

Personaalmehitsiin kliinilises praktikas

Madis Filippov – Med24

Sotsiaalministeeriumi juhitava Eesti personaalmehitsiini pilootprojekti (2015–2018) üheks eesmärgiks on hinnata personaalmehitsiini rakendatavust Eesti tervishoius. Seda on kavas järele proovida vähemalt ühes kolmes kliinilises valdkonnas (kardioloogia, onkoloogia, endokrinoloogia). Praegusel ajal on käimas pilootprojekti ettevalmistav eeluuring, mille põhjal valmib sügiseks pilootprojekti täpsustatud tegevus- ja rahastamiskava.

**MARGUS VIIGIMAA,
EESTI KARDIOLOOGIDE SELTSI
PRESIDENT:
EESTI PEAB PERSONAALMEHITSIINI
ARENGUSUUNDUMUŠTES
KINDLASTI KAASA LÖÖMA**

Maailma mehitsiin liigub personaalmehitsiini poole ning Eesti peab selles kindlasti kaasa lööma. Meie eelis on see, et meil on väga head andmebaasid ning inimeste toetus geenandmete kasutamisele ja personaalsele käsitlesele. Eesti on väike, mobiilne ja meil on huvi personaalmehitsiini arendamise vastu. Meil on kõik eeldused olla selles vallas maailma teravaimas tipus.

Geeniandmed on üks kõige innovatiivsemaid ja suurema perspektiiviga asju, millest on kliinilisse praktikasse praegu jõudnud alles esimesed viljad. Suured viljad hakkavad tulema, ühendades inimese isiku-, tervise- ja geeniandmed. Kui arstile on võimalik teha otsusetugi (nagu me praegu eri erialadel ka kavandame), kus on ühelt poolt palju süstematiseeritud uuringuid ja teiselt poolt inimese personaalsed andmed, siis see annaks täpsemalt sihitud ravi. Niisugune otsusetugi peab olema tugi arstile, kuid see ei asenda teda. Ta aitab arstil personaliseeritumalt ravida, abistada diagnoosimisel ja personaliseeritud ravi määramisel. Olen arstidelt küsinud, mida nad personaalmehitsiinist ootavad. Nad ootavad täiendavaid soovitusi, kuid kardetakse, et otsusetugi annab palju tööd juurde. Seepärast ei tohiks see süsteem olla muuga paralleelne, vaid peab olema integreeritud samasse vaatesse, mida arst

digihaiigusloos parasjagu täidab, kuhu siis tulevad lisamärked, kui näiteks mingisugust uurimismeetodit pole kasutatud või on soovitusi ravimite kasutamise kohta. Selleks et seda süsteemi edukalt tööle rakendada, peaksime seda kõigepealt testima vastavate erialade juhtivate arstidega.

Ülim eesmärk oleks see, kui saame konkreetse inimese kohta teada tema riskid ning määrata geeniinfo alusel talle sobivaima ravi. Selles vallas tehakse kogu maailmas alles esimesi samme. Näiteks on juhtivates ajakirjades ilmunud mitu artiklit Soome kohta, kus on uuritud 20 000–30 000 isiku geeniinfot ja leitud sellised geneetilised riskid, mis võimaldavad ennustada südame isheemiatõve ja südame-veresoonkonna haiguste riski. Näiteks võiksime statiinravi teha tunduvalt efektiivsemalt, kui saaksime geneetilist riski rohkem täpsustada. Veel võib näiteks tuua essentsiaalse hüpertensiooni, mis on maailmas kõige enam invaliidistumist ja südame-veresoonkonna tüsistusi põhjustav haigus. Me oskame vererõhku langetada, hoida seda enam-vähem kontrolli all, aga me ei oska seda haigust veel ravida. Tegemist on tüüpilise multigeense haigusega. Oleme üle maailma leidnud vähemalt 29 nukleotiidi polümorfismi, aga meil on veel väga pikk tee minna. Neid alasid tuleb järjest juurde, kus me saame geenidest lisateavet.

Kardioloogias on meil praegu käimas Eesti personaalmehitsiini 5-aastase pilootprojekti eeluuring, kus erinevad grupid tegelevad kliinilise käsitlese arendusega. Anname kliinilist sisendit onkoloogia, kardiovaskulaarhaiguste ja diabeedi vallas, kus haigete hulk on suur ja kus riigi seisukohalt on tüsistustel väga suur tähendus. On olnud vastuargumente, et praegu on kogu geeniuurimine nii algfaasis, et me ei saa praktilist kasu. Personaalmehitsiini tuleb vaadata aga laiemalt. Kui me teame patsiendi kohta rohkem, siis saame anda talle elustiili kohta paremat infot, kui ta näiteks hakkab kaalus juurde võtma vm. See annab krooniliste haiguste ravis tohutult võimalusi patsienti kaasa haarata. Me peame äratama inimeses



Margus Viigimaa



Peeter Padrik

huvi haiguse vastu võidelda. Eestis on IT ja e-tervise vallas väga head spetsialistid. Tänapäeva elektroonsete vahenditega ja olemasolevaid andmebaase targalt kasutades on sellised otsusetoe süsteemid võimalikud. Meie e-tervise võimalused on minu hinnangul kulutõhusad ja nende arendamiseks kuluv raha tuleb tagasi.

PEETER PADRIK: PERSONAALMEDITSIINI PEETAKSE VÄHIRAVI TULEVIKUS

Personaalmehitsiini peetakse vähiravi tulevikuks, kus püütakse anda patsiendile parim ravi, arvestades tema meditsiinilist ajalugu, füsioloogilist seisundit ja konkreetse kasvaja molekulaarseid iseärasusi, rääkis Tartu Ülikooli Kliinikumi vähikeskuse direktor onkoloog Peeter Padrik.

Missugust muutust onkoloogias ootate seoses personaalmehitsiini arendamisega?

Rahvusvaheliselt on üldine arusaam, et personaalmehitsiin on meditsiiniline mudel, mis kasutab indiviidide fenotüübi ja genotüübi andmeid (nt molekulaarprofileerimine, pildidiagnostika, elustiili andmed) õige ravistrateegia väljatöötamiseks õigele isikule ja õigeks ajaks, aga samuti haiguste tekke soodumuste selgitamiseks, et õigel ajal rakendada haiguse ennetuseks täpsemad meetmed. Personaalmehitsiini peetakse vähiravi tulevikuks, kus püütakse anda patsiendile parim ravi, arvestades tema meditsiinilist ajalugu, füsioloogilist seisundit ja konkreetse kasvaja molekulaarseid iseärasusi. Onkoloogias kasutatakse praegu selle kohta järjest laiemalt ka terminit täppisonkoloogia (*precision oncology*). Muidugi peavad kõik ravimeetodid, ka kiiritusravi ja kirurgilised sekkumised, olema võimalikult täpsed, kuid seda mõistet kasutatakse siiski patsiendi ja kasvaja molekulaarse analüüsi kontekstis.

Eespool toodud personaalmehitsiini definitsioone järgides võime pahaloomuliste kasvujate alal tuua välja kaks kontseptuaalset suunda: esiteks, pahaloomuliste kasvujate kudede molekulaarprofileerimise alusel ravi personaliseerimine (kasutatakse nii kasvajakoes esinevaid elupuhuseid nn *driver*-mutatsioonide kui ka pärilikke mutatsioonide); teiseks, pahaloomuliste kasvujate ennetamine ja varane avastamine personaliseeritud strateegiatega, arvestades nii pärilikku

soodumust (pärilikud geenimutatsioonid) kui ka teisi riskitegureid.

Mis teavet lisaks klassikalistele laboriandmetele annab geeniinformatsioon?

Klassikalised laborianalüüsid tegelikult kasvujate kohta olemuslikku teavet ei anna, küll aga eri kujul geeniinformatsioon, sest kasvujate korral on suures osas tegemist just geenide haigustega. Normaalse rakk muutub vähirakuks spetsiifiliste geneetiliste muutuste kogunemisel. Osa neist muutustest tekib elupuhusest, osa aga kandub pärilikult edasi. Viimastel aastakümnetel on avastatud hulk kasvujate pärilikku riski edasikandvaid genee ning nendega seotud sündroomide, kliinilise praktikasse on rakendatud nende diagnostika ja ravi käsitlused. Geenianalüüsi uute tehnoloogiate kasutuselevõtt on avanud võimalused pärilike geenimuutuste laiemaks testimiseks ning ka nende rakendusteks rahvatervise programmides, vähi ennetuses ja sõeluuringutes. Teisalt levib järjest laiemalt kasvujakudede molekulaarprofileerimine, et leida just igat konkreetset kasvujat põhjustavad geenimuutused, nn *driver*-mutatsioonid, eesmärgiga need suunatud ravimitega blokeerida.

Missugust praktilist kasu annab personaalmehitsiinist saadav individuaalne teave haiguste riskide kohta onkoloogile igapäevatoös?

Järjest rohkem on teada pärilikult edasikandvaid geenimuutusi, mille korral on pahaloomuliste kasvujate tekke tõenäosus suurem. Klassikaliseks näiteks on BRCA1 ja BRCA2 geenimutatsioonid päriliku rinna- ja munasarjavähi korral, pärilike jämesoolekasvujate geenimuutused ja paljud teised. Järjest rohkem on lisaks nn suure riski geenidele leitud ka keskmiselt ja väheselt kasvujariski suurendavaid geenimuutusi ning praktikasse on rakendatud ka nn *multiplex*-testid, mis võimaldavad korraga analüüsida ühel patsiendil paljusid genee. Nendest ja olemasolevast muudest meditsiinilisest andmetest (elustiilitegurid, kahjustavate agentide toime jt) saadavat teavet on võimalik rakendada personaliseeritud ennetuse ja varase avastamise meetmetes. Näiteks on selge, et praegused kasvujate sõeluuringute programmid on liiga ebatäpsed ja nende korral on vaja tegelikult personaliseeritumat käsitlust.

Missuguseid uusi võimalusi avab farmakogenoomika rakendamine onkoloogias?

Farmakogenoomika eesmärk on optimeerida ravimite kasutamist vastavuses patsiendi genotüübiga, et tagada ravimite maksimaalne toime minimaalse ebasoodsa mõjuga. Onkoloogias on juba laialdaselt kliinilises praktikas ravimite valik nn prediktivsete biomarkeritega kasvajakoe molekulaarprofileerimise alusel, näidetena võib tuua rinna- ja maovähi (HER2 geeni muutused), mitteväikerakkopsuvähi (EGFR, ALK-EML4, ROS), melanoomi (BRAF), jämesoolevähi (KRAS, NRAS, BRAF jt), GIST (KIT, PDGFRA), munasarjavähi (BRCA). Valdav osa praegu kliinilistes uuringutes olevaid vähiravimeid on konkreetse retseptori, geeni või signaalraja blokeerimiseks.

Mis seisus on personaalmeditsiini arendamine praegu onkoloogias Eestis?

Paljud personaalmeditsiini rakendused, sh nii pärilike eelsoodumuste kui ka kasvajakude testimine, on Eestis igapäevases kliinilises kasutuses, kuid mitte päris kõik mujal maailmas standardpraktikas olevad käsitlused. Kindlasti on Eestis võimalik ja vajalik selles valdkonnas koordineeritum ja põhjalikum tegevus.

Kas oskate välja tuua juba töötavaid näiteid mujalt maailmast?

Pea kõikides maailma suuremates vähi-keskustes on rakendatud kasvajakude molekulaarprofileerimise ja nende alusel ravi- valikute uuringute ulatuslikud programmid. Näiteks analüüsitakse New Yorgi Memorial Sloan Ketteringi vähikeskuses enamiku patsientide kasvajakudedest 430 vähigeni ja püütakse selle alusel rakendada personaliseeritud ravi. Prantsusmaa riiklik vähiinstituut ja tervishoiuministeerium on rakendanud kasvajakude testimiseks riikliku võrgustiku 28 piirkondliku molekulaargeneetikakeskusega, kus laborid teevad molekulaarsed testid tasuta kõikidele piirkonna haigetele sõltumata nende raviasutusest. Lisaks on rakendatud spetsiaalne riiklik programm uute sihtmärkraviviiside kasutuselevõtuks. Inglismaal on alustatud riiklikku 100 000 genoomi sekveneerimise projekti, mis hõlmab pahaloomulisi kasvajakuid ja haruldasi haigusi. Ameerika Ühendriikides on algatatud riiklik täppismeditsiini initsiatiiv, mille fookus on pahaloomulistel kasvajakel. Norras on alustatud kasvajakude personaalmeditsiini

programmi, et rajada kasvajakude sekveneerimisel põhinev riiklik diagnostikaplatvorm.

VALLO VOLKE, EESTI ENDOKRINOLOOGIDE SELTSI JUHATUSE ESIMEES: PRAEGUNE E-TERVISE ANDMEBAAS EI SOBI PERSONAALMEDITSIINI ARENDAMISEKS

Praegu olemasolev e-tervise keskandmebaas on oma ülesehituselt ja funktsionaalsuselt kõlbmatu personaalmeditsiini arendamiseks, leiab Eesti Endokrinoloogide Seltsi juhatuse esimees Vallo Volke.



Vallo Volke

Kui personaalmeditsiin hõlmab haiguste riski hindamist, siis missugust praktilist kasu annaks see endokrinoloogile igapäevatoos?

Endokrinoloogia valdkonnas oleks haiguse tekke riski hindamisel oluline 2. tüüpi diabeedi riski hindamine. Juhul kui personaalmeditsiin pakuks paremaid riskihinnangu kalkulaatoreid, oleks nende kasutajaks eelkõige perearstid. Põhjuseks see, et endokrinoloogi vastuvõtule jõuavad juba haigestunud inimesed, tavaliselt sellised, kelle haiguse kulgu on raskem. Olemasoleva teadmise valguses on praegu geenianalüüsi lisamisel traditsioonilistele diabeedi riskiteguritele vaid väike efekt.

Missuguseid uusi võimalusi avab farmakogenoomika rakendamine endokrinoloogias?

Farmakogenoomika laiem rakendamine endokrinoloogias on veel tulevikumuusika. Mehhanistlikult on selge, et paljude 2. tüüpi diabeedi ravimite korral on ravivastus väga individuaalne. Selle taga olevate võimalike markerite leidmine eeldab veel suurt hulka teadustööd.

Mis on hetkel Eestis kõige olulisem takistus personaalmeditsiini arendamisel endokrinoloogia erialal?

Minu hinnangul on kõige suurem probleem praegu kliinilise andmebaasi vilets seis. Praegu olemasolev e-tervise keskandmebaas on oma ülesehituselt ja funktsionaalsuselt täiesti kõlbmatu personaalmeditsiini arendamiseks ega täida ka oma igapäevast arstitööd toetavat rolli. Ideaalis näeksin, et luuakse uus e-tervise lahendus, mille kesksüsteemi platvormi juurde oleks lisaks arstile igapäevaseks tööks vajalikule usaldusväärsele, relevantsele ning kergelt leitavale ja sorteeritavale infole võimalik ehitada ka haigusspetsiifilisi registreid.