

# Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu on teadlaste käsutuses

Helene Alavere<sup>1</sup>, Krista Fischer<sup>1</sup>, Tõnu Esko<sup>1,2</sup>, Liis Leitsalu-Moynihan<sup>1</sup>, Andres Metspalu<sup>1,2</sup>

Eesti Arst 2012;  
91(4):190–198

Saabunud toimetusse:  
24.11.2011  
Avaldamiseks vastu võetud:  
20.01.2012  
Avaldatud internetis:  
30.04.2012

<sup>1</sup> TÜ Eesti geenivaramu,  
<sup>2</sup> TÜ molekulaar- ja  
rakubioloogia instituut

Korrespondent autor:  
Helene Alavere  
[helene.alavere@ut.ee](mailto:helene.alavere@ut.ee)

Võtmesõnad:  
TÜ Eesti geenivaramu,  
biopank, teadusuuringud,  
inimese geneetika  
ja genoomika,  
assotsiatsiooniuuringud,  
teaduskoostöö

Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu (TÜ EGV) on Tartu Ülikooli teadus- ja arendusasutus, mille eesmärk on edendada inimgeeniuringute arengut, koguda teavet Eesti rahvastiku tervise ja pärilikkuse kohta, rakendada geeniuringute tulemusel rahva tervise parandamiseks ning pühenduda teadus- ja arendustegevusele peamiselt genoomika alal koos selle rakendustega arstiteaduses ja teistes sellele lähedastes valdkondades.

TÜ EGV on loonud rahvastikupõhise biopanga, mis sisaldab 31.12.2011. a seisuga 51 534 eestimaalase isiku- ja terviseandmeid ning bioloogilist materjali (DNA, vereplasma, valged vererakud). TÜ EGV geenidonorid moodustavad prospektiivse kohordi, milles toimuvaid muutusi on võimalik jälgida paljude järgnevat aastate jooksul. Juba alanud ja järjest laienevad teadusuuringud aitavad välja selgitada, kuidas inimese genoomi varieeruvus, elustiil ja keskkonnategurid mõjutavad tema tervist. Lisaks terviseuuringutele saab TÜ EGV andmekogu kasutada ka laiemalt, et selgitada üldisemalt geneetilise tausta ja selle varieeruvuse mõju inimese fenotüübile, sh isikuomadustele. Kogutud andmed on sealjuures kasutatavad vähemalt 25–30 aastat, andmekogu pideva uuendamise teel püsib selle teaduslik potentsiaal edaspidigi. TÜ EGV eesmärk on rakendada geeniuringute tulemusel riiklikku tervishoiusüsteemi, võimaldades lisaks traditsioonilistele riskidele (vanus, sugu jt) ka patsientide geneetiliste erisuste arvestamist haiguste ennetamisel, diagnoosimisel ja ravimisel.

## ÜLEVAADE EESTI GEENIVARAMU LOOMISEST

Eesti geenivaramu (EGV) loomise idee sündis 1990. aastate lõpus (1) ja hakkas teostuma Eesti Geenikeskuse asutamisega 20. jaanuaril 1999. Sel ajajärgul arenes genoomika ennaktempos ning teadlaste ja avalikkuse ootused uute põhjanevate avastuste tegemise suhtes selles valdkonnas olid väga suured. Oli ilmne, et geneetilistest haigustest ei saa enam rääkida kui harva esinevatest ühe geeni muutusel põhinevatest erisustest, vaid pigem on kõik haigused teatud mõttes geneetilised, s.t inimese haigestumisel komplekshaigustesse on olulised nii pärilikud kui ka keskkonnategurid. Seesuguste haiguste põhjuste selgitamiseks ei piisa üksikute geenide uurimisest, vaid arvesse tuleb võtta ka keskkonna ja elustiili mõju inimese tervisele. Selliste uuringute tegemise aluseks on mahukad andmebaasid, mis lisaks koeproovidele ja terviseandmetele sisaldavad andmeid isiku tervisekäitumise ja olustiku kohta (2).

2000. aastal valmisid EGV loomise alusdokument ja inimgeeniuringute seaduse

(IgUS) eelnõu. IgUSe ja geenidoonori informeeritud nõusoleku vormi väljatöötamiseks loodi Justiitsministeeriumi töörühm. Nende dokumentide viimistlemisel kasutati ka tuntud bioetika eriteadlase professor Bartha Maria Knoppersi (McGilli Ülikool, Kanada) abi. Riigikogu võttis IgUSe vastu 13. detsembril 2000 ning see jõustus 8. jaanuaril 2001 (3). IgUSest tulenevalt asutas Vabariigi Valitsus 2001. aasta 26. märtsil Sihtasutuse Eesti Geenivaramu, mis kuulus Sotsiaalministeeriumi haldusalasse. Samal aastal asutati aktsiaselts EGeen, et tagada geenivaramu projekti rahastamine. Projekti alustamist toetas Eesti riik, kuid põhiraha laekus aastatel 2002–2004 siiski erainvestoritelt, nende hulgas kahekümnel Eestist pärit eraisikult, kes investeerisid ASI EGeen.

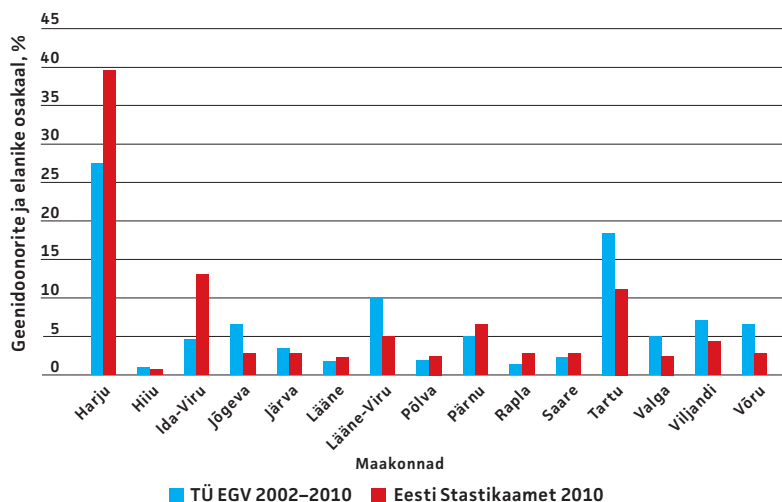
Andmekogumise alguses korraldati Tartu-, Saare- ja Lääne-Virumaal eeluuring, mille käigus katsetati kõiki andmekogumise protseduure ja infotehnoloogilisi lahendusi ning tehti vajalikud muudatused. Eeluuring kestis 2002. aasta septembrist kuni 2003. aasta aprillini. Esimeste geenidonorite

andmed saadeti EGVsse 7. oktoobril 2002 ning nende kogujateks olid perearstid Elvast ja Tartust. Andmekogumine laienes kiiresti teistesse maakondadesse ja 2003. aasta juuni lõpuks oli töösse kaasatud juba 12 maakonda. Uusi geenidoonoreid liitus kasvavas tempos kuni 2004. aastani ning esimese etapi lõpuks olid andmekogus 10 314 eestimaalase andmed. Andmekogujatena tegutsesid aastatel 2002–2004 põhiliselt perearstid. 36tunnise andmekoguja koolituse läbis 418 arsti ja 219 meditsiiniõde. Sõlmiti 211 andmekoguja lepingut kokku 284 meditsiinitöötajaga, kellest 82% alustas ka reaalselt tööd EGV andmebaasi loomisel.

Tegevuse alustamiseks sai EGV Eesti Vabariigi Valitsuselt 64 000 eurot finantstoeust, Ettevõtluse Arendamise Sihtasutuselt laenu 255 000 eurot (mille maksis Haridus- ja Teadusministeerium koos intressidega täielikult tagasi) ning 3,3 miljonit eurot panustas firma EGen Inc. (Delaware, USA). Saadud rahastus võimaldas EGV-l teha vajalikud infrastruktuursed ettevalmistused projekti käivitamiseks, koolitada andmekogujaid ja muud personali ning katta esimese 10 314 geenidoonori terviseandmete kogumisega ja koeproovide töötlemisega seotud kulud.

EGen Inc. lõpetas EGV rahastamise 2004. aasta detsembris seoses muutustega maailma finantsturgudel, mille tulemusena oli USAs järjest keerukam leida lisaraha Eesti biopanga projekti jaoks. EGV nõukogu pöördus Eesti Vabariigi Valitsuse poole ning läbirääkimiste tulemusena võttis valitsus 2006. aastal vastu otsuse rahastada EGV tegevust oma eelarvest. Aastatel 2004–2006 töö EGVs siiski ei seiskunud. Tööle õnnestus jätta vaid vähesed töötajad, kelle abiga suudeti säilitada varasematel aastatel kogutud kompetentsus. Toimus andmete korrastamine, andmekogumisprogrammi tarkvaralahenduse täiustamine jt olulised tegevused, et olla valmis andmekogumise kiireks taaskäivitamiseks.

14. veebruaril 2007 võttis Vabariigi Valitsus vastu IgUSE muutmise seaduse, mis muutis geenivaramu pidamise õiguslikku alust ning andis vastutava töötleja õigused seadusega üle Tartu Ülikoolile. 1. aprillil 2007 sai EGVst Tartu Ülikooli teadus- ja arendusasutus, mille uueks nimeks kinnitati Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu (ingl *Estonian Genome Center of University of Tartu*). Andmekogumine taaskäivitati juba 2007. aasta veebruaris. Sama aasta kevadel hakati andmeid koguma



Joonis 1. TÜ Eesti Geenivaramu ajavahemikul 2002–2010 kogutud geenidoonorite ja Eesti elanike (20aastased ja vanemad) osakaalud maakonniti.

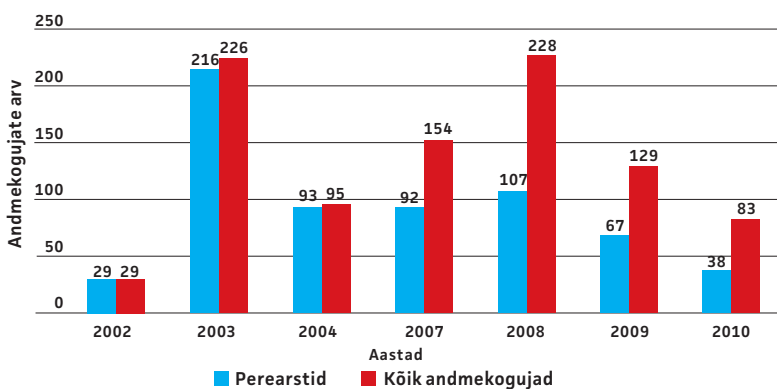
lisaks varasematele maakondadele ka Ida-Viru, Lääne ja Hiiu maakonnas. Sellega olid TÜ EGV töösse kaasatud kõik 15 Eesti maakonda. Koolitati lisaks 241 uut andmekogujat, sõlmiti 87 andmekoguja lepingut kokku 229 meditsiinitöötajaga, kellest 95% alustas andmekogumist. Raamlepingud sõlmiti mitmete Eesti haiglatega (TÜ Kliinikum, PERH, Ida-Tallinna Keskhaigla, Lõuna-Eesti Haigla, Pärnu Haigla jt), kus kokkulepete alusel töötas 102 andmekogujat. Tööd alustasid spetsiaalsed andmekogumiskabinetid Tallinnas, Tartus, Pärnus, Kohtla-Järvel, Võrus, Põlvas, Valgas jm. Aastatel 2007–2010 koguti 41 201 geenidoonori andmed (vt joonis 1).

Andmekogumine pole täielikult lõppenud ka praegu, kuid laiapõhjalist uute geenidoonorite kaasamist ei toimu. Soovijatel on siiski jätkuvalt võimalus liituda TÜ EGVga Tartus ja Tallinnas (vt <http://www.geenivaramu.ee>). Seda võimalust on küllaltki aktiivselt kasutatud ja geenidoonorite arv on praeguseks tõusnud juba ligi 52 000-ni, mis moodustab ca 5% Eesti täiskasvanud elanikkonnast. Sellise suurusega biopank kuulub rahvusvahelise tähtsusega biopankade hulka, muutes TÜ EGV atraktiivseks partneriks erinevatele teaduslikele koostööprojektidele, ning on Eestisse toonud märkimisväärselt palju teadusraha Euroopast.

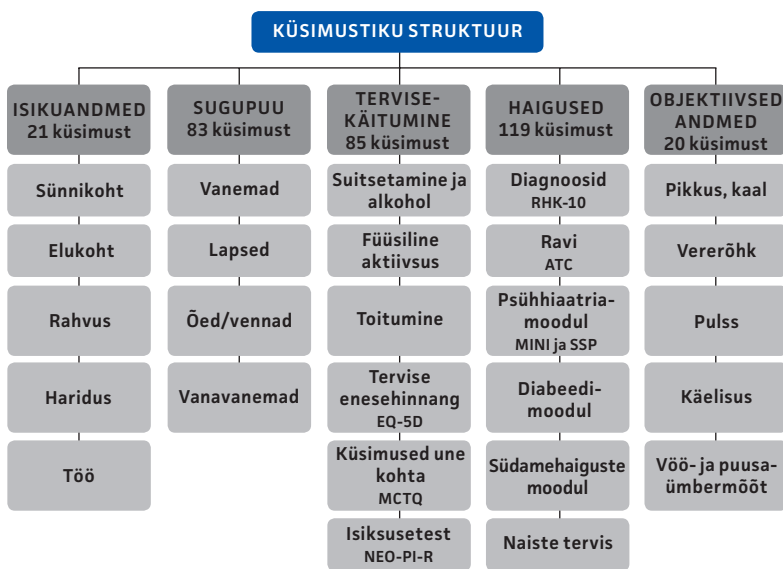
2011. aastal algas geenidoonorite kordusuuring eesmärgiga saada täiendav terviseinfo ja uus koeproov neilt, kes liitusid geenivaramuga mitu aastat tagasi. See võimaldab jälgida tervisliku seisundi muutusi ajas ning otsida koeproovist sellele viitavaid varaseid muutusi.

## ANDMETE KOGUMISE KIRJELDUS

Geenidonoriks võivad saada kõik eestimaalased alates 18. eluaastast vabatahtlikkuse alusel. Kõik geenidonorid täidavad ja allkirjastavad geenidonoriks saamiseks vastava informeeritud nõusoleku vormi. Andmekogud on riiklikku tervishoiutöötajate registrisse kantud meditsiinitöötajad, kes on läbinud spetsiaalse koolituse ja sõlminud lepingu geenivaramuga. Kokku on koolituse läbinud ligi 900 meedikut, kellest peaaegu pooled on perearstid, ülejäänud aga eriarstid ja meditsiiniõed. Leping sõlmiti kokku enam kui 500 koolitatud meditsiinitöötajaga,



Joonis 2. TÜ Eesti Geenivaramu aktiivsed andmekogud aastatel 2002–2010.



EQ-5D™ – Euroopa elukvaliteedi küsimustik (*EuroQol-5 Dimensions*)  
MCTQ – Münchener kronotüübi küsimustik (*Munich Chronotype Questionnaire*)  
NEO-PI-R – isiksuseomaduste test (*Revised NEO Personality Inventory*)  
RHK-10 – rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon, 10. väljaanne  
ATC – ravimite toimeainete klassifitseerimise süsteem (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*)  
MINI – rahvusvaheline neuropsühhiaatiline miniintervjuu (*Mini-International Neuropsychiatric Interview*)  
SSP – Rootsi ülikoolide isiksuseskaala (*Swedish Universities Scales of Personality*)

Joonis 3. TÜ Eesti Geenivaramu küsimustiku struktuur. Küsimustik sisaldab üle 330 küsimuse ja üle tuhande andmevälja. Täidetavate andmeväljade arv sõltub näiteks konkreetse geenidonorini soost, tervisekäitumisest (sport, suitsetamine, alkoholi tarvitamine), laste ja õdede-vendade arvust, diagnoositud haigustest jm parameetritest.

kellest enamik alustas ka realselt geenidonorite andmete kogumist (vt joonis 2).

Andmekogumise protsess koosneb tervise- ja sugupuudandmete kogumisest, koeproovi võtmisest, vererõhu, pulsisageduse ja antropomeetria näitajate mõõtmisest. Küsimustik koosneb 16 moodulist ning sisaldab üle 330 küsimuse ja tuhande andmevälja. Küsimustiku väljatöötamist alustati 2001. aastal koostöös Prantsusmaal Lyonis asuva WHO Rahvusvahelise Vähiuurimise Keskusega (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) professor Elio Riboli juhtimisel. Küsimustiku täitmist juhib tarkvaraprogramm, mis põhineb intervjuuereimise meetodil (CAPI, *computer-assisted personal interview*). CAPI rakendamiseks on IT-ettevõtte Quretec professor Jaak Vilo juhtimisel loonud spetsiaalselt geenivaramu vajadusi arvestava andmekoguja tarkvara, mis kuvab geenidonorile esitatavad küsimused kindlas järjekorras. Seda kasutades saab andmekoguja täita küsimustiku koostöös geenidonoriga (vt joonis 3).

Esitatavad küsimused ei ole kõikide geenidonorite puhul identsed, vaid sõltuvad soost, vanusest, põetud haigustest jt fenotüübi parameetritest. Kui kohustuslikud väljad jäävad täitmata, siis annab sellest märku punane tähis vastava mooduli ees. Selline meetod aitab tagada, et küsimustik täidetakse täpselt ja täielikult. Täidetud küsimustikud saadetakse TÜ EGVsse krüpteeritud dokumendina elektrooniliselt. Geenivaramu andmed säilitatakse peaaegu täielikult elektroonilisel kujul. Praktiliselt ainus paberdokument on kirjalik informeeritud nõusolek, mis allkirjastatakse geenidonoriks saamise protseduuri esimese sammuna isiku vaba tahte kinnituseks. Isik annab nõusolekuga õiguse EGV-le võtta temalt koeproov, koostada tema tervisesuundi ja sugupuud kirjeldus. Neid hoitakse geenivaramus kodeerituna ning kasutatakse geeniuuringuteks, rahva tervise uurimiseks ning statistilistel ja muudel IgUSiga kooskõlas olevatel eesmärkidel. Andmeid kasutatakse uuringutes rangelt anonüümselt. Nõusolek hõlmab geenidonorite andmete täiendamise võimalust teistest andmebaasidest.

Nõusolekuvormid ja koeproovid (30–50 ml veeniverd) toimetab geenivaramusse spetsiaalne kuller. Katsutid märgistab andmekoguja unikaalse triipkoodiga. Geenivaramus kodeeritakse geenidonorite anonüümsuse tagamiseks koeproovid veel teist korda.

## GEENIVARAMU INFOSÜSTEEMID

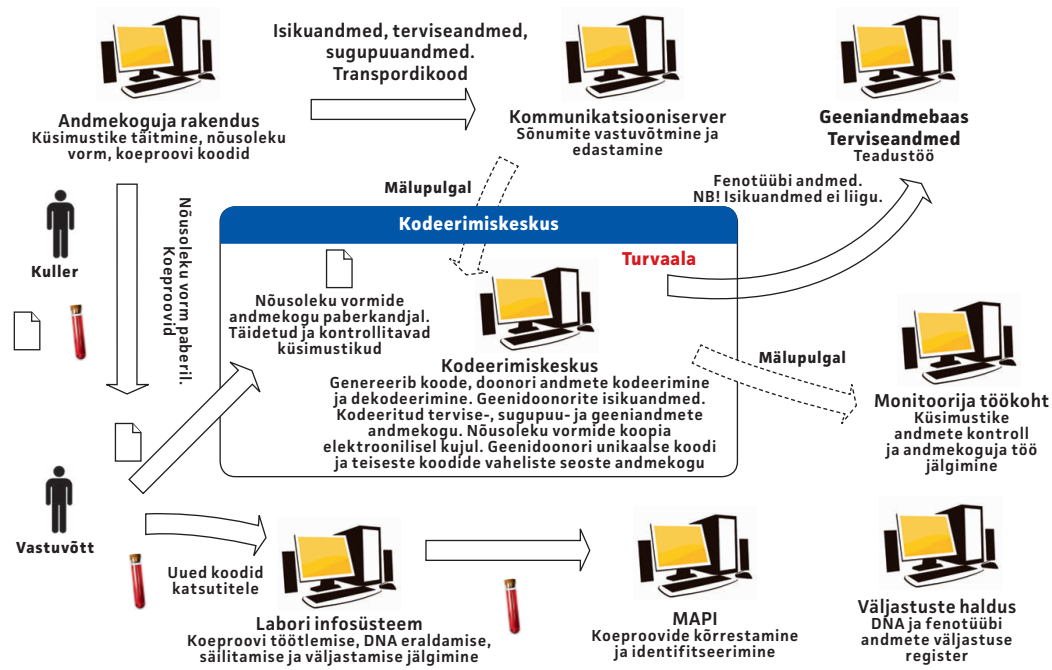
TÜ EGV infotehnoloogiliste rakenduste peamiseks eesmärgiks on kvaliteetse andmekogu loomine ning andmete hea kättesaadavuse tagamine teadustöök. TÜ EGV andmekaitse- ja kvaliteedinõuetest tulenevalt on geenivaramu infosüsteemide loomine keerukas ning silmas tuleb pidada paljusid olulisi pisidetaile. Info haldamiseks on TÜ EGVs kasutusel mitmed uued infotehnoloogilised süsteemid, millest paljud on loodud spetsiaalselt geenivaramu tarbeks ning neil puudusid otsesed eeskujud (vt joonis 4).

Andmete kogumiseks kasutatakse andmekoguja programmi rakendust (*Data Collector IS*), mis on küsimustike täitmise töövahend ning tagab elektroonilise krüpteeritud sõnumiedastuse geenivaramu kommunikatsiooniserverisse (loojateks Quretec ja OÜ Trillian Infosüsteemid). Sealt eksporditakse andmed kodeerimiskeskuse arvutisse välisel andmekandjal, kuna turvalisuse eesmärgil ei ole kodeerimiskeskusel internetiühendust. Turvaalas paiknevas kodeerimiskeskuse infosüsteemis (*Coding Center IS*, väljatöötaja Fujitsu Siemens) eraldatakse isiku- ja sugupuandmed fenotüübiandmetest (objektiivsed näitajad, haiguste ja tervisekäitumise andmed) ning kodeeritakse teist korda (esmakordne andmete ja koeproovide kodeerimine toimub juba andmekoguja juures nn transpordikoodi abil). Isikuandmetest eraldatud terviseandmeid säilitatakse

geeniandmebaasis (arendaja Quretec). Samas andmebaasis säilitatakse geenidoonorite genotüübiandmeid, mis saadakse teadusuuringutest. Geeniandmebaas on seega rakendus, mis võimaldab teadlaste konkreetseks uurimistööks sobivate doonorite kohta kogutud materjalide väljavalmimist ja vajalike andmete väljastamist.

Laboratooriumi tööprotsesse toetab ja kvaliteedinõudeid tagab geenivaramu vajadustest lähtuvalt loodud laboratooriumi infosüsteem (*laboratory information management system*, LIMS). LIMS-i väljatöötaja on OÜ Trillian Infosüsteemid. Lisaks LIMS-ile on kasutusel krüokonteinerites (tootja AirLiquide, Prantsusmaa) säilitatava biomaterjali aadresside infosüsteem (*MAPI server*, tootja Cryo Bio System, Prantsusmaa), mida kasutatakse kõrrestatud DNA, plasma ja valgete vererakkude paiknemise kindlaksmääramiseks biohoidlates. Geeniavaramus hoistatakse kõiki biomaterjale  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  juures vedelas lämmastikus. Alates 2012. aasta kevadest on TÜ EGV väljastuste laboris täiendavalt kasutusel Hamilton ASM robotsüsteem, mis säilitab kuni 100 000 DNA proovi  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  juures. Selle abil toimub uuritava DNA väljastamine automaatselt etteantud proovide nimekirja alusel (*cherry picking system*). See süsteem aitab oluliselt suurendada väljastuste täpsust ja kiirust.

Kogutud andmeid kontrollitakse TÜ EGVs kindlaksmääratud korra kohaselt regu-



Joonis 4. Ülevaade TÜ Eesti Geenivaramu infosüsteemidest.

laarselt ja selleks on kasutusel spetsiaalne tarkvara (Quretec). Seire peamine eesmärk on veenduda, et andmekogujate sisestatud informatsioon geenidonorite kohta on täpne, täielik ning vastab algallikates leiduvatele andmetele.

## KOHORDI KIRJELDUS

Bioloogilised materjalid ja nende juurde kuuluvad andmed tervisekäitumise ja keskkonnategurite kohta on need algallikad, mille teaduslik uurimine teeb võimalikuks biotehnoloogia ja meditsiini arengu ning loodusteaduste vallas tehtava uurimis- ja arendustegevuse. Molekulaargeneetika valdkonnas viimastel aastakümnetel tehtud edusammud muudavad biomaterjalide kasutamise järjest laialdasemaks, mitmekesisemaks ja tulemuslikumaks.

TÜ EGV andmebaasis olevad eestimaalaste andmed sisaldavad lisaks bioloogilisele materjalile vastuseid geneetilis-epidemioloogilisele küsimustikule ning selliseid objektiivseid mõõtmistulemusi nagu pikkus, kaal, vöö- ja puusaümbermõõt, vererõhk,

pulsisagedus. Kogutud info võimaldab korraldada suuremahulisi populatsioonipõhiseid geeni-fenotüübi, geeni-keskkonnateguri, geeni-elustiili ning ka geeni-geeni seoste uuringuid. Põhjalik küsimustik võimaldab uurida seoseid ka ilma geenianalüüse kaasamata, näiteks elustiili ja harjumuste põhjal.

TÜ EGV geenidonorite kohort peegeldab üsna hästi kogu Eesti rahvastikku. Kuni 65aastased naised on geenivaramu kohordis mõningal määral üleesindatud, vanemad naised ja mehed peaaegu kõikides vanuserühmades aga alaesindatud (vt joonis 5). 2000. aasta rahvaloenduse andmetel oli üle 18aastaste meeste ja naiste osakaal Eesti rahvastikus vastavalt 44,6% ja 55,4%, geenivaramu andmebaasis on vastavad suhtarvud 34,1% ja 65,9%. Keskmine geenidonorite vanus on meeste hulgas 43,1 ja naiste hulgas 44,9 aastat.

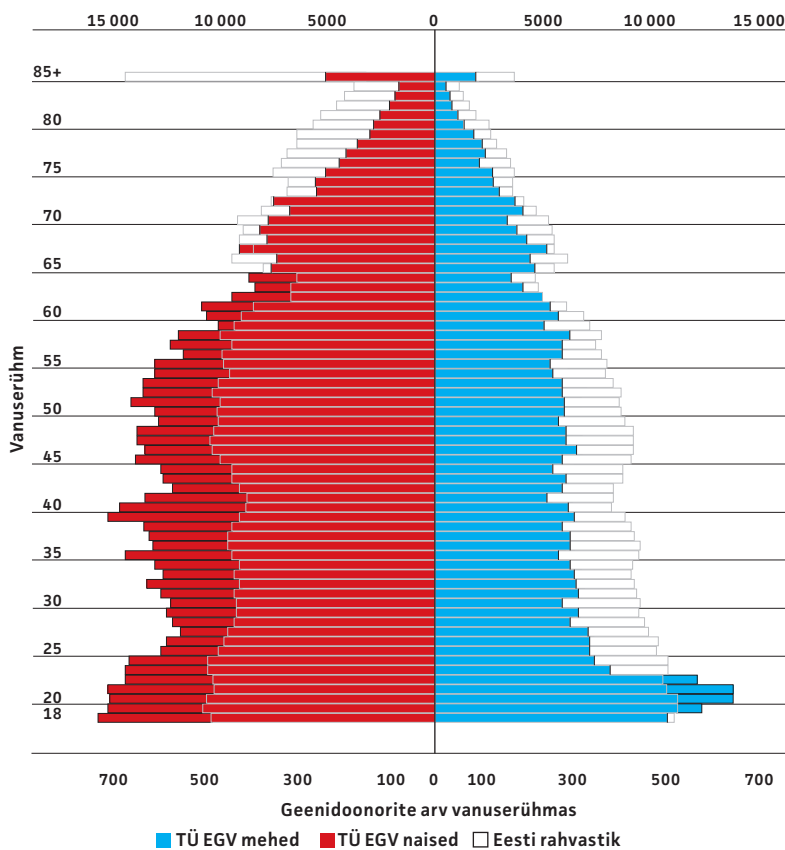
Proportsionaalselt on vähem neid geenidonoreid, kes on oma rahvuseks märkinud venelane (Eesti rahvastikus 25,6%, TÜ EGV andmebaasis 15,4% venelasi). Eestlasi on andmebaasis 81,2% (rahvastikus 67,9%). Teistest rahvustest on esindatud veel ukrainlased (2,1%), valgevenelased (1,3%), muid rahvusi on alla 1% (soomlased, lätlased, leedulased, tatarlased, juudid, poolakad jt).

Kogu rahvastikuga võrreldes on TÜ EGV andmebaasis rohkem kõrgema haridustasemega geenidonoreid (rohkem on teaduskraadi, kõrghariduse või keskharidusega geenidonoreid, vähem aga põhi- ja algharidusega geenidonoreid). Geenivaramuga liitumisel töötas 63,6%, õppis 6,1% ja pensionil oli 12,5% geenidonoritest.

Meeste keskmine pikkus kohordis on 179 cm, naistel 165 cm, keskmine kaal vastavalt 84 kg ja 71 kg. Ülekaaluliste (kehamassi indeks (KMI) = 25,0–29,9) geenidonorite osakaal on 31% (meeste hulgas 36,8% ja naiste hulgas 28,0%). Rasvunud (KMI ≥ 30,0) geenidonoreid on 22,2% (mehi 19,9% ja naisi 23,3%).

Andmeid varem põetud või praegu põetavate haiguste kohta kogutakse, lähtudes rahvusvahelise haiguste ja nendega seotud terviseprobleemide statistilise klassifikatsiooni 10. versioonist (RHK-10). Kõige rohkem on registreeritud nakkushaigusi (üle 64 000 diagnoosi), hingamis- (ligi 61 000) ja vereringeelundite (üle 40 000) haigusi. Keskmiselt on ühe geenidonorini kohta andmebaasis 7,6 diagnoosi.

Geenidonoritel on IgUSi järgi õigus taotleda vastutavalt töötajalt tagasikodeerimist



Joonis 5. TÜ Eesti Geenivaramu geenidonorite (vanus geenidonoriks hakkamisel) ja Eesti rahvastiku (01.01.2008. a seisuga) vanuspüramiidide võrdlus (andmeallikad: TÜ Eesti Geenivaramu, Statistikaamet).

võimaldavate andmete hävitamist. Seda on siiani palunud teha vaid 19 geenidonorit. Sellega kaob nende geenidonorite andmete identifitseerimise ning hilisema täiendamise ja tagasiside andmise võimalus. Kaks geenidonorit on keelanud oma andmete täiendamise teistest andmebaasidest ning kahe geenidonorit andmed on nende soovil hävitatud.

Kogutud andmete kvaliteedi tagamiseks kontrollitakse pidevalt kindlate protseduuri-reeglite alusel küsimustikke, mis andmekogud on geenivaramusse saatnud. Iga uue andmekoguja 10 esimest täidetud küsimustikku läbib seire kohustuslikus korras ning seejärel vaadatakse üle 10% iga andmekoguja saadetud küsimustikest juhuvaliku alusel. Puuduste avastamise korral võetakse ühendust andmekogujaga ja palutakse teha parandused. 2010. aasta lõpuks oli kontrollitud 21,3% kõikidest küsimustikest, millest 99,5% olid kvaliteetsed. Ebakvaliteetseks peetakse küsimustikku, mille kas või üks moodul (näiteks haiguste moodul) on täitmata või vastused on ebaloomilised. Lisaks küsimustike kontrollimisele seiretarkvara abil tehakse pidevalt visiite andmekogujate juurde, kus muu hulgas pööratakse tähelepanu ka andmekaitse-õuete täitmisele ja jälgitakse sisestatud andmete vastavust algallikale. 2010. aasta lõpu seisuga oli külastatud 340 andmekogujat.

## TÜ EGV TÖÖTAJAD JA TARISTU

2012. aastal on TÜ EGVs 36 täisajaga töökohta ning 42 töötajat, kellest 17 on teadustöötajad. Võrreldes varasemate aastatega, mil põhiorhk oli andmete kogumisel, on teadustöötajate osakaal geenivaramus järjest suurenenud. Kui Tartu Ülikooliga liitumisel 2007. aastal oli geenivaramus vaid 1 doktori-kraadiga töötaja, siis praeguseks on nende arv kasvanud 11-ni. Lisaks on 10-l TÜ EGV töötajal magistrikraad, kellest omakorda 5 õpib praegu doktorantuuris. 6 geenivaramu töötajat on lõpetanud arstiteaduskonna.

TÜ EGV taristu põhielementideks on kolm üksust: biopank, laboratoorium täisgenoomi analüüsimeetodeid võimaldavate seadmetega ja infotehnoloogia osakond. Biopangas on hoiustatud geenidonorite terviseandmed, DNA, plasma ja valged vererakud.

TÜ EGV biohoidla ja laboratoorium on geenivaramu loomisest alates asunud Tartus aadressil Tiigi 61b, kuid sealsed tingimused ei vasta enam biopanga vajadustele. 2012. aastal kolib TÜ EGV uutesse avaratesse

ruumidesse vast valminud Geeni- ja Biotehnoloogia Keskuses Tartus (Riia tn 23B). Muu hulgas on seal spetsiaalselt geenivaramu teaduslaborile ja geenipanga hoidlale loodud ruumid. Olulisematest uuendustest lisaks tipp tehnoloogiaga varustatud tööruumidele võib välja tuua näiteks selle, et biomaterjalide väljastamiseks võetakse kasutusele robot ning lämmastikumahutite täitmine, mis siiani oli suuresti käsitsi töö, muutub automaatseks.

## TEADUSTÖÖ

TÜ EGV tugevaks küljeks on statistiliselt representatiivset osa Eesti elanikkonnast hõlmav ja prospektiivselt täiendatav andmebaas hästi kirjeldatud fenotüüpidega, tehnoloogia viimase sõna järgi sisestatud tuumiklabor ja kvalifitseeritud töötajad. Geenivaramu andmeid saavad Eesti teadlased kasutada teadustöökas tasuta (IgUSE kohaselt tuleb katta vaid andmete väljastamisega seotud otsesed kulud).

Andmete väljastamine teadustöökas algas TÜ EGVst juba siis, kui andmekogumine ei olnud veel lõppenud. 2008. aastal väljastati 1090 TÜ EGV geenidonorit genotüübi andmed uuringuks, milles osales 16 Euroopa riiki. Uurimistö eesmärgiks oli uurida Euroopa populatsioonide geneetilise struktuuri varieeruvust. Kõigile valimisse sattunud geenidonoritele koostati kogu genoomi hõlmavad geenikaardid. See töö näitas täpselt ja suure andmehulga alusel, et eestlased ei ole geneetiliselt kõige lähedasemad soomlastele, vaid hoopis lätlastele, leedulastele, poolakatele ja loodevenelastele (vt joonis 6) (4).

Euroopa nn geneetilise kaardi uuringu tulemused näitasid, et TÜ EGV andmeid saab edukalt kasutada suurtes rahvusvahelistes projektides ja mahukates assotsiatsiooniuuringutes, sest eestlased on geneetiliselt suhteliselt lähedased teistele Euroopa populatsioonidele.

TÜ EGV teeb koostööd rohkem kui 50 teadusasutusega üle maailma. Koostöö võimaldab korraldada uuringuid, millesse kaasatakse kümnete ja isegi sadade tuhandete osalejate andmeid. Suured andmehulgad on vajalikud selleks, et uurida komplekssete fenotüüpide geneetilist tagapõhja, sh tuvastada sagedaste haiguste väikese efektiga riskialleele. Kogu genoomi hõlmavate assotsiatsiooniuuringute abil on juba leitud riskialleele rohkem kui 200 haiguse või tunnuse suhtes. Erinevates uuringutes on kasutatud rohkem kui 20 000 donorigeneetilisi või terviseandmeid. Praeguseks

on geenidoonorite arv, kellel on uuringute käigus koostatud geenikaart, kasvanud juba 10 000-ni. TÜ EGV osaleb paljudes rahvusvahelistes konsortsiumides, näiteks GIANT (antropomeetriliste fenotüüpide uurimine); ReproGen (naiste tervise uurimine); LifeSPAN (vananemine); NEOGWAS (isiksuse uurimine); ENGAGE (metaboolse sündroomi geneetiline epidemioloogia); EUCLOCK (ööpäevased biorütmid).

TÜ EGV peamised uurimisteed on sageli esinevad komplekshaigused ja kompleksed tunnused (näiteks tervisekäitumine, psühholoogilised ja antropomeetrilised tunnused ning teatud füsioloogilised seisundid, näiteks rasedus, menstruaaltsükkel, stress, uni), samuti farmakogenoomika. Alates 2007. aastast on ilmunud üle 50 artikli eelretsenseeritavates ajakirjades, neist 14 suure mõjufaktoriga teadusajakirjades Nature ja Nature Genetics (5).

GIANT konsortsiumi uuringutesse on TÜ EGV panustanud 10 000 geenidoonori andmete ja analüüsiga. Ühe suuremahulise uuringu tulemusena selgitati välja 180 uut

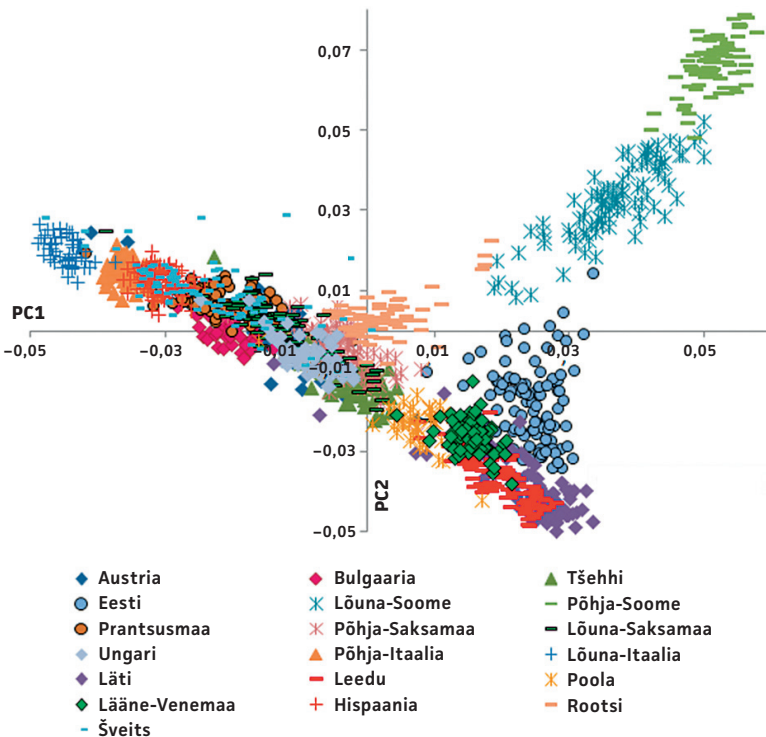
genoomset ala ehk lookust, mis on seotud inimese pikkusega ning mille abil on võimalik seletada inimese pikkuse varieeruvust kümne protsendi ulatuses (6). Teistes suurtes uuringutes, milles osalesid geenivaramu teadlased, avastati 31 uut lookust, mis on seotud kehamassi indeksi (KMI) ning vöö- ja puusaümbermõõdu suhtega (7, 8). Need genoomsed alad on olulised, võimaldades selgitada kehakaalu suurenemist ning sellega ennustada mitmete haiguste (näiteks II tüüpi diabeet ja südameveresoonehaigused) tekkimise riski.

TÜ EGV osalusel on tehtud uuring, mille tulemusena tuvastati üle 30 menstruaaltsükli algamise vanusega seotud lookuse (9). Uuringud selles valdkonnas on olulised, sest on leitud tõendeid selle kohta, et varane menarhe võib hakata hiljem naiste tervist mõjutama. Näiteks on keskmisest varasem menstruaaltsükli algus seotud puberteedia ülekaalulisusega, mis omakorda on mitmete vähivormide ja südameveresoonehaiguste tekke ning rasvumise riskiteguriks täiskasvanueas.

Huvitavad tulemused on saadud kehamassi indeksi (KMI) ekstreemsete väärtuste nn peegelfenotüübi uuringutes. Selgus, et kui väike fragment 16. kromosoomi lühikeses ölas (regioon 16p11.2) esineb kahe genoomse koopias asemel ühena (deletsioon), siis esineb kalduvus tugevale ülekaalulisusele (KMI > 35), duplikatsiooni korral aga alakaalulisusele (KMI < 18) (10).

Haiguste ennetamine on personaalse meditsiini üks olulisi eesmärke. Selleks on vaja uurida tervisekäitumise võimalikke seoseid geenidega. Näiteks võib tuua mõnede inimeste kalduvust sattuda kergemini sõltuvusse tubakast ja alkoholist. Uuringutes on avastatud 3 genoomset ala, mis on seotud päevas suitsetatud sigarettide arvuga. Selgus, et seal paiknevad geenid reguleerivad nikotiini ainevahetust maksas või nikotiini-retseptorite tööd ajus. Kombineerituna suurendasid riskialleelid suitsetatud sigarettide arvu päevas 0,8 võrra, mis kokkuvõttes tähendab ühte pakki sigarette kuus (11). AUTS2 geen, millel varem oli avastatud seos autismiga, on uute uuringute põhjal seotud alkoholi tarbimisega. Kaitsva alleeli kandjad joovad 5% vähem alkoholi, mis summeerub üheks liitriks kangeks alkoholiks aastas (12).

Huvitavaid avastusi on tehtud veel une kestuse ja geenide seoste uurimisel. Unehäirete geneetilise tausta selgitamine on oluline seetõttu, et katkendliku unega inimestel



**Joonis 6.** Euroopa geneetiline kaart: 19 Euroopa populatsiooni peakomponentanalüüsi (PCA-principal component analysis) meetodil saadud geneetilised vahekaugused. Kaardil joonistub välja kolmnurk, mille tippudes asuvad Soome kohordid, Baltikum koos Loode-Venemaa ja Poolaga ning Itaalia kohordid koos Hispaaniaga. Kolmnurga keskmesse jäävad Kesk- ja Lääne-Euroopa kohordid. Kaardi tippudes paiknevad kohordid on geneetiliselt rohkem eristuvad (Põhja- ja Lõuna-Soome) kui kaardi keskosas asuvad populatsioonid (4).

esineb rohkem psüühikahäireid. Koostöös TÜ psühholoogiaprofessori Jüri Allikuga on analüüsitud isiksuse psühholoogiliste tüüpide seost geneetikaga. Uuringute tulemuste põhjal on ilmunud mitmeid artikleid, kus on neid seoseid kirjeldatud (13, 14).

TÜ EGV on olnud edukas Eesti-siseste grantide taotlemisel. Geenivaramu kuulub 2008. aasta oktoobrist avatud Eesti genoomika tippkeskusesse. Keskuse eesmärk on välja selgitada mitmesuguste haigustega seotud geene ja nende regulatsiooni faktoreid. Töörühmade tähelepanu on suunatud inimestel sageli esinevatele terviseprobleemidele, näiteks meeleoluhäired, et leida neile potentsiaalseid ravivõimalusi ning rakendada vastavat uut teavet personaalmeditsiinis.

TÜ EGV koordineerib koos TÜ arstiteaduskonnaga siirdegenoomika keskuse tegevust. Selle projekti käigus kontakteerutakse uuesti 1000 TÜ EGV geenidonoriga, et täita uuesti terviseküsimustik ning võtta täiendavad koeproovid. Valimisse sattunud geenidonoritele tehakse genoomi, transkriptoomi ja epigenoomi tasemel genotüüpiseerimine ja sekveneerimine, metaboolmika uuringud ja mahukad verebiokeemia analüüsid. Projekti üheks eesmärgiks on tõestada, et komplekshaiguste olemuse mõistmiseks on uurimistöös tarvis kasutada mitmekülgset, nn süsteemibiooloogilist käsitlust ning leida uusi biomarkereid.

Geenivaramu on koos Eesti Biokeskusega valitud Eesti teaduse infrastruktuuri nn teekaardi objektiks. Teekaart on loetelu riigile olulistest investeerimisobjektidest. Loodav Eesti Genoomikakeskus peab tagama Eesti genoomika jätkuva arengu ning töötama Euroopa Liidu ESFRI-BBMRI-ERIC (*European Research Infrastructure Consortia*) plaani järgi biopankade regionaalse klastrina ja genoomika eksperdikeskusena.

## INIMESTE TEADLIKKUS JA SUHTUMINE GEENIVARAMUSSE

Geenivaramu on selle loomisest saadik olnud avalikkuse ja meedia küllaltki suure tähelepanu all. Viimase kümne aasta jooksul on välismeedias avaldatud TÜ EGV kohta 120 artiklit, Eestis on meediakajastusi olnud veelgi rohkem. Ainuüksi 2010. aastal mainiti TÜ EGVd erinevates meediakanalites 162 korda, 2011. aasta novembrikuu seisuga 96 korda. Nagu igasugune uus algatus, nii oli ka geenivaramu loomine ajendiks, et diskuteerida erinevate biopankade ja andmekogude loomist ning tegevust puudutavate aspektide

üle. Võib kindlalt öelda, et geenivaramu on alati olnud avatud nii avalikkusele kui ka meediale ning valdavalt on meedia suhtumine geenivaramusse olnud positiivne.

Avaliku arvamuse uuringuid on TÜ EGV korraldanud alates 2001. aastast. TNS Emor on kord aastas läbi viinud küsitluse, et välja selgitada Eesti inimeste teadlikkus geenivaramust ja suhtumine sellesse. Geenivaramu aktiivse andmekogumise viimase, 2010. aasta suvel tehtud uuringu põhjal oli vähemalt 70% Eesti inimestest geenivaramust kuulnud ning eestlaste seas oli teadlikkus isegi 85%. 59% nendest, kes olid geenivaramust teadlikud, vastasid, et nad toetavad projekti tugevalt. Projekti vastaste osakaal on kolmel viimasel aastal olnud 1,6%, sealjuures ühelgi küsitlusel ei ole see olnud kõrgem kui 4%. Vastaste osakaal oli suurem vaid 2004. aastal, kui meedias oli palju vastukäivat infot geenivaramu tuleviku kohta. 2011. aasta uuringu tulemused näitasid, et teadlikkus pole enam kasvanud, mis tuleneb ilmselt sellest, et geenivaramu ise ei tee enam aktiivset ja suunatud teavitustööd selles vallas.

## TÜ EESTI GEENIVARAMU TULEVIKUPLAANID

Alates 2011. aastast, kui uute geenidonorite kogumine on lõppenud, on keskendutud peamiselt teadusuuringutele ning kogutud andmete analüüsimisele ja täiendamisele, lisades värsked terviseandmed geenidonorite kohta lähtudes longituuduuringute kavast. Olemasolevad andmed rikastuvad ka tänu tulemuste pidevale lisandumisele nendest teadusuuringutest, milles kasutatakse TÜ EGV andmeid. Tulevikus peaks andmekogus olevate terviseandmete täiendamine toimuma jooksvalt, kasutades selleks sobivat elektroonset andmekogumise tehnoloogiat. Geenivaramu käsutuses on tänapäevane tipp tehnoloogia, mis võimaldab juba käesoleva aasta lõpuks valmistada geenikaardid ligi 15 000 geenidonorile ja sekveneerida ligi 100 geenidonori genoom. Edaspidi muutub geeniinfo loodetavasti riikliku tervishoiusüsteemi osaks, võimaldades paremini hinnata inimeste terviseriske ja alustada ennetava tegevusega juba siis, kui haiguse sümptomid ei ole veel avaldunud, aga biomarkerid võimaldavad riski hinnata.

Lähema viie aasta jooksul on, lähtudes TÜ EGV arengukavast, plaanis ellu viia projekt, kus katsetatakse uut haigusriskide hindamise mudelit, mis arvestab inimeste



individuaalset geneetilist omapära. 2016. aastaks on kavas kaasata 40–50 vastavalt koolitatud perearsti, kes hakkaksid kasutama spetsiaalset tarkvara, mis hindab inimese haigestumise riske, võttes haiguste ennetamisel, diagnoosimisel ja ravimisel arvesse lisaks traditsioonilistele riskiteguritele (vanus, sugu jt) ka patsiendi geneetilisi erisusi. See võimaldab märgatavalt parandada haiguste ennetamise, diagnoosimise ja ravimise kvaliteeti ning efektiivsust. Individuaalse, patsiendi geneetilisel omapäral põhineva komponendi sissetoomine tervishoiusüsteemi loob eeldused molekulaarse diagnoosimise rakendamiseks ja patsiendi n-ö omaosaluse suurendamiseks eelkõige teadlikuma ja motiveerivama tervisekäitumise kaudu, mis on tõenäoliselt kõige olulisem mõjur haiguste preventioonis. Sellise käsitluse tähistamiseks kasutatakse terminit „4P-mediitsiin“, mis tähendab, et see on ennustav, ennetav, isikustatud ja osalust eeldav (ingl *predictive, preventive, personalized, participatory medicine*) (15).

## TÄNUAVALDUS

Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu tänab projektiga liitunud geenidoonoreid, andmeid kogunud perearste ja teisi meditsiinitöötajaid, geenivaramu endisi ja praegusi töötajaid ning kõiki teisi, kes on panustanud geenivaramu loomisesse. Eriti tahame tänada Sotsiaalministeeriumi ning Haridus- ja Teadusministeeriumi, kes on taganud Eesti geenivaramu loomise ja kes jätkuvalt toetavad selle pidamist.

## SUMMARY

### The Estonian Genome Center of the University of Tartu at the disposal of scientists

Helene Alavere<sup>1</sup>, Krista Fischer<sup>1</sup>, Tõnu Esko<sup>1,2</sup>, Liis Leitsalu-Moynihan<sup>1</sup>, Andres Metspalu<sup>1,2</sup>

The Estonian Genome Center of the University of Tartu (EGCUT) is a research institute of the University of Tartu whose aim is to promote the development of human genetic research, collecting information on health issues and genetics of the Estonian population. The activities of the EGCUT are focused on using the results of the latest genomic research to improve public health and on acting as a developer of personalized medicine in Estonia. The EGCUT has created a longitudinal, population-based database which, in addition to phenotypic and personal data, contains

also the biological material (DNA, plasma, leukocytes) of 51, 534 Estonian inhabitants (as of December 31, 2011). This comprehensive database represents about 5% of Estonia's adult population (over 18 years of age) and is the largest cohort for medical research ever gathered in Estonia as well as one of the largest population based prospective cohorts in Europe. The prospective approach allows to follow changes in the established cohort during the next 25–30 years. The ongoing and future research will provide new insights into the interactions between individual genomic variations, life-style, environmental factors and health. Constant updating of the data retains the actuality of the database for an even longer period of time. The further task is implementation of results from genomic studies in the promotion of public health and in planning the national health care system. Data about the genetic variation of the patient should be used as an additional source of information besides traditional risk factors (age, sex, etc.) considered for diagnosis and treatment.

## KIRJANDUS/REFERENCES

1. Metspalu A. The Estonian Genome Project. *Drug Development Research* 2004;62:97-101.
2. Asslauer M, Zatlouk K. Biobanks: transnational, European and global networks. *Briefings in Functional Genomics and Proteomics* 2007;3:193–201.
3. Inimgeeniuringute seadus (08.01.2001). RT I 200, 104, 685; viimati muudetud 09.07.2010. <https://www.riigiteataja.ee/akt/72581?leiaKehtiv>.
4. Nelis M, Esko T, Mägi R, et al. Genetic structure of Europeans: a view from the North-East. *PLoS One* 2009;4:e5472. (Electronic article).
5. Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu publikatsioonid. <http://www.geenivaramu.ee/teadlasele/publikatsioonid.html>.
6. Lango Allen H, Estrada K, Lettre G, et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature* 2010;467:832–8.
7. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics* 2010;42:937–48.
8. Heid IM, Jackson AU, Randall JC, et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nature Genetics* 2010;42:949–60.
9. Elks CE, Perry JR, Sulem P, et al. Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *Nature Genetics* 2010;42:1077–85.
10. Walters RG, Jacquemont S, Valsesia A, et al. A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. *Nature* 2010;463:671–5.
11. Thorgeirsson TE, Gudbjartsson DF, Surakka I, et al. Sequence variants at CHRN3-CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. *Nature Genetics* 2010;42:448–53.
12. Schumann G, Coin LJ, Lourdasamy A, et al. Genome-wide association and genetic functional studies identify autism susceptibility candidate 2 gene (AUTS2) in the regulation of alcohol consumption. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:7119–24.
13. Bousquet J, Anto JM, Sterk PJ, et al. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med* 2011;3:43. doi:10.1186/gm259.
14. deMoor MH, Costa PT, Terracciano A, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for personality. *Mol Psychiatry* 2012;17:337–49.
15. Mõttus R, Realo A, Allik J, et al. Personality traits and eating habits in a large sample of Estonians. *Health Psychol* 2012. doi:10.1037/a0027041.

<sup>1</sup> Estonian Genome Center of the University of Tartu, Tartu, Estonia  
<sup>2</sup> Institute of Molecular and Cell Biology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:  
 Helene Alavere  
[helene.alavere@ut.ee](mailto:helene.alavere@ut.ee)

Keywords:  
 Estonian Genome Center of the University of Tartu, biobank, research, human genetics and genomics, scientific cooperation