter med arvelig risiko for brystkreft. Henvisninger til kontroller som vi fram til nå har sendt, vil etter planen bli overført til regionens brystdiagnostiske sentra. De vil i samarbeid med egne brystkirurger følge BRCA-mutasjonsbærere med kontroller og konsultasjoner fram til de gjennomfører forebyggende operasjon. Ny ordning er innført i Vestre Viken, Innlandet og snart i Østfold. Pasientene overføres til sine regionale avdelinger etterhvert som de skal ha kontroller. Reorganisering vil etter planen være gjennomført i løpet av sommeren 2021.

Vi arbeider for at sykehusleger blir tryggere på at de selv kan rekvirere diagnostiske tester fra enhet for kreftgenetikk og at vi ved seksjon for arvelig kreft koples inn i de tilfellene genfeil og arvelig årsak til kreft påvises. Vi har også re-etablert forskningsgruppe for arvelig kreft, se under forskningsgrupper.

Årsrapport 2019

Seksjon for laboratoriediagnostikk

Seksjonsleder: Beate Skinningsrud



Avdelingens laboratoriediagnostikk utføres i Seksjon for laboratoriediagnostikk (SLD), hvor det er seks underenheter. Enhet for HTS-diagnostikk er ansvarlig for DNA-sekvensering i diagnostikken som er basert på high throughput sekvenseringsteknologi, inkludert bioinformatikk og metodeutvikling. Enhet for hjertegenetikk, Enhet for kreftgenetikk og Enhet for generell genetikk har ansvaret for tolkning av HTS-dataene for hver sine fagfelt og pasientgrupper. De er også ansvarlige for alle de andre metodene avdelingen benytter i laboratoriediagnostikk av sine respektive pasientgrupper. Enhet for laboratorielege tjenester består av leger (overleger, legespesialister og leger i spesialisering på rotasjon) som utøver medisinsk-faglig arbeid. Enhet for preanalytisk har sine hovedoppgaver innenfor prøvemottak og kontor.

De første diagnostiske HTS-baserte analysene ble utført med eksomsekvensering og svart ut i 2013. Siden den gang har økningen vært svært stor både i antall genpaneler vi tilbyr innen diagnostikk og prøvemengden. Antall genetiske varianter som skal tolkes øker lineært med antall gener som analyseres i genpanelet. På denne måten ser vi en større økning i antall varianter som skal tolkes, enn vi ser i antall prøver som skal analyseres.

Antall diagnostiske prøver sekvensert i 2019 med HTS:

Metode	Kit	Sekvenserings-instrument	Antall analyser i 2019
Sekvensering med målrettede kit	Nextera flex for enrichment/Nextera rapid capture (Illumina)	MiSeq/NextSeq (Illumina)	5348
Eksomsekvensering	Agilent SureSelect kit 50Mb (Matriks, Agilent)	HiSeq3000/HiSeq4000/ Novaseq (Illumina)	1987
Genomsekvensering	TruSeq DNA PCR-Free (Illumina)	HiSeqX/Novaseq (Illumina)	30
Totalt			7365

Hjerte- og kreftgenetikk har i 2019 basert sin diagnostikk på målrettet sekvensering (targeted panels) av hhv. 174 og 20 gener. Av totalantallet utgjør hjertegenetikk 1432 analyser, mens kreftgenetikk har svart ut 3916 analyser. Generell genetikk tilbyr i hovedsak diagnostikk av sjeldne sykdommer som utføres på bioinformatisk filtrerte paneler etter at prøvene enten er eksom- eller genomsekvensert. For å kunne tolke variantene for noen indikasjoner, er det behov for å sekvensere foreldreprøver i tillegg til prøven fra det syke barnet (triosekvensering). Av totalantallet til eksom-/genomsekvensering utgjør 1357 pasientprøver, mens 630 er foreldreprøver.

I tillegg er det utført 48 000 diagnostiske tester med andre metoder, disse inkluderer Sanger-sekvensering, fragmentanalyser, karyotyping, arrayCGH og Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). Noen av metodene som benyttes jobbes det med å kunne erstatte med HTS. Dette gjelder bl.a. arrayCGH og MLPA. Når disse fases ut, kommer antallet analyser til å synke, selv om tolkningsarbeidet vil være det samme eller være økende pga. høyere oppløsning og et behov for stadig bredere analyser. Effektiviserende teknologiomlegging er helt avgjørende for at avdelingen skal kunne fortsette å tilby gode tjenester til et stadig økende antall pasientgrupper hvor det er aktuelt med persontilpasset medisin.



Årsrapport 2019

Akkrediteringsomfang

Avdelingen har vært akkreditert etter ISO15189 siden 2015. Akkrediteringsomfanget omfatter hele avdelingens diagnostiske repertoar, inklusive de nylig akkrediterte metodene trio-sekvensering og BRCA-tumorsekvensering. I 2020 vil det også søkes utvidelse for akkreditering av genomsekvensering og kopitallsvariasjon. De resterende analysene er dekket av dagens akkrediteringsomfang. Oversikt over seksjonens analyserepertoar finnes på Norsk portal for genetiske analyser <https://www.genetikportal.no>.

Utviklingsområder i 2019

De første diagnostiske analysene basert på genomsekvensering ble svart ut i 2019. I 2020 vil flere av indikasjonene som i dag gjøres med eksomsekvensering bli analysert ved hjelp av genomsekvensering. Dette vil være fordelaktig for å oppnå bedre sekvenseringsdekning, avdekke strukturell variasjon (inkludert kopitallvariasjon), samt variasjon i mitokondrielt DNA. Således vil vesentlig større mengder data produseres i 2020 enn tidligere år. Dette er understøttet av både lokal infrastruktur og bruk av Tjeneste for sensitive data (TSD) ved USIT. Innkjøpet av NovaSeq har vært avgjørende for å kunne gjøre denne omleggingen.

Dragen, som er en hardware-løsning med spesifikke programvarer og pipelines for rask prosessering av genomanalyser levert av Illumina, er kjøpt inn. Dette er bl.a. vesentlig for backup ved utsvaring av hastepøver ved nedetid hos TSD.

Programvaren ELLA har sørget for en forbedret tolkningsprosess og dokumentasjon av de genetiske variantene som påvises. Programvaren er utviklet ved AMG, og tilbys som open source (<http://allele.es/>). Det er gjennomført 9 oppdateringer av ELLA i 2019.

Avdelingen har i samarbeid med Enhet for molekylærpatologi (PAT) også etablert et analysetilbud som gjør at kvinner med eggstokkreft kan få tilbud om persontilpasset behandling med medikamentet Lynparza®, se nyhetssaken http://intranett.ous-hf.no/ikbViewer/page/ous/mittskrivebord/organisasjon/klinikk/vis-artikkel?p_document_id=1951971&p_section_dim_id=833474&level=1. Enhet for molekylærpatologi sørger for DNA-ekstraksjon fra tumorvev og kvalitetssikrer andel tumorceller, mens AMG sekvenserer, tolker og svarer ut analysen.

Enhet for preanalytisk virksomhet

Enhetsleder: Sandra Mari Nilsen

Enheten har ansvar for den preanalytiske håndteringen av avdelingens prøver. Enheten tar i mot prøver, registrerer disse med korrekt analysekode i avdelingens LIMS og ekstraherer blod til DNA ved bruk av QIASymphony. Enheten har også ansvar for utsendelse av avdelingens svarrapporter og ansvar for avdelingens diagnostiske biobank. Enheten bruker tavlemøter for å fordele arbeidsoppgaver, og er ellers deltagende i forbedringsarbeid/-prosjektarbeid på tvers av avdelingen.



I siste halvdel av 2019 fikk enheten erstattet en ødelagt konsentrasjonsmåler med en ny konsentrasjonsmåler, QIAxpert. Med dette har avdelingen to parallelle produksjonslinjer for DNA-ekstraksjon av blodprøver. Dette er avgjørende både for tilstrekkelig kapasitet, men også som beredskap ved nedetid på ett eller flere instrumenter.

Enheten har i snitt tatt i mot 1814 prøver per måned i 2019. 26 % av dette antallet kommer til Enhet for hjertegenetikk, og registreres av denne enheten inn i deres laboratoriedatasystem, Lipidregisteret. De

resterende registreres i Swisslab. Avdelingens mottok 21 514 diagnostiske prøver i 2019. I snitt registrerer enheten cirka 70 nye ordre per dag.

Enhet for HTS-diagnostikk

Enhetsleder: Knut Erik Berge



Enheten ble startet som en prosjektorganisering i 2012 med mandat om å etablere HTS-basert diagnostikk i avdelingen, og ble i 2017 en formell enhet. Enheten er ansvarlig for å etablere og videreutvikle avdelingens analyserepertoar innen HTS-basert diagnostikk, utføre HTS-prøvepreparering og all bioinformatikk, inkl. mye bioinformatisk utviklingsarbeid. Enheten består av 9 ansatte med laboratorieteknisk bakgrunn og 10 bioinformatikere, hvorav tre av bioinformatikerne helt eller delvis har vært finansiert av BIGMED-innovasjonsmidler i 2019. Enheten ledes av spesialist i medisinsk genetikk. Bioinformatikerne har jobbet med kontinuerlig forbedringer av ELLA som bidrar til at verktøyet blir så brukervennlig som mulig, og at verktøyet ble breddet til rutinediagnostikken ved Enhet for generell genetikk i mars. Data i ELLA er strukturert i stor grad, og i den sammenheng har grundige tester ved å benytte historiske data i ELLA blitt lagt til grunn for filtrering- og tolkningsstrategier av HTS-data. Bioinformatikerne er også med i nordiske samarbeidsprosjekter i regi av The Nordic Alliance for Clinical Genomics (NACG) og bidrar med å arrangere workshops, deriblant en workshop om kopitallsvarianter, som også var på programmet ved Norsk selskap for humangenetikks (NSHG) møte i Trondheim i 2019. Det er også gjort betydelig utviklingsarbeid mht. bioinformatiske pipelines som skal håndtere genomdata, somatisk variasjon og kopitallsvariasjon. Det diagnostiske tilbudet har økt med 20 genpaneler i 2019, i tillegg til at syv genpaneler er utvidet til å inkludere flere gener.

Enheten benytter seg av HiSeq3000/4000, NextSeq og HiSeqX sekvensatorer for generering av sekvensdata. Fra sommeren 2019 settes prøver opp ukentlig, noe som har medført en vesentlig mindre backlog av prøver. I tillegg til ovennevnte sekvensatorer ble NovaSeq installert før jul 2019. Denne er tatt i bruk i forskningssammenheng, og er under validering for bruk i diagnostikk. NovaSeq vil bidra til vesentlig økt kapasitet. I løpet av 2019 har laboratorie-prøveflyten blitt ytterligere automatisert ved at Hamilton Star pipetteringsrobot tar hånd om flere av trinnene som tidligere ble utført ved manuell pipettering.

I løpet av 2020 vil det lokale lukkede nettverket bli oppgradert. I den forbindelse har det høsten 2019 vært jevnlig planleggingsmøter mellom NorSeq og enhetens bioinformatikere. Lokal installasjon av Dragen som er et annoteringsverktøy egnet for tidskritiske analyser, er kjøpt inn for IKT-investeringsmidler, vil bli koblet opp mot lokalt nettverk.

Enhet for hjertegenetikk

Enhetsleder: Trond P. Leren



Enhet for hjertegenetikk utfører genetisk diagnostikk og genetisk veiledning mot pasientgrupper med lipidforstyrrelser og kardiomyopier. Det har vært en mindre nedgang i prøvevolumet på 3,1% som primært skyldes redusert antall prøver til genetisk utredning for lipidforstyrrelser (10,8% reduksjon). Antall prøver til genetisk utredning for kardiomyopier har imidlertid økt med 32,5%. Svartidene har fortsatt å gå ned i 2019. Gjennomsnittlig svartid var 7,0 dager. Kortest svartid på 5,3 dager har det vært for testing av slektninger for slektens mutasjon, og lengst svartid på 13,2 dager har det vært for HTS-basert testing av indekspatienter genetisk betinget kardiomyopati. Reduksjonen i svartidene reflekter at det har vært et stort fokus på å effektivisere den diagnostiske virksomheten. Enhet for hjertegenetikk har fortsatt en de facto landsfunksjon for alle analyser som utføres.

Årsrapport 2019

Siden mars 2019 har genetisk veiledning for pasienter med tanke på prediktiv gentesting for kardiomyopati og arytmier, blitt foretatt av en ingeniør ved EHG. Disse veiledningene ble tidligere utført av leger i spesialisering. Antall slike genetiske veiledninger har vært sterkt økende, noe som sannsynligvis henger sammen med en høyere funnprosent ved den HTS-baserte utredningen av pasienter for kardiomyopati som muliggjør testing av flere gener enn tidligere. Det har vært en dobling av antall veiledninger i 2019 for kardiomyopati i forhold til antallet i 2018. Forskningsmessig har enheten i 2019 ferdigstilt én doktorgrad og 9 publikasjoner, hvorav 5 publikasjoner har hatt en ansatt ved Enhet for hjertegenetikk som første- eller sisteforfatter.

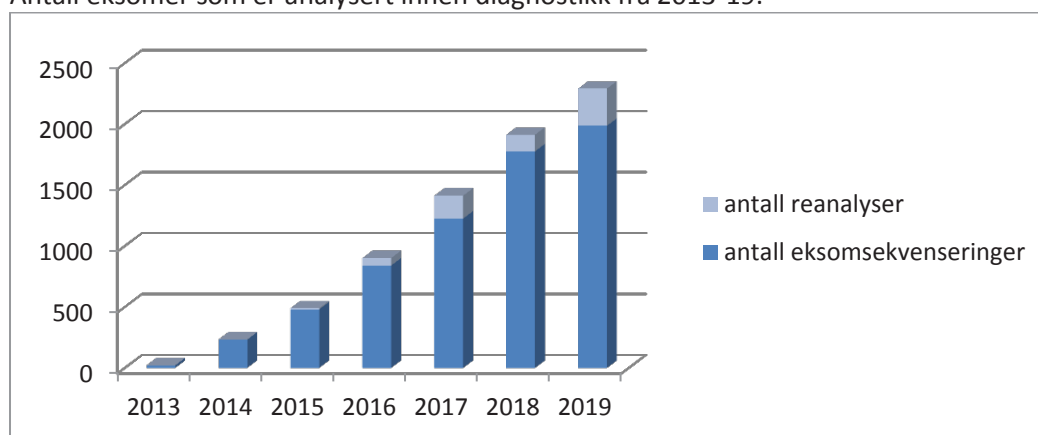
Enhet for generell genetikk

Enhetsleder: Jim Thorsen



Enhet for generell genetikk tilbyr diagnostiske og prediktive analyser for mange ulike arvelige sykdommer, i tillegg til et bredt analyserepertoar innen fosterdiagnostikk. Enheten består av enhetsleder og 35 ansatte. Det har vært en svak økning i antall analyser totalt, fra cirka 11 000 i 2018 til cirka 11 400 i 2019. Det har vært en svak nedgang i analyser for fragmentanalyser og fullsekvensering (Sanger), mens det for analyser med analyseteknologi MLPA og HTS har vært en større økning på henholdsvis 14 % og 12 %. Antall familieutredninger har også økt med 21 % som en direkte følge av at flere pasienter nå får tilbud om HTS-analyse. Det har vært en nesten dobling av antall reanalyser for HTS, fra 161 i 2018 til 310 i 2019. Enheten tolket i 2019 funn fra 40 ulike indikasjonsspesifikke genpaneler, hvor det største genpanelet omfattet 3670 gener.

Antall eksomer som er analysert innen diagnostikk fra 2013-19:



Figuren representerer antall eksomer sekvensert i diagnostisk øyemed innen sjeldenfeltet. Prøvene er sekvensert ved Enhet for HTS-diagnostikk, tolket og teknisk validert av Enhet for generell genetikk og medisinsk validert av Enhet for laboratorielegenester.

ELLA ble satt i produksjon ved Enhet for generell genetikk i slutten av mars 2019 og har vært et godt verktøy for dokumentering av tolkning av HTS-analyser. Enheten er involvert i utvikling av genomsekvensering og tolkningsløsninger for denne teknologien, noe som har tatt beslag på en del personalressurser. Enheten har også fått innvilget en søknad om «lønnsomme investeringer» for etablering av nytt analyseverktøy for aCGH i desember 2018 som det har jobbet med å få gjennomført en anbudsrunde. Arbeidet er pågående og forventet implementering i 3. kvartal 2020. Enheten har hatt en omstilling fra 2018 ved å endre diagnostisk tilbud for prenataldiagnostikk med kromosomanalyser til å utføre dette med arrayCGH.

Enheten har hatt fokus på å redusere svartider i 2019, men har fortsatt noen utfordringer ved at omfanget av analysene per pasient øker, og flaskehalsen har vært å tolke betydningen av de økende antall varianter

som analysene genererer. For fosterdiagnostiske analyser er gjennomsnittlig svartid 3,4 dager, og for analyser som Sangersekvensering, karyotyping, fragmentanalyser, arrayCGH, MLPA og fluorescens *in-situ* hybridisering (FISH) er gjennomsnittlig svartid 7-39 dager avhengig av metode, mens for omfattende HTS-analyser har gjennomsnittlig svartid vært 98 dager. Det jobbes videre med å redusere svartider i 2020.

Enhet for kreftgenetikk

Enhetsleder: Sarah Ariansen



Enhet for kreftgenetikk tilbyr diagnostikk av en rekke ulike typer arvelig kreft. Det brukes et bredt spekter av genetiske analyser som inkluderer Sanger sekvensering, HTS med målrettet kit, MLPA og RNA. Enheten består av enhetsleder og 19 ansatte med forskjellige laboratorieteknisk bakgrunn og utdannings nivå. Prøveantall har holdt seg stabil i 2019 sammenlignet med 2018, med cirka 3600 HTS-analyser. I tillegg er det utført cirka 300 analyser som omfatter sekvensering av et gen med Sanger sekvensering. Gjennomsnittsvartid i 2019 for full utredning (Sanger/HTS + MLPA) var 19,7 dager, en reduksjon fra 2018 (23,4 dager). For testing av kjent DNA-variant i familien var gjennomsnittsvartid 9,1 dager, også liten reduksjon fra 2018. Det har vært høy fokus på effektivisering og optimalisering av prøveflyt i både våtlab, analyse og rapportering av prøvesvar.

I 2019 har enheten brukt ressurser til å gjennomføre og forberede flere nye metodeendringer som vil gjøre analyse og prøveflyt enda mer effektiv. Det har blitt innført nye prosedyrer for prøvepreparering til HTS-analyse, flere gener skal inkluderes i genpanelet for kreftutredning, og det har også blitt jobbet med en teknologiomlegging fra MLPA til å kunne detektere kopitallsvariasjon direkte fra HTS-data.

Enheten er sterkt involvert i samarbeidsprosjekt med Enhet for molekylærpatologi og har implementert HTS-analyse for *BRCA1* og *BRCA2* fra tumorceller, noe som gir økt kompetanse innen tolkning av somatiske varianter.

Enhet for laboratorieletjenester

Enhetsleder: Lars Retterstøl



Enhetens ansvarsområder består i hovedsak medisinsk-faglig arbeid tilknyttet laboratoriet, inkludert

- 1) vurdere rekvisisjoner og riktig analyse og prioritering for den enkelte pasient
- 2) medisinsk validere prøvesvar
- 3) være kontaktpunkt og bindeledd for rekvirenter og behandlere
- 4) gi medisinsk-faglig hjelp og service for driftsenheter og EPV
- 5) vurdere løpende nye behov i det diagnostiske tilbud, og gi avdelingsledelsen medisinsk-faglige råd om opprettelse og prioriteringer mellom ulike tilbud
- 6) utadrettet virksomhet til rekvirenter og relevante fagmiljøer, inkl. bidrag med foredrag og kursvirksomhet
- 7) sørge for god utdanning for leger i spesialisering (LIS) innen laboratorievirksomhet, og legge forholdene til rette for hensiktsmessige utdanningsløp
- 8) Bidra til etterutdanning av leger i andre spesialiteter som ønsker å fordype seg i laboratoriarbeid innen medisinsk genetikk
- 9) Bidra i tverrfaglige team etter behov

Enheten samarbeider tett med preanalytisk virksomhet og driftsenhetene Enhet for HTS-diagnostikk, Enhet for kreftgenetikk og Enhet for generell genetikk. Enheten består av enhetsleder og fire overleger, hvorav tre overleger er i delt stilling mellom laborarieseksjonen og kliniske seksjoner (50%). Enheten fikk i 2019 ny

Årsrapport 2019

stedfortreder som arbeider 100 % i enheten. For første gang var en ferdig legespesialist tilknyttet enheten i 2019. I tillegg har enheten leger i spesialisering (LIS) på rotasjon i laboratoriet. I alt tre LIS var tilknyttet laboratoriet i 2019. Enheten opplevde i 2019 økt press av arbeidsoppgaver. Dette skyldes økt etterspørsel, særlig etter de mer omfattende HTS-undersøkelsene. Vurdering av rekvisisjoner er mer tidkrevende og med en del muligheter for feil. Dessuten krever disse analysene mer medisinsk-faglig arbeid med svarrapportering og kommunikasjon med rekvirenter. I tillegg deltar medarbeidere i mange ulike prosjekter. Dersom man ønsker ytterligere styrkelse av det medisinsk-faglige arbeidet ved laboratoriet, bør man vurdere nye ressurser og alternativ ressursallokering. En ny overlegestilling er satt på budsjett fra 2020. Enheten er liten, hvilket gir sårbarhet ved fravær som ferier, permisjoner og sykdom. En overlege utførte planlagt overlegepermisjon. Enheten har daglige tavlemøter, og innført ukentlige enhetsmøter. For nye paneler innen HTS, se under HTS.

Seksjon for kvalitet

Seksjonsleder: Cathrine Høgseth Nordhus



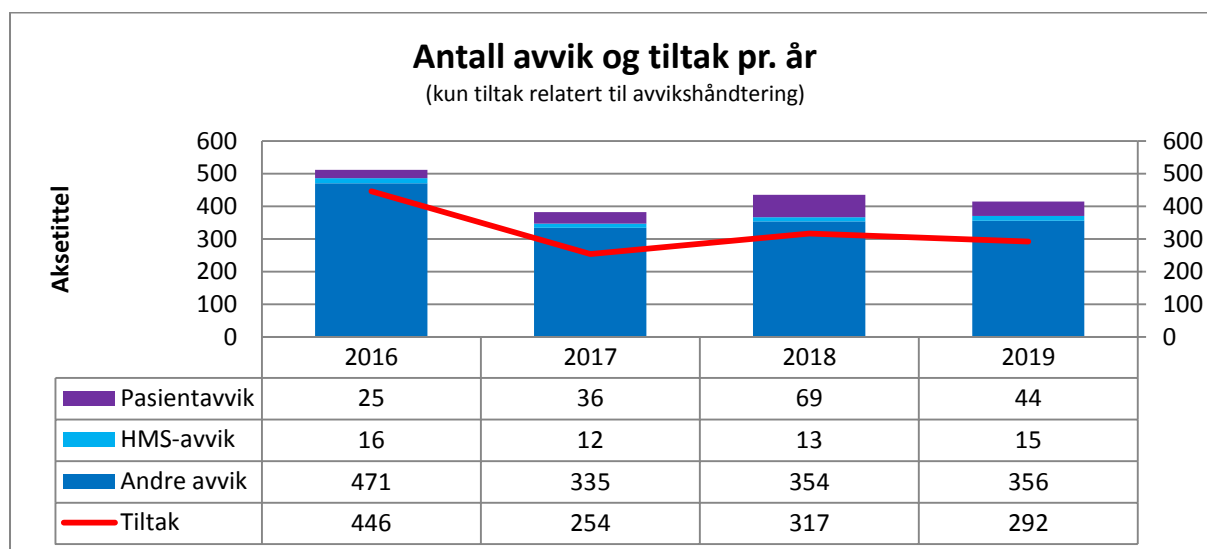
Seksjon for kvalitet har overordnet ansvar for implementering av avdelingens kvalitetssystem og for å overse avdelingens kvalitets- og forbedringsarbeid. Seksjonen består av 7 medarbeidere i tillegg til seksjonsleder som alle jobber tett sammen med ansatte i alle avdelingens seksjoner og enheter innen kvalitet.

Avdelingens laboratorium har vært akkreditert i henhold til ISO15189:2012 siden 2015 og kvalitetsseksjonen har ansvar for avdelingens fleksible akkreditering. Som en del av arbeidet for å opprettholde avdelingens akkreditering, gjennomfører seksjonen regelmessige internrevisjoner og koordinerer avdelingens deltagelse i eksterne kvalitetskontroller for den laboratorietekniske og den kliniske delen av avdelingens ansvarsområde. Avdelingen deltar årlig i mellom 10 og 15 eksterne kvalitetskontroller. Seksjonen bidrar også med opplæring og rådgivning innen kvalitetsarbeid.

Avdelingen står midt i et teknologiskifte hvor vi jobber med å erstatte etablerte sekvenserings-metoder med ny teknologi, såkalt dypsekvensering. Seksjonens kvalitetskoordinatorer er involvert i planlegging, implementering, verifisering og validering av nye og oppdaterte testmetoder for å sikre trygg og effektiv implementering i diagnostikken. Seksjonen gjennomførte i 2019 26 risikovurderinger og 61 endringskontroller.

Seksjonen har god kompetanse innen LEAN metodikk og bidrar i forbedringsarbeid både innad i avdelingen og mot andre avdelinger i klinikk for laboratoriemedisin både som ledere og fasilitatorer av, samt deltagere i, ulike arbeidsgrupper og prosjekter.

Seksjonen har også et overordnet ansvar for å følge opp avdelingens håndtering av avvik og forbedringsforslag. Det meldes årlig mellom 4-500 avvik og forbedringsforslag i Achilles fra avdelingen, og avdelingens ledelse oppfordrer regelmessig alle ansatte til å melde fra om uønskede hendelser. Seksjonsleder går ukentlig gjennom alle meldte avvik i avdelingens og laboratoriets ledermøter. Som følge av avvikene som meldes gjennomføres det årlig cirka 300 tiltak. I tillegg til disse kommer tiltak som er identifisert i forbindelse med revisjoner og ledelsens gjennomgang.



Årsrapport 2019

Seksjon for forskning og utvikling

Seksjonsleder Vessela Kristensen



Bakgrunn

Seksjon for forskning og utvikling består av syv forskningsgrupper med klart definert profil som strekker seg fra monogene sykdommer (Eirik Frengen) og autoimmunitet (Benedicte Lie) til polygene, multifaktorielle sykdommer som psykiatri (Srdjan Djurovic) og kreft (Vessela Kristensen). I tillegg til de sykdomsbaserte gruppene var det i 2019 tre grupper orientert mot teknologi – og metodeutvikling: storskala genomikk (Robert Lyle), bioinformatikk (Simon Rayner) og digitale løsninger for genomisk medisin (Dag Undlien). Felles for gruppene er at alle benytter metodologiske verktøy basert på genetikk og genomikk.

Mål

- Et overordnet mål for Seksjon for forskning og utvikling er å etablere nye genetiske markører for en rekke sykdommer som i samarbeid med de andre seksjonene på avdelingen (Klinisk Genetikk, Diagnostikk, Arvelig kreft, Kvalitet- og driftsstøtte) blir innført i den kliniske virksomheten.
- Et annet mål er å forstå de molekylære mekanismene som fører til sykdommene som studeres i gruppene, og utvikle nye metoder for å avdekke og etablere genetiske biomarkører som kan brukes til å målrette behandlingen.
- Å popularisere, ufarliggjøre og opplyse om nytten av genetikk og genomikk i befolkningen, og samtidig samarbeide med regulatoriske myndigheter for å etablere nettverk for ansvarlig bruk av kliniske og genetiske data.

Prosjekter

De enkelte prosjektene er beskrevet i gruppen de tilhører. Vi arbeider for å etablere synergier mellom de enkelte prosjektene ved å:

1. Etablere felles plattformer for analyse av data og biologisk materiale i studier av genetiske og epigenetiske endringer, RNA-ekspresjon, metylering, mikroRNA og proteinalysen for å utfylle de genetiske studiene av etiologi og behandlingsrespons.
2. Etablere en felles plattform for farmakogenetikk og studier av genetisk betinget forskjell i behandlingsrespons samt bivirkninger etter behandling av de forskjellige lidelsene.
3. Avdekke molekylære karakteristika ved komorbiditet og økt risiko for flere sykdommer samtidig.
4. Videreutvikle og utveksle funksjonelle cellulære og molekylære studier for å forklare de genetiske markørene som avdekkes ved assosiasjon- eller koblingsanalyser.

Samarbeid

Seksjon for Forskning og Utvikling har et godt samarbeid med de andre seksjonene på avdelingen og andre avdelinger i KLM (avdeling for farmakologi, patologi, medisinsk biokjemi, nevrologi og immunologi), og andre klinikker og avdelinger ved OUS som barne- og ungdomsklinikken, avdeling for blodsykdommer, senter for sjeldne sykdommer m.m.. Våre grupper deltar i sentre for fremragende forskning (NORMENT, Hybrid Technology Hub, Centre for Fertility and Health), i flere nasjonale nettverk; brystkreftforskning, DigiBrain, NetMent, og i flere Life Science Convergence-miljøer (Perathe, 4MENT, ABINO convergence: «Stemcells, physics, music and dance») m.m.. Vi har et aktivt samarbeid med to affilierte forskere ved Nordic Center for Molecular Medicine (NCMM). Internasjonalt er vi aktivt medlem av bl.a. Nordic Alliance for Clinical Medicine og Breast Cancer Association Consortium. Vi koordinerer Horisont2020 grant (RESCUER), og er partnere i

flere andre EU-prosjekter som EpiMark (Transkan), COMORMENT, (Horison2020) og miniRESCUER (EraCoSYSMed).

Medlemmer

Det er ca 70 medarbeidere på seksjonen: syv forskningsgruppetledere på avdelingen med en forskningskoordinator og to konsulenter. I tillegg er det fem andre fast ansatte seniorforskere som selv leder prosjekter. Det er i alt 18 spesialingeniører (lab) hvorav 13 er fast ansatte (lab) mens fem er eksternt finansierte på spesifikke prosjekter. Det er seks bioinformatikere, 13 doktorgradsstipendiater, tolv postdoktorer, to assosierte forskere fra NCMM, fem masterstudenter og 18 UiO ansatte som organiserer og underviser i flere kurs på Medisinsk fakultet og MatNat.



Seksjon for forskning og utvikling på samling på Soria Moria hotell. (Foto: Robert Lyle)

Forskningsgruppene

Psychiatric Molecular Genetics

Gruppetleder: Srdjan Djurovic
Gruppemedlemmer
Seniorforsker: Timothy Hughes
Forsker: Ida E. Sønnerby
Postdoktor: Lavinia Athanasu, Matthieu Vandenberghe, Attila Szabo, Jordi Requena Osete, Francesca Puppo, Kevin O'Connell
Doktorgradsstipendiat: Ibrahim Akkouh, Asbjørn Holmgren
Spesial ingeniør lab: Elin Inderhaug, Lars Hansson, Kristine Bjerkaas-Kjeldal, Evgeniia Frei, Endalkachew Ashenafi Alemu
Tilknyttede gruppemedlemmer: Ole A. Andreassen, Kathrine V. Wirgenes

Genetics of rare congenital brain diseases

Gruppetleder: Eirik Frengen
Gruppemedlemmer
Senioringeniør: Doriana Misceo
Spesial ingeniør lab: Ingunn Holm Einarsen
PhD-student: Dulika Sanjeevani Sumathipala, Lokuliyana Dona Samudita Senaratne
MD-PhD: Øyvind Braaten
Forskerlinjestudent: Emma Lengle
Masterstudent: Negar Zohoorian Izadpanah

Onkogenomikk

Gruppetleder: Vessela Kristensen
Gruppemedlemmer
Forsker: Xavier Tekpli
Forsker: Miriam Ragle Aure
Postdoktor: Sunniva Bjørklund, Jovana Klajic
Spesial ingeniør lab: Marie Fongaard, Grethe Grenaker Alnæs
PhD stipendiat: Lilly Anne Thorland

Genetics and Computational Biology

Gruppetleder: Robert Lyle
Gruppemedlemmer
Doktorgradsstipendiat: Mari Spildrejorde, Haakon Egdetveit Nustad, Martin Falck
Spesial ingeniør lab: Magnus Leithaug
Masterstudent: Stefania Modafferi

Computational Biology Group

Gruppetleder: Simon Rayner
Gruppemedlemmer
Postdoktor: Liu Siqing, Xing Yafei, Pavel Vasquez
Doktorgradsstipendiat: Xiangfu Zhong, Fatima Heinicke
Spesial ingeniør lab: Endalkachew Alemu

Genetikk ved autoimmunitet

Gruppetleder: Benedicte A. Lie
Gruppemedlemmer
Forsker: Nina Iversen, Marte Viken
Spesial ingeniør lab: Marit Sletten, Siri Flåm, Hanne Hjorthaug, Anne Rydland
Postdoktor: Mario Saare, Mari Tinholt
PhD stipendiat: Fatima Heinicke, Asgeir Lande, Line Sunde, Kari Guderud, Marte Heimli, Maria Dehli Vigeland
Masterstudent: Dina Aronsen, Sofie Strøm Andersen, Katarina B. Skogstrøm

Digitale løsninger for genomisk medisin

Gruppetleder: Dag E. Undlien
Gruppemedlemmer
Postdoktor: Magnus Dehli Vigeland
Bioinformatikere: Tony Håndstad, Tor Solli-Nowlan, Tom Egil Sørli, Morten C. Eike, Ying Cheng, Sjur Urdson Gjerald, Svein Tore Koksrud Seljebotn, Erik Severinsen, Eidi Nafstad, Xuyang Yuan, Yvan Strahm, Øyvind Evju



Forskningsgrupper:

Psychiatric Molecular Genetics

Forskningsgruppeleder Srdjan Djurovic



Foto: Kirsten Sjøwall

Bakgrunn

Vi identifiserer molekylærgenetiske risikofaktorer for nevropsykiatriske sykdommer, og studerer deres funksjonelle betydning i stamcellemodeller. Forskningsgruppen er også ansvarlig for driften av biobank- og stamcellefasiliteter ved NORMENT (Norsk senter for forskning på mentale lidelser).

Mål

Vårt mål er å finne molekylærgenetiske årsaker til psykiatriske lidelser, og å utvikle en plattform med molekylærgenetiske tjenester til forskningsmiljøer i psykiatriske lidelser. Gruppen er en del av NORMENT, et Senter for fremragende forskning (SFF) med spesialkompetanse innen et bredt spekter av fagområder innen klinikk og nevrokognisjon, hjerneavbildning, molekylærgenetikk, miljøforhold og eksperimentelle dyrestudier.

Prosjekter

- Human induced pluripotent stem cell (hiPSC) technologies in psychiatric molecular genetics
- Identification of the hidden heritability of severe mental disorders
- Identifying the polygenic basis of the human brain and neurodevelopmental disorders
- Understanding the function of ANK3 in psychotic disorders
- Prediction of longitudinal outcome and brain phenotype by polygenic scores
- Identification of genetic loci associated with neurocognitive and MR phenotypes and implications for disease mechanisms in severe mental disorders
- Cooperation and biobanking with the national cohorts and further collaboration with other large-scale studies for validation and QC steps

Samarbeid

Vi deltar i flere europeiske studier (genetiske mekanismer ved alvorlige psykiske lidelser); SGENE-plus og Scandinavian Collaboration on Psychiatric Etiology (SCOPE), og er medlem av Psychiatric Genetics Consortium (PGC) samt European iPSC Consortium for Neuropsychiatric Disorders (EURICND). Ytterligere samarbeid inkluderer:

- Institute of Genomic Medicine, UCSD School of Medicine, La Jolla, CA, USA
- Life and Brain Institute, University of Bonn, Germany
- Dept. of Clinical Medicine, Region Hovedstadens Psykiatri, Roskilde, Denmark
- The iPSC Core Facility, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- Dept. of Neuroscience, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA
- Dept. of Pediatrics, VU University Medical Center, Amsterdam, Netherlands
- Dept. of Neuroscience, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY, USA
- Dept. of Cognitive Neuroscience, Donders Institute, Radboud University Nijmegen, Netherlands

Forskningsgruppen



Årsrapport 2019

Genetics of rare congenital brain diseases

Forskningsgruppeleder Eirik Frengen



Foto: UiO

Bakgrunn

Færre enn halvparten av pasientene med sjeldne monogene sykdommer får en molekylær diagnose etter diagnostiske genpanelbaserte undersøkelser ved bruk av massiv parallell DNA-sekvensering (High throughput sequencing, HTS). En av utfordringene er at sykdomsgivende mutasjoner hittil er beskrevet kun i en tredjedel av våre proteinkodende gener. Derfor vil videre undersøkelser av HTS-data fra pasienter uten molekylær diagnose kunne gi ny kunnskap om geners funksjon gjennom studier av konsekvenser av defekter i gener som hittil ikke er kjent å forårsake sykdom, «nye sykdomsgener».

Mål

Vårt mål er å identifisere mutasjoner i nye sykdomsgener ved hjelp av heleksom- og helgenomsekvensering (WES/WGS). Videre er målet å karakterisere mekanismer som fører til pasientenes kliniske fenotyper ved bruk av *in vitro*-eksperimenter og studier i modellorganismer.

Prosjekter

- Studier i pasienter med spesifikke hjernemisdannelser
- Studier av musemodeller som uttrykker mutasjonen som gir Stormorken syndrom

Samarbeid

B. Paus, I-L Mero og Y. Sejersted (AMG), P. Strømme (OUS-Ullevål), S. Patzke (OUS-Radiumhospitalet), H. Nilsen (UiO/Ahus), G. Gunnes (NMBU), W. Louch (OUS-Ullevål), og S.P. Lyngstadaas (UiO). N. Katsanis og E.E. Davis (Advanced Center for Translational and Genetic Medicine, Children's Hospital of Chicago, USA), C. Bergmann (University of Freiburg, DE), B. Isidor og S. Küry (Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, France), W. Bergmeier (University of North Carolina at Chapel Hill, USA), og C. Romanin (Johannes Kepler University Linz, Austria).

Forskningsgruppen



Onkogenomikk

Forskningsgruppeleder Vessela Kristensen



Foto: Nicki Twang

Bakgrunn

Vi ønsker å forstå hvordan genetisk variasjon kan påvirke opphavet til somatiske mutasjoner i kreft, unormal genuttrykk og utvikling av en kreftcelle fra en normal celle. Vi kartlegger betydningen av mutasjoner, genvariasjoner, enamplifikasjoner og unormal genuttrykk i kreftutvikling og pasienter under behandling.

Mål

Vi ønsker å forstå betydningen av genetiske og epigenetiske variasjoner i kreft; både genvarianter som er arvet og «spontane» mutasjoner som er kreftrelatert. Vi kobler dette til farmakogenomikk generelt. Vi forsker på hva som skjer med genreguleringen på ulike nivåer i en celle: hva som gjør en normal celle til en kreftcelle, til en voksende kreftcelle, til en invaderende kreftcelle og til en kreftcelle som blir resistent mot behandling.

Prosjekter

Sammen med vårt nettverk av samarbeidspartnere jobber vi med følgende hovedprosjekter:

- **Genomvariasjon:** Sammen med brystkreft konsortium nasjonalt og internasjonalt har vi nylig avdekket flere hundre mulige risiko lokus (Credible Causal Variants, CCV) (nylig publisert i *Nature Genetics*). Vi jobber nå aktivt med å avdekke den regulatoriske funksjonen av disse variantene.
- **DNA metylering:** Vi har vist at epigenetiske forandringer gir tydelige forandringer i kreftcellen. Det skjer spesielt i regulatoriske områder (kalt enhancers) i distinkte kloner i svulsten (publisert i *Nature communications*). Vi studerer hvilke metabolske- og signalveier som er rammet av unormal genmetylering og hvordan de bidrar til videre sub-klassifisering av brystkreft.
- **Dataintegring:** Vi fortsetter å utvikle matematiske modeller for storskalaanalyse kreftforskning. Etter å ha publisert mye på mange forskjellige molekylære nivåer er det nå mulig å se hvordan alt henger sammen. Mye av det vi oppdager gjenspeiler det samme prinsippet og den samme biologien som kan peke på nye strategier for målrettet terapi.
- **Non-canonical transcriptomes:** Vi har kartlagt alternativ bruk av RNA-spleis varianter og unormal uttrykk av lnc (long non-coding)RNA i brystkreft. Vi jobber med å avklare den regulatoriske betydningen av disse molekylene i brystkreft etiologi.
- **Immun signalisering:** Vi har brukt bioinformatiske metoder for å profilere svulster basert på deres immune turnover (Publisert i *Nature communications* i 2019, *highlight in New England J.*)

Samarbeid

Vi har et bredt samarbeidsnettverk nasjonalt, og med ledende universiteter i Europa og USA. Vi får støtte fra Kreftforeningen (The genetic make-up of breast cancer), Rosa Sløyfe (Hereditary breast cancer), Helse Sør-Øst og Forskningsrådet. Vi leder convergence grant from UiO-Life Science (Personalised Patient Care, PerCaThe) og er medlemmer i TRANSCAN EpiMark EU network. I 2019 ble vi tildelt koordinatorrollen i et EU prosjekt fra Horison2020 (RESCUER) (60 millioner NOK), og samkoordinerer et annet prosjekt fra EraCoSys nettverket.

Forskningsgruppen

Gruppen arbeider tett med klinikere, patologer og onkologer, samt matematikere og bioinformatikere på Medisinsk Fakultet ved Avdeling for Biostatistikk, IMB (Institutt for medisinske basalfag) og NCMM (Norsk senter for molekylær medisin).

Publication activity: 19 publications in 2019, 2 book chapters.



Foto: Jörg Tost

Forskning ved Enhet for hjertegenetikk

Forskningsgruppeleder Trond P. Leren



Foto: Privat

Bakgrunn

Et høyt nivå av low density lipoprotein (LDL)-kolesterol er en viktig risikofaktor for hjerte- og karsykdom, og det er godt dokumentert at kolesterolsenkende behandling, i betydelig grad reduserer denne risikoen. De vanligst brukte kolesterolsenkende medikamentene er statiner, og disse kan senke LDL-kolesterolverdier med ca. 50%. Imidlertid er det en viss andel av pasientene som ikke kan benytte statiner på grunn av bivirkninger, og det er også en viss andel av pasientene som ikke får tilstrekkelig reduksjon i LDL-kolesterolverdier med statiner alene. Det er derfor behov for å utvikle nye typer kolesterolsenkende medikamenter. For å identifisere angrepspunkter for nye typer av kolesterolsenkende medikamenter, er det behov for å skaffe til veie ny kunnskap om hvordan den cellulære kolesterolomsetningen er regulert.

Mål

Hovedmålet for forskningsprosjektene ved Enhet for hjertegenetikk er å fremskaffe ny kunnskap om hvordan den cellulære kolesterolomsetningen er regulert.

Prosjekter

- PCSK9-medierte degradering av LDL-reseptorer
- Syntese og degradering av LDL-reseptorer
- Effekt av kinase-hemmere på antall LDL-reseptorer
- Intracellulær kolesteroltransport
- Sammenheng mellom struktur og funksjon av lysosomal acid lipase

Samarbeid

Vi har et nært samarbeid med Jon K. Lærdahl ved Avdeling for mikrobiologi, Oslo universitetssykehus/Avdeling for informatikk, Universitetet i Oslo.

Forskningsgruppen

Gruppeleder: Trond P. Leren

Gruppemedlemmer:

Soheil Naderi

Thea Bismo Strøm

Hilde Sundvold

Luis Costa

Katrine Bjune

Terje Vinje

Martin Prøven Bogsrud



Årsrapport 2019

Genetikk ved autoimmunitet

Forskningsgrupeleder Benedicte Lie

Bakgrunn

Ved autoimmune sykdommer angriper kroppens immunsystem feilaktig friske celler, og ødelegger disse og vevet de tilhører. Eksempler på slike sykdommer er leddgikt, myastenia gravis og type 1 diabetes. I tillegg undersøker vi om autoimmunitet kan være en årsak til lidelser som ME/CFS (myalgisk encefalopati/kronisk utmattelsessyndrom), og langvarige smerter i korsryggen med modic forandringer.



Benedicte A. Lie

For å avdekke hvilke arvelige faktorer som bidrar til at man utvikler sykdom, undersøker vi et stort antall pasienter som også er godt beskrevet klinisk. Dessuten studerer vi samspillet mellom risikofaktorer fra gener og fra miljø. Funksjonsstudier av RNA-ekspresjon, metylering, mikroRNA og proteinanalyser utfyller de genetiske studiene. Vi ønsker å belyse rollen risikogene har i sykdomsutviklingen, og oppdage nye biomarkører som kan brukes til å målrette behandlingen.

Mål

Å forstå molekylære mekanismer som leder til autoimmune sykdommer.

Prosjekter

- Epigenetiske endringer forbundet med revmatoid artritt og behandlingsrespons
- Immungenetiske studier av CFS/ME
- Avdekke molekylære karakteristika ved korsryggssmerter med modic forandringer
- Cellulære og molekylære studier av tymus med hensyn til autoimmunitet

Samarbeid

Espen Haavardsholm, Maria Mjaavatten, og medarbeidere, Revmatologisk avdeling, Diakonhjemmet; Tematisk forskningsområde Diabetes, OUS; John Anker Zwart, FORMI, OUS; Arnt Fiane, Thoraks kirurgisk, OUS; Angelina Maniaol og Emily Kerty, Nevrologisk avd, OUS; Alberto Pugliese, USA; Mary Carrington, USA; Paul Norman, USA; Andre Franke, Tyskland; Sædis Sævarsdottir, Island; Pierre Antoine Gourraud, Frankrike; Sarah Teichmann, UK; Jesper Mehlsen, Danmark; James Traherne, UK.

Forskningsgruppen



Prosjektgruppe: Kreft og Koagulasjon

Forskningsgruppeleder Nina Iversen



Foto: Privat

Bakgrunn

Koagulasjonssystemet er et nøye regulert system i blodet, og det fører til store konsekvenser som blødning eller trombose (blodpropp) hvis det oppstår en ubalanse i dette systemet. En slik ubalanse kan oppstå av arvelige defekter i koagulasjonsfaktorer eller av andre underliggende sykdommer som kreft og inflammasjon. Det er kjent at koagulasjonsaktiviteten øker og fører til økt risiko for trombose i kreftpasienter. Det viser seg også at koagulasjonsfaktorer kan påvirke selve kreftutviklingen.

Mål

Identifisere hvordan koagulasjonssystemet påvirker kreftutviklingen ved studier i pasientmaterialer og cellemodeller med mål å finne ny behandling som kan redusere både kreftutvikling og risiko for trombose. Identifisere den genetiske årsaken og finne den funksjonelle effekten i sjeldne koagulasjons sykdommer som fører til trombose eller blødning.

Prosjekter

- Koagulasjonsfaktor FV rolle som en ny tumor hemmer i bryst og lever kreft
- Mekanismer som regulerer produksjonen av koagulasjonsfaktorer i kreft
- Fra genotype til molekylær mekanisme i arvelige koagulasjons sykdommer

Samarbeid

Prof. Per Morten Sandset's gruppe fra avdeling for Hematologi/Institutt for Indremedisinsk forskning, OUS. OSBREAC: Oslo breast cancer consortium, leder Kristine K Sahlberg Vestre Viken sykehus. Seksjonsoverlege Carola Henriksson, avdeling for medisinsk biokjemi, OUS. Overlege Heidi Glosli, Senter for sjeldne sykdommer, OUS. Prof Javier Corral, Universitetet i Murcia, Spania. Prof . Henri Versteeg, Universitetet i Leiden, Nederland.

Prosjektgruppen



Genetics and Computational Biology

Forskningsgruppeleder Robert Lyle



Foto: FHI

Bakgrunn

Gruppens nåværende forskning involverer genetikk og epigenetikk i en rekke samarbeidsprosjekter som blant annet omhandler medisiner under svangerskap, assistert reproduksjonsteknologi og biomarkører for kreft.

Mål

Målet for gruppen er å bruke genetiske og epigenetiske data for å forstå helseutfall. Vi bruker teknologi for storskalaanalyse (high-throughput technology), for eksempel Next-Generation Sekvensering og enkeltcelle sekvensering, i tillegg til cellekultur.

Prosjekter

- **PharmaTox Strategic Research Initiative:** PharmaTox ble etablert i 2015 som et prioritert forskningsinitiativ støttet av Det Matematisk Naturfaglige fakultet ved Universitetet i Oslo. Forskningsprosjektene involverer spesialister i nevrotoksikologi, farmakologi, teratologi, statistikk, bioinformatikk, epigenetikk og epidemiologi. PharmaTox har som mål å generere ny innsikt i legemiddeleffekter på menneskelig nevrotoksisitet og utvikling av nervesystemet. Vi bruker MoBa (Den norske mor, far og barn undersøkelsen) for å se på DNA-metylering hos barn født av mødre som har tatt medisiner (paracetamol, antidepressiva). I tillegg bruker vi embryonale stamceller (ESC) for å se på nevronal differensiering i nærvær av disse medisinene. (<https://www.mn.uio.no/farmasi/english/research/groups/pharmatox/>).
- **Centre for Fertility and Health (CeFH)** CeFH er et av Forskningsrådets Sentre for fremragende forskning. Det overordnede målet er økt forståelse for helsemessige implikasjoner av endringer i fruktbarhets- og familiestruktur. Innenfor CeFH har vi et delprosjekt, Study of assisted reproductive technology - epigenetic mechanisms (START), hvor vi ser på konsekvensene av assistert reproduksjonsteknologi på fremtidig helse. (www.cefh.no).
- **Kreftregisteret.** Vi bruker biologiske prøver fra Janus-kohorten (prospektiv forskningsbiobank (serum) fra landsdekkende helseundersøkelser i Norge) for å identifisere biomarkører for kreft (<https://www.kreftregisteret.no/Forskning/Prosjekter/Sma-ikke-kodende-RNA-som-tidlige-biomarkorer-for-kreft/>). I tillegg har vi et HORISONT2020-finansiert prosjekt i samarbeid med Universitetet i Heidelberg for å studere genetikken i galleblærekreft.

Samarbeid

Vår gruppe samarbeider med mange institusjoner gjennom samarbeidsprosjekter:

- Universitetet i Oslo
- Folkehelseinstituttet
- Kreftregisteret
- Universitetet i Heidelberg

Genotype og fenotype ved sjeldne tilstander

Forskningsgruppeleder Benedicte Paus



Foto: UIO

Bakgrunn

Utviklingen innen genteknologi og bioinformatikk har gitt store muligheter til å identifisere årsaken til genetiske tilstander. Det er et økende behov for kompetent klinisk genetisk karakterisering av pasienter, klinisk tolkning av resultater fra genetiske analyser, og genetisk veiledning. Å gjenkjenne og diagnostisere sjeldne genetiske tilstander er spesielt utfordrende.

Mål

Kombinasjonen av klinisk ekspertise, genomiske analyser og funksjonelle studier gjør det mulig å identifisere nye tilstander og å finne årsaken til tidligere beskrevne tilstander med ukjent årsak. Kunnskap om årsak og klinisk sykdomsforløp er premisser for å utvikle behandling for genetiske tilstander. Seksjon for klinisk genetikk ved AMG, OUS får henvist flest genetiske pasienter i Norge, og vi kjenner et ansvar for å gripe muligheten til pasientnær og vitenskapelig forskning.

Prosjekter

Kohortbasert identifisering og karakterisering av mutasjoner ved sjeldne genetiske tilstander:

- Genomsekvensering ved medfødte utviklingsavvik, øyesykdommer og epilepsi
- Genomsekvensering ved arvelige arteriesykdommer og Oslers sykdom

Kohortbasert karakterisering av sykdomsmekanismer ved sjeldne genetiske tilstander:

- Karakterisering av sykdomsmekanismer ved ciliopatii
- Karakterisering av forandringer i karveggen ved arvelige arteriesykdommer

Kohortbaserte studier av persontilpasset oppfølging og intervensjon:

- Persontilpasset behandling av barn og familier med kraniosynostose
- Norsk studie om Marfans syndrom. 10 års oppfølging av kohorten
- Kartlegging av risiko for ny primærsvulst ved retinoblastom
- Internasjonal multisenterstudie av oppfølging og intervensjon ved Huntingtons sykdom

Samarbeid

Forskningsgruppen samarbeider med andre seksjoner og forskningsgrupper ved AMG, andre avdelinger ved OUS og internasjonalt.

Forskningsgruppen

Gruppeleder: Benedicte Paus

Gruppemedlemmer:

Kathrine Bjørgo (MD), Anne Blomhoff (MD PhD), Elisabeth Dramstad (M. Sc.), Sidsel Egedal (M. Sc.), Madeleine Fannemel (MD), Arvid Heiberg (MD Professor em.), Ketil Riddervold Heimdal (MD PhD), Øivind Kanavin (MD), Sara Keim (MD), Linda Mathisen (MD), Inger-Lise Mero (MD PhD), Karen Helene Ørstavik (MD Prof. em.), Aleksandra Ratajska (MD), Oddveig Røsby (MD PhD), Cecilie Fremstad Rustad (MD) Yngve Sejersted (MD PhD), Kristoffer Sjøberg (MD PhD), Barbro Stadheim (MD), Elin Tønne (MD) Natalya Vigerust (MD PhD). Katrine Wirgenes (MD PhD),



Computational Biology Group (GBG)

Forskningsgruppeleder Simon Rayner



Foto: UiO

Bakgrunn

CBG utvikler beregningsmetoder og eksperimentelle verktøy ved å undersøke det ikke-kodende genomet. Deretter brukes metodene for å studere reguleringsrollene i disse regionene av genomet. Heller enn å bruke tradisjonelle tilnærminger som 1 til 1 forhold mellom en ikke-kodende region og dets mål, er vi interessert i å kartlegge 1-til-mange interaksjoner og de resulterende regulatoriske nettverk som dannes. Spesielt er vi interessert i å undersøke sammenhengen mellom etnisitet, genetisk variasjon i ikke-kodende regioner og den påfølgende effekten på regulatoriske nettverk. Vi utvikler både beregningsmetoder og eksperimentelle verktøy for å undersøke disse spørsmålene. På denne måten sikrer vi tilgang til data som er mest relevante for forskningsspørsmålene våre.

Forskningsgruppen er også en del av Hybrid Technology Hub, Organ on a Chip senter for fremragnede forskning. Vårt primære mål er å utvikle FAIR-baserte (Finable, Accessible, Interoperable, Reusable) løsninger for datahåndtering og integrering, og anvende kunstig intelligens baserte tilnærminger til dataanalyse og eksperimentell design. Vi er også interessert i å undersøke rollen av det ikke-kodende genomet i celledifferensiering.

Vi har også interesse for smittsom sykdom, og samarbeider tett med forskningsgrupper i Kina ved å undersøke pasienter med humant cytomegalovirus for å identifisere hvorfor noen infeksjoner er mer alvorlige enn andre. Vi bruker flere av genomanalyseverktøyene vi har utviklet for analyse av det ikke-kodende genomet.

Mål

- Utvikle nye beregningsmetoder, eksperimentelle verktøy og teori for å undersøke det ikke-kodende genomet
- Identifisere funksjonelle roller til det ikke-kodende genomet
- Bruke funnene våre klinisk ved å jobbe med klinikere i og utenfor Norge

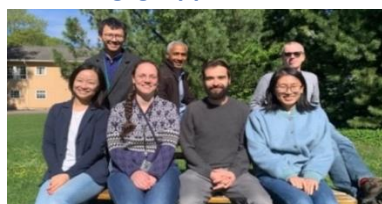
Prosjekter

- The role of the non-coding genome in disease
- The association between the non-coding genome and predisposition to disease
- Variation in the non-coding genome and ethnicity
- The epidemiology of infectious disease

Samarbeid

- Wellcome Trust, Cambridge
- Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences
- Chinese Centre for Disease Control Beijing
- Armauer Hansen Research Institute, Ethiopia

Forskningsgruppen



Årsrapport 2019

Digitale løsninger for genomisk medisin

Forskningsgruppeleder Dag Undlien



Foto: Niklas Leilo

Bakgrunn

Gruppen utvikler nye IKT-verktøy som gjør det mulig å implementere nye genomiske teknologier generelt, og high-throughput DNA sekvensering spesielt, som diagnostiske verktøy i helsevesenet. Formålet er å fasilitere innføring av persontilpasset medisin gjennom å utvikle skalerbare løsninger for presisjonsdiagnostikk. Gruppen jobber i tett samarbeid med de laboratoriediagnostiske enhetene i avdelingen og løsningene som utvikles springer ofte ut av brukerbehov i disse enhetene.

Mål

Å utvikle innovative IKT løsninger som muliggjøre skalerbar innføring av genombasert presisjonsdiagnostikk i det norske helsevesenet.

Prosjekter

- **Beregningsgenetikk som verktøy for økt medisinsk presisjon:** Dette prosjektet som ledes av Magnus Vigeland, matematiker og post doc, er finansiert av strategiske rekrutteringsmidler fra det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. Prosjektet går ut på å gjøre matematisk modellering for nedstrømsanalyse av helgenomdata, utvikle nye statistiske modeller for risikovurdering og prioritering av gener og varianter funnet ved genomsekvensering og lage algoritmer for estimering av norske haplotyper og anvendelser av disse i diagnostikk av norske pasienter.
- **BIGMED:** Dette forsknings- og innovasjonsprosjektet er et fyrtårnsprosjekt finansiert av Norges Forskningsråds IKT pluss program og ledes av Erik Fosse ved Innovasjonssenteret, OUS om vi er partner i. To av arbeidspakkene i prosjektet ledes av henholdsvis Tony Håndstad og Yngve Sejersted som er medlemmer av forskningsgruppen. Prosjektet har som mål å identifisere flaskehals for innføring av presisjonsmedisin og utvikle IKT verktøy som kan løse disse.
- **Bruk av sekvenseringsdata til å skreddersy medisinsk behandling:** Målsettingen med dette prosjektet, som er finansiert av BIGMED-midler og en innovasjonsbevilgning fra Helse Sør-Øst er å undersøke hvordan man basert på helgenomsekvenseringsdata kan nyttiggjøres til å gi en fullstendig farmakogenetisk profil. Vi ønsker å utvikle en «ende til ende» automatisert IKT-løsning for analysing av farmakogentisk variasjon som kan nyttiggjøres i klinikken. Prosjektet utføres i samarbeid med farmakologisk avdeling, OUS og DIPS.

Samarbeid

Gruppen har et bredt nasjonalt og internasjonalt samarbeid. Vi jobber tett med flere industriaktører hvor DNVGL har vært den mest sentrale i 2019. Vi samarbeider aktivt med juridisk fakultet, UiO og juridisk avdeling, OUS om juridiske problemstillinger. Av internasjonalt samarbeid vil vi særlig trekke fram samarbeidet innen Nordic Alliance for Clinical Genomics.

Produkter og publikasjoner

Vi har utviklet flere IKT-løsninger; se <https://www.ous-research.no/home/digigen/Products/19426>. I 2019 har vi levert inn to DOFler for henholdsvis Variant Exchange, en databaseløsning for deling av klinisk fortolkete genetiske varianter i samarbeid med DNVGL og Clinical Genomics, SciLifeLab og ELLA et beslutningsstøtte- og dokumentasjonsverktøy for varianttolkning. Begge DOFlene har blitt «antatt» av Inven2. Gruppen har publisert 2 artikler i 2019.

Forskningsgruppe for arvelig kreft

Forskningsgruppeleder Lovise Mæhle



Bakgrunn

Pasienter ved Seksjon for arvelig kreft kan inkluderes i kvalitets- og forskningsprosjekter for at helsetilbudet skal bli bedre.

I 2017 ble det opprettet godkjent **kvalitetsregister** for arvelig kreft der alle polikliniske pasienter inkluderes fortløpende.

Forskningsregister for **arvelig prostatakraft** er etablert.

Forskningsregister for **all arvelig kreft** under etablering.

Mål

Å få kunnskap som gir personer med en genetisk disposisjon for kreft bedre muligheter for

- forebygging av kreft
- tidligdiagnostikk og
- persontilpasset behandling.

Prosjekter

- Premaligne lidelser i bryst, ledes av Mammografiscreeningen/Kreftregisteret, Tone Vamre
- Effekt av hysterektomi på gjennomføring av coloscopi hos kvinner med Lynch Syndrom, LIS-forskningsprosjekt AMG, Hanne Hyldebrandt og Astrid Stormorken
- Improving the practice of genetic testing of breast cancer patients, Forskerstipend finansiert av Kreftforeningen, Eli Marie Grindedal og Kjersti Jørgensen
- Clinical outcomes in Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach (GAPPS) Internasjonal multisenterstudie utgående fra University of British Columbia i Canada. I samarbeid med Avdeling for medisinsk genetikk, Haukeland sykehus, Kristine Lillestøl og Astrid Stormorken
- Genetiske årsaker til blærekreft, samarbeid med urologisk avdeling på AHUS og Kreftavdelingen i Østfold, Eli Marie Grindedal, Teresia Wangensteen og Lovise Mæhle
- GENEPAC (Genetiske risikofaktorer for pankreaskreft), Initiert av forskningsgruppe ved AMG, Samarbeid med Kreftregisteret, ICR UK og NCI USA Eli Marie Grindedal og Lovise Mæhle
- IMPACT (Identification of Men With a Genetic Predisposition to ProstAte Cancer), Lovise Mæhle med Institute of Cancer Research UK
- Practical (Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer Associated Alterations in the Genome) og Genpros (analysing outcomes after prostate cancer diagnosis and treatment in carriers of rare germline mutations in cancer predisposition genes), Eli Grindedal med Institute of Cancer Research UK
- Autofagi og kreftutvikling hos pasienter med genfeil i FLCN
- Kjersti Jørgensen i samarbeid med Helene Knævelsrud ved Radiumhospitalet

Samarbeid

Institute of Cancer Research UK

National Cancer Institute, USA

Medisinsk genetiske avdelinger i Norge

Kliniske avdelinger ved OUS

Kreftregisteret



POST-PCR HTS

VERY IMPORTANT!
PLEASE DO NOT
REMOVE THIS LABEL

A09943

Wash Flow Cell
Wash Reagents
Used Reagent Containers

Close Flow Cell

X Exit

NovaSeq™ 6000

illumina

Publikasjoner

Akkouh IA, Skrede S, **Holmgren A**, Ersland KM, **Hansson L**, Bahrami S, Andreassen OA, Steen VM, **Djurovic S**, **Hughes T**. Exploring lithium's transcriptional mechanisms of action in bipolar disorder: a multi-step study. *Neuropsychopharmacology* 2019.

Alnæs D, Kaufmann T, van der Meer D ... **Djurovic S** et al. Brain Heterogeneity in Schizophrenia and Its Association With Polygenic Risk. *JAMA Psychiatry* 2019;76:739-748.

Aslaksen S, Methlie P, **Vigeland MD** ... **Sheng Y** ... **Skinningrud B**, **Undlien DE** et al. Coexistence of Congenital Adrenal Hyperplasia and Autoimmune Addison's Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:648.

Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U ... **Rustad CF** et al. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. *Hemasphere* 2019;3:e321.

Berger TC, **Vigeland MD**, **Hjorthaug HS**, Etholm L, Nome CG, Taubøll E, Heuser K, **Selmer KK**. Neuronal and glial DNA methylation and gene expression changes in early epileptogenesis. *PLoS One* 2019;14:e0226575.

Bizuayehu TT, Mommens M, **Sundaram AYM**, Dhanasiri AKS, Babiak I. Postovulatory maternal transcriptome in Atlantic salmon and its relation to developmental potential of embryos. *BMC Genomics* 2019;20:315.

Bjune K, **Wierød L**, **Naderi S**. Inhibitors of AKT kinase increase LDL receptor mRNA expression by two different mechanisms. *PLoS One* 2019;14:e0218537.

Bogsrud MP, Græsdal A, Johansen D, Langslet G, Hovland A, Arnesen KE, Mundal LJ, Retterstøl K, Wium C, Holven KB. LDL-cholesterol goal achievement, cardiovascular disease, and attributed risk of Lp(a) in a large cohort of predominantly genetically verified familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2019;13:279-286.

Bownass L, Abbs S, Armstrong R ... **Rustad CF** et al. PAPSS2-related brachyolmia: Clinical and radiological phenotype in 18 new cases. *Am J Med Genet A* 2019;179:1884-1894.

Bratlie S, Halvorsen K, Myskja BK, ... **Paus B**, et al. A novel governance framework for GMO: A tiered, more flexible regulation for GMOs would help to stimulate innovation and public debate. *EMBO Rep* 2019; 20 (5).

Bråten LCH, Rolfsen MP, Espeland A ... **Lie BA** et al. Efficacy of antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and Modic changes (the AIM study): double blind, randomised, placebo controlled, multicentre trial. *BMJ* 2019;367:l5654.

Böker T, Vanem TT, Pripp AH, Rand-Hendriksen S, **Paus B**, Smith HJ, Lundby R. Dural ectasia in Marfan syndrome and other hereditary connective tissue disorders: a 10-year follow-up study. *Spine J* 2019;19:1412-1421.

Cernilogar FM, Hasenöder S, Wang Z ... **Evenroed IM**, **Gilfillan GD** et al. Pre-marked chromatin and transcription factor co-binding shape the pioneering activity of Foxa2. *Nucleic Acids Res* 2019;47:9069-9086.

Årsrapport 2019

Choquet M, Smolina I, Dhanasiri AKS, Blanco-Bercial L, Kopp M, Jueterbock A, **Sundaram AYM**, Hoarau G. Towards population genomics in non-model species with large genomes: a case study of the marine zooplankton *Calanus finmarchicus*. *R Soc Open Sci* 2019;6:180608.

Creese B, Vassos E, Bergh S ... **Djurovic S** et al. Examining the association between genetic liability for schizophrenia and psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry* 2019;9:273.

Drange OK, Smeland OB, Shadrin AA ... Hassani S, **Djurovic S** et al. Genetic Overlap Between Alzheimer's Disease and Bipolar Disorder Implicates the MARK2 and VAC14 Genes. *Front Neurosci* 2019;13:220.

Dyment DA, Terhal PA, **Rustad CF** et al. De novo substitutions of TRPM3 cause intellectual disability and epilepsy. *Eur J Hum Genet* 2019;27:1611-1618.

Ellervik C, Roselli C, **Christophersen IE** et al. Assessment of the Relationship Between Genetic Determinants of Thyroid Function and Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Cardiol* 2019;4:144-152.

Fossli M, Manaf A, Lerdrup M, Hansen K, **Gilfillan GD**, Dahl JA. Going low to reach high: Small-scale ChIP-seq maps new terrain. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2019;12:e1465.

Frei O, Holland D, Smeland OB ... **Djurovic S** et al. Bivariate causal mixture model quantifies polygenic overlap between complex traits beyond genetic correlation. *Nat Commun* 2019;10:2417.

Furi L, Crawford LA, Rangel-Pineros G ... **Engelsen Fjelland K, Gilfillan GD** et al. Methylation Warfare: Interaction of Pneumococcal Bacteriophages with Their Host. *J Bacteriol* 2019;201.

Gabrielsen ISM, Helgeland H, Akselsen H, D Aass HC, Sundaram AYM, Snowwhite IV, Pugliese A, Flåm ST, Lie BA. Transcriptomes of antigen presenting cells in human thymus. *PLoS One* 2019;14:e0218858.

Gamage TH, Lengle E, Gunnes G ... Holmgren A ... Misceo D, Frengen E. STIM1 R304W in mice causes subgingival hair growth and an increased fraction of trabecular bone. *Cell Calcium* 2019;85:102110.

Gervin K, Salas LA, Bakulski KM ... **Lyle R** et al. Systematic evaluation and validation of reference and library selection methods for deconvolution of cord blood DNA methylation data. *Clin Epigenetics* 2019;11:125.

Grove J, Ripke S, Als TD ... **Djurovic S** et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet* 2019;51:431-444.

Gudmundsson OO, Walters GB, Ingason A ... **Djurovic S** et al. Attention-deficit hyperactivity disorder shares copy number variant risk with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry* 2019;9:258.

Heinicke F, Zhong X, Zucknick M ... Sundaram AYM, T Flåm S, Leithaug M, Dalland M ... Rayner S, Lie BA, Gilfillan GD. Systematic assessment of commercially available low-input miRNA library preparation kits. *RNA Biol* 2019;17:75-86.

Helgeland J, Tomic O, Hansen TM, Kristoffersen DT, **Hassani S**, Lindahl AK. Postoperative wound dehiscence after laparotomy: a useful healthcare quality indicator? A cohort study based on Norwegian hospital administrative data. *BMJ Open* 2019;9:e026422.

Henriksen MW, Breck H, von Tetzchner S, **Paus B**, Skjeldal OH. Medical Issues in Adults with Rett Syndrome - A National Survey. *Dev Neurorehabil* 2019;23:106-112.

Holtan JP, **Selmer KK**, **Heimdal KR**, Bragadóttir R. Inherited retinal disease in Norway - a characterization of current clinical and genetic knowledge. *Acta Ophthalmol* 2019.

Holven KB, Ulven SM, **Bogsrud MP**. Editorial Comment: Hyperlipidaemia and cardiovascular disease and impact of early cholesterol accumulation. *Curr Opin Lipidol*, 2019; 30 (6): 490-493.

Huckins LM, Dobbyn A, Ruderfer DM et al. Gene expression imputation across multiple brain regions provides insights into schizophrenia risk. *Nat Genet* 2019;51:659-674.

Hughes T, Simon GP, Saito K. Light-Healable Epoxy Polymer Networks via Anthracene Dimer Scission of Diamine Crosslinker. *ACS Appl Mater Interfaces* 2019;11:19429-19443.

Jahic A, Günther S, Muschol N, **Fossøy Stadheim B**, **Braaten Ø**, **Kjensli Hyldebrandt H**, Kuiper GA, Tylee K, Wijburg FA, Beetz C. "Missing mutations" in MPS I: Identification of two novel copy number variations by an IDUA-specific in house MLPA assay. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7:e00615.

Jansen IE, Savage JE, Watanabe K ... **Djurovic S** et al. Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nat Genet* 2019;51:404-413.

Jiang X, Finucane HK, Schumacher FR ... **Maehle L** et al. Shared heritability and functional enrichment across six solid cancers. *Nat Commun* 2019;10:431.

Johannessen M, Haugen IB, Bakken TL, **Braaten Ø**. A 22q13.33 duplication harbouring the SHANK3 gene: does it cause neuropsychiatric disorders?. *BMJ Case Rep* 2019;12.

Juvodden HT, **Viken MK**, Nordstrand SEH, Viste R, Westlye LT, Thorsby PM, **Lie BA**, Knudsen-Heier S. HLA and sleep parameter associations in post-H1N1 narcolepsy type 1 patients and first-degree relatives. *Sleep* 2019.

Kalstø SM, Siland JE, Rienstra M, **Christophersen IE**. Atrial Fibrillation Genetics Update: Toward Clinical Implementation. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:127.

Karlsen TA, **Sundaram AYM**, Brinchmann JE. Single-Cell RNA Sequencing of In Vitro Expanded Chondrocytes: MSC-Like Cells With No Evidence of Distinct Subsets. *Cartilage* 2019:1947603519847746.

Kaufmann T, van der Meer D, Doan NT ... **Djurovic S** et al. Common brain disorders are associated with heritable patterns of apparent aging of the brain. *Nat Neurosci* 2019;22:1617-1623.

Khezri A, Narud B, Stenseth EB ... **Lyle R** et al. DNA methylation patterns vary in boar sperm cells with different levels of DNA fragmentation. *BMC Genomics* 2019;20:897.

Kjeldsen-Kragh J, Titze TL, **Lie BA**, Vaage JT, Kjær M. HLA-DRB3*01:01 exhibits a dose-dependent impact on HPA-1a antibody levels in HPA-1a-immunized women. *Blood Adv* 2019;3:945-951.

Krogh HW, Svendsen K, Igland J, Mundal LJ, Holven KB, **Bogsrud MP**, **Leren TP**, Retterstøl K. Lower risk of smoking-related cancer in individuals with familial hypercholesterolemia compared with controls: a prospective matched cohort study. *Sci Rep* 2019;9:19273.

Årsrapport 2019

Lam M, Hill WD, Trampush JW ... **Djurovic S** et al. Pleiotropic Meta-Analysis of Cognition, Education, and Schizophrenia Differentiates Roles of Early Neurodevelopmental and Adult Synaptic Pathways. *Am J Hum Genet* 2019;105:334-350.

Law PJ, Timofeeva M, Fernandez-Rozadilla C et al. Association analyses identify 31 new risk loci for colorectal cancer susceptibility. *Nat Commun* 2019;10:2154.

Liang F, Lv K, Wang Y ... **Rayner S** et al. Personalized Epigenome Remodeling Under Biochemical and Psychological Changes During Long-Term Isolation Environment. *Front Physiol* 2019;10:932.

Lin A, Sved Skottvoll F, **Rayner S**, Pedersen-Bjergaard S, Sullivan G, Krauss S, Ray Wilson S, Harrison S. 3D cell culture models and organ-on-a-chip: Meet separation science and mass spectrometry. *Electrophoresis* 2019;41:56-64.

López-Isac E, Acosta-Herrera M, Kerick M ... **Lie B** et al. GWAS for systemic sclerosis identifies multiple risk loci and highlights fibrotic and vasculopathy pathways. *Nat Commun* 2019;10:4955.

Loveday C, Sud A, Litchfield K et al. Runs of homozygosity and testicular cancer risk. *Andrology* 2019;7:555-564.

Malt EA, Juhasz K, Frengen A, **Wangensteen T**, Emilsen NM, Hansen B, Agafonov O, Nilsen HL. Neuropsychiatric phenotype in relation to gene variants in the hemizygous allele in 3q29 deletion carriers: A case series. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7:e889.

Marbach F, **Rustad CF**, Riess A et al. The Discovery of a LEMD2-Associated Nuclear Envelopathy with Early Progeroid Appearance Suggests Advanced Applications for AI-Driven Facial Phenotyping. *Am J Hum Genet* 2019;104:749-757.

Mármol-Sánchez E, Cirera S, Quintanilla R, Pla A, Amills M. Discovery and annotation of novel microRNAs in the porcine genome by using a semi-supervised transductive learning approach. *Genomics* 2019.

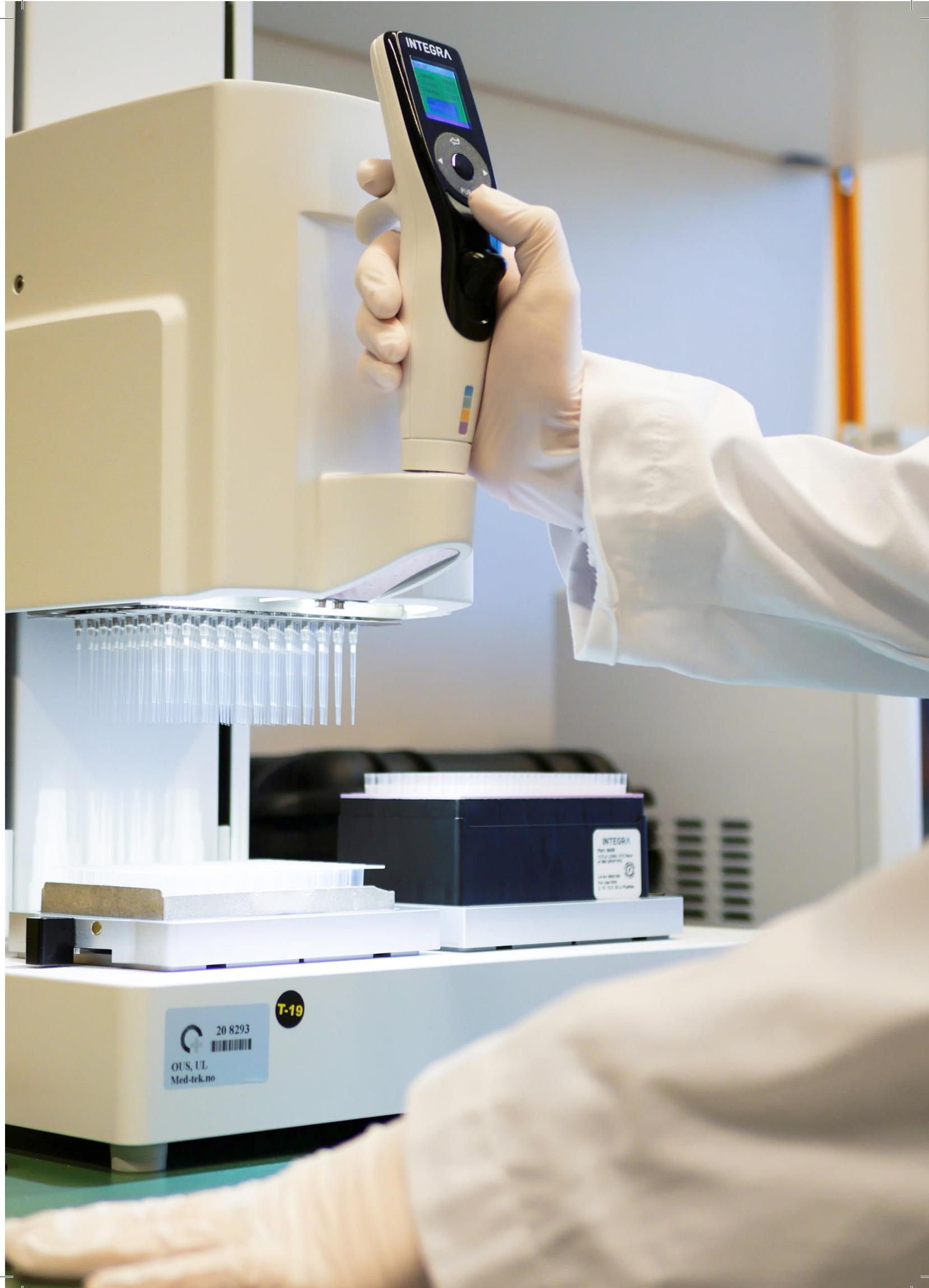
Mullins N, Bigdeli TB, Børghlum AD ... **Djurovic S** et al. GWAS of Suicide Attempt in Psychiatric Disorders and Association With Major Depression Polygenic Risk Scores. *Am J Psychiatry* 2019;176:651-660.

Mundal LJ, Hovland A, Igland J, Veierød MB, Holven KB, **Bogsrud MP**, Tell GS, **Leren TP**, Retterstøl K. Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Risk of Aortic Valve Stenosis in Familial Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2019;4:1156-1159.

Mäki-Marttunen T, Kaufmann T, Elvsåshagen T ... **Djurovic S** et al. Biophysical Psychiatry-How Computational Neuroscience Can Help to Understand the Complex Mechanisms of Mental Disorders. *Front Psychiatry* 2019;10:534.

Mäki-Marttunen T, Krull F, Bettella F ... **Djurovic S** et al. Alterations in Schizophrenia-Associated Genes Can Lead to Increased Power in Delta Oscillations. *Cereb Cortex* 2019;29:875-891.

Mørch RH, Dieset I, Færden A ... **Djurovic S** et al. Inflammatory markers are altered in severe mental disorders independent of comorbid cardiometabolic disease risk factors - ERRATUM. *Psychol Med* 2019;49:1758.



20 8293
OUS, UL
Med-tek.no

T-19

INTEGRA
Part: 8406
10.0 µL (max. 100 µL)
4000 (max. 10000)
10.0 µL (max. 100 µL)
4000 (max. 10000)

Mørch RH, Dieset I, Færden A ... **Djurovic S** et al. Inflammatory markers are altered in severe mental disorders independent of comorbid cardiometabolic disease risk factors. *Psychol Med* 2019;49:1749-1757.

O'Connell KS, Shadrin A, Bahrami S ... **Djurovic S** et al. Identification of genetic overlap and novel risk loci for attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2019.

O'Connell KS, Shadrin A, Smeland OB ... **Djurovic S** et al. Identification of Genetic Loci Shared Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Intelligence, and Educational Attainment. *Biol Psychiatry* 2019.

Page EC, Bancroft EK, Brook MN ... **Maehle L, Grindedal EM** et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol* 2019;76:831-842.

Pedersen S, Bliksrud YT, **Selmer KK**, Ramm-Pettersen A. Pyruvate dehydrogenase deficiency. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2019;139.

Pedersen S, Bliksrud YT, **Selmer KK**, Ramm-Pettersen A. Pyruvate dehydrogenase deficiency. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2019;139:1473-1476.

Pope MK, Ratajska A, Johnsen H, Rypdal KB, **Sejersted Y, Paus B**. Diagnostics of Hereditary Connective Tissue Disorders by Genetic Next-Generation Sequencing. *Genet Test Mol Biomarkers* 2019;23:783-790.

Ramaswami U, Futema M, **Bogsrud MP** et al. Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis* 2019;292:178-187.

Richards AL, Pardiñas AF, Frizzati A ... **Djurovic S**, Espeseth T et al. The Relationship Between Polygenic Risk Scores and Cognition in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2019.

Rongve A, Witoelar A, Ruiz A ... **Djurovic S** et al. GBA and APOE ε4 associate with sporadic dementia with Lewy bodies in European genome wide association study. *Sci Rep* 2019;9:7013.

Rongve A, Witoelar A, Ruiz A, **Athanasu L, ...Djurovic S**, et al. . Author Correction: GBA and APOE ε4 associate with sporadic dementia with Lewy bodies in European genome wide association study. *Sci Rep*, 2019; 9 (1): 15168.

Rydning SL, Koht J, **Sheng Y**, Sowa P, **Hjorthaug HS**, ... **Vigeland MD, Selmer KK** et al. Biallelic POLR3A variants confirmed as a frequent cause of hereditary ataxia and spastic paraparesis. *Brain*, 2019; 142 (4): e12.

Sanyal N, Lo MT, Kauppi K, **Djurovic S**, Andreassen OA, Johnson VE, Chen CH. GWASinlps: non-local prior based iterative SNP selection tool for genome-wide association studies. *Bioinformatics* 2019;35:1-11.

Sanyal N, Lo MT, Kauppi K, **Djurovic S**, et al.. GWASinlps: non-local prior based iterative SNP selection tool for genome-wide association studies. *Bioinformatics*, 2019; 35 (1): 1-11.

Satizabal CL, Adams HHH, Hibar DP ... **Djurovic S** et al. Genetic architecture of subcortical brain structures in 38,851 individuals. *Nat Genet* 2019;51:1624-1636.

Schumacher FR, Olama AAA, Berndt SI ... **Maehle L, Grindedal EM** et al. Author Correction: Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2019;51:363.

Sumathipala D, Strømme P, Gilissen C, ..., **Frengen E, Misceo D**. TBCK Encephaloneuropathy With Abnormal Lysosomal Storage: Use of a Structural Variant Bioinformatics Pipeline on Whole-Genome Sequencing Data Unravels a 20-Year-Old Clinical Mystery. *Pediatr Neurol*, 2019;96: 74-75.

Schwarz E, Doan NT, Pergola G et al. Reproducible grey matter patterns index a multivariate, global alteration of brain structure in schizophrenia and bipolar disorder. *Transl Psychiatry* 2019;9:12.

Seifert MB, Olesen MS, **Christophersen IE**, Nielsen JB, Carlson J, Holmqvist F, Tveit A, Haunsø S, Svendsen JH, Platonov PG. Genetic variants on chromosomes 7p31 and 12p12 are associated with abnormal atrial electrical activation in patients with early-onset lone atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2019;24:e12661.

Skretting G, Andersen E, Myklebust CF, Sandset PM, **Tinholt M, Iversen N**, Stavik B. Transcription factor FOXP3: A repressor of the TFPI gene?. *J Cell Biochem* 2019;120:12924-12936.

Skugor A, Kjos NP, **Sundaram AYM**, Mydland LT, Ånestad R, Tauson AH, Øverland M. Effects of long-term feeding of rapeseed meal on skeletal muscle transcriptome, production efficiency and meat quality traits in Norwegian Landrace growing-finishing pigs. *PLoS One* 2019;14:e0220441.

Smeland OB, Bahrami S, Frei O ... **Djurovic S** et al. Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence. *Mol Psychiatry* 2019.

Smeland OB, Frei O, Shadrin A ... **Djurovic S** et al. Discovery of shared genomic loci using the conditional false discovery rate approach. *Hum Genet* 2019;139:85-94.

Stahl EA, Breen G, Forstner AJ ... **Djurovic S** et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet* 2019;51:793-803.

Steiniger J, Geirdal AØ, Osnes T, **Heimdahl KR**, Dheyauldeen S. Intranasal bevacizumab injections improve quality of life in HHT patients. *Laryngoscope* 2019.

Strøm TB, Bjune K, Costa LTD, Leren TP. Strategies to prevent cleavage of the linker region between ligand-binding repeats 4 and 5 of the LDL receptor. *Hum Mol Genet* 2019;28:3734-3741.

Strøm TB, Bjune K, Leren TP. Bone morphogenetic protein 1 cleaves the linker region between ligand-binding repeats 4 and 5 of the LDL receptor and makes the LDL receptor non-functional. *Hum Mol Genet* 2019.

Strøm TB, Vinje T, Bjune K, da Costa LT, Laerdahl JK, **Leren TP**. Lysosomal acid lipase does not have a propeptide and should not be considered being a proprotein. *Proteins* 2019;88:440-448.

Sundaram AYM, Garseth ÅH, Maccari G, Grimholt U. An Illumina approach to MHC typing of Atlantic salmon. *Immunogenetics* 2019;72:89-100.

Syvertsen M, **Selmer K**, Enger U, Nakken KO, Pal DK, Smith A, Koht J. Psychosocial complications in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019;90:122-128.

Sæbø Pettersen K, **Sundaram AYM**, Skjerdal T, Wasteson Y, Kijewski A, Lindbäck T, Aspholm M. Exposure to Broad-Spectrum Visible Light Causes Major Transcriptomic Changes in *Listeria monocytogenes* EGDe. *Appl Environ Microbiol* 2019;85.

Sønderby IE, Gústafsson Ó, Doan NT, Hibar ... et al.. Correction: Dose response of the 16p11.2 distal copy number variant on intracranial volume and basal ganglia. *Mol Psychiatry* (in press) 2019.

Tao XY, Li ML, Wang Q ... **Rayner S** et al. The reemergence of human rabies and emergence of an Indian subcontinent lineage in Tibet, China. *PLoS Negl Trop Dis* 2019;13:e0007036.

Vals MA, Ashikov A, Ilves P ... **Rustad CF** et al. Clinical, neuroradiological, and biochemical features of SLC35A2-CDG patients. *J Inherit Metab Dis* 2019;42:553-564.

Vinje T, Laerdahl JK, **Bjune K**, **Leren TP**, **Strøm TB**. Characterization of the mechanisms by which missense mutations in the lysosomal acid lipase gene disrupt enzymatic activity. *Hum Mol Genet* 2019;28:3043-3052.

Wangensteen T, **Felde CN**, **Ahmed D**, **Mæhle L**, **Ariansen SL**. Diagnostic mRNA splicing assay for variants in BRCA1 and BRCA2 identified two novel pathogenic splicing aberrations. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;17:14.

Wikenius E, Myhre AM, Page CM, Moe V, Smith L, Heiervang ER, **Undlien DE**, LeBlanc M. Prenatal maternal depressive symptoms and infant DNA methylation: a longitudinal epigenome-wide study. *Nord J Psychiatry* 2019;73:257-263.

Writing Committee for the ENIGMA-CNV Working Group, van der Meer D, **Sønderby IE** ... **Djurovic S** et al. Association of Copy Number Variation of the 15q11.2 BP1-BP2 Region With Cortical and Subcortical Morphology and Cognition. *JAMA Psychiatry* 2019:1-11.

Wu L, Wang JF, Cai QY ... **Grindedal EM** et al. Identification of Novel Susceptibility Loci and Genes for Prostate Cancer Risk: A Transcriptome-Wide Association Study in over 140,000 European Descendants. *Cancer Res.* 2019;79:3192-3204.

Zhong X, **Heinicke F**, **Rayner S**. miRBaseMiner, a tool for investigating miRBase content. *RNA Biol* 2019;16:1534-1546.

Zhong X, Pla A, **Rayner S**. Jasmine: a Java pipeline for isomiR characterization in miRNA-Seq Data. *Bioinformatics* 2019.

Zhong X, **Heinicke F**, **Lie BA**, **Rayner S**. Accurate Adapter Information Is Crucial for Reproducibility and Reusability in Small RNA Seq Studies. *Noncoding RNA*, 2019; 5 (4).

Øyri LKL, **Bogsrud MP**, Kristiansen AL, Myhre JB, Retterstøl K, Brekke HK, Gundersen TE, Andersen LF, Holven KB. Infant cholesterol and glycated haemoglobin concentrations vary widely-Associations with breastfeeding, infant diet and maternal biomarkers. *Acta Paediatr* 2019;109:115-121.

Aas M, **Djurovic S**, Ueland T et al. The relationship between physical activity, clinical and cognitive characteristics and BDNF mRNA levels in patients with severe mental disorders. *World J Biol Psychiatry* 2019;20:567-576.

Aas M, Elvsåshagen T, Westlye LT ... **Djurovic S** et al. Telomere length is associated with childhood trauma in patients with severe mental disorders. *Transl Psychiatry* 2019;9:97.



Strategidokument

Strategi og handlingsplan AMG 2019-2020

AMG leverer høyspesialiserte, gode og likeverdige tjenester til pasienter med genetiske sykdommer og deres familier.

AMG følger sykehusets overordnede strategi:

- *AMG skal ta utgangspunkt i pasientenes perspektiv*
- *AMG skal ha et arbeidsmiljø preget av åpenhet og respekt*
- *AMG skal være en lærende og skapende organisasjon*
- *AMG skal være en god samarbeidspartner og engasjert samfunnsaktør*

Fokusområder 2019-2020

I denne strategi- og handlingsplanen fokuserer vi på konkrete fokusområder som vi har identifisert som de viktigste utviklingsområdene for avdelingen i 2019-2020.

Tilpasse den genetiske konsultasjonen til de nye diagnostiske mulighetene (HTS);

Pasienter og familier testes bredere og tidligere enn før. Vi må tilpasse kommunikasjon og informasjonsflyt til nye metoder slik at pasienter og pårørende er trygge og godt ivaretatt

- Prøvesvarene gir mer kompliserte svar og flere svar med usikker betydning, vi må møte de kravene dette stiller blant annet gjennom mer effektiv samhandling innad i avdelingen, som oppstart av pasientoppfølgingsmøter lab/klinikk, hospitering, og utarbeide plan for mer effektiv samhandling med andre kliniske avdelinger
- Føre inn allerede eksisterende standardiserte pasientforløp i e-håndbok

Etablering av genomsekvensering som klinisk rutinetilbud: AMG tror at hovedtyngden av morgendagens diagnostikk innen medisinsk genetikk vil være basert på genomsekvensering. Metoden vil på sikt kunne erstatte andre metoder som karyotyping, aCGH, MLPA og Sangersekvensering ved de fleste problemstillinger. For å være godt forberedt for denne typen metodeskifter vil vi i 2019:

- Etablere diagnostisk test for kritisk syke nyfødte basert på genomsekvensering (hurtiggenom)
- Forberede AMG og AMG-personalet på mulige metodeskifter som vil komme i avdelingen: Innføring av genomsekvensering som metode vil kunne føre til et betydelig metodeskifte i avdelingen hvor noe av dagens metodikker vil kunne bli faset ut og/eller få vesentlig redusert aktivitet.
- Gjennomgå nytteverdien av ulike metoder og sammenligne med hva vi kunne ha oppnådd med genomsekvensering som alternativ metodikk
- Lage og implementere opplæringsplan for ansatte som jobber med metodikker som potensielt kan bli erstattet/utskiftet slik at disse vil ha tilegnet seg annen nyttig kompetanse hvis aktiviteten innen deres områder skulle bli vesentlig redusert

Årsrapport 2019

Utarbeide en overordnet IKT strategi for avdelingen: IKT verktøy er svært viktige for effektivitet, kvalitet og pasientsikkerhet. Det er derfor svært viktig at AMG til enhver tid besitter de beste IKT verktøy og har rett og tilstrekkelig IKT kompetanse. I 2019 vil vi:

- Klargjøre for anbud av nytt felles LIMS, og fortsette prosessen med anskaffelse ut fra hva som bevilges av finansiering fra OUS.
- Innføre felles IKT-analyseverktøy for alle laboratorieenheter mhp. HTS-data.
- Bidra til utvikling av Infrastruktur for Big Data i tråd med utviklingsplanen for OUS gjennom aktiv deltagelse i IKT utviklings- og innovasjonsprosjekter.
- Identifisere behov for IKT verktøy som hjelpeverktøy i klinisk genetikk og utarbeide en plan for anskaffelse og implementering av løsninger som vil bidra til økt kvalitet og effektivitet for vår polikliniske virksomhet. Delta i Prosjektet Forbedring av driften i OUS: Hjemmebaserte spesialisthelsetjenester ved OUS og e-konsultasjoner i OUS.
- Lage en plan for å etablere hel- og halvautomatiserte løsninger for reanalyse av genetiske data mtp å innføre systematisk reanalyse av tester som et rutinetilbud til pasienter på sikt.

Synliggjøring av avdelingens tilbud: Avdelingens tilbud til rekvirenter og pasienter bør bli synligere enn den er i dag. I 2019 vil vi:

- Utrede behov for brukerhåndbok for vårt diagnostiske repertoar som også skal være søkbar for eksterne.
- Etablere brukervennlige hjemmesider som behandlere og pasienter kan orientere seg i om hva vi tilbyr, hvordan de kan komme i kontakt med oss og med kopling til god informasjon om de tilstandene vi arbeider med.

Styrke forskningsaktiviteten ved AMG:

- Utarbeide en ny forskningsstrategi for avdelingen basert på innspill i SAB-evalueringen fra 2017.
- Øke antallet søknader til internasjonale finansieringsinstitusjoner; EU og andre.





Avdeling for medisinsk genetikk
Klinikk for laboratoriemedisin

