

# Geneetika kliinilises meditsiinis nüüd ja tulevikus

Sander Pajusalu<sup>1, 2, 3</sup>, Katrin Õunap<sup>1, 2</sup>

Eesti Arst 2019;  
98(5):270–276

Saabunud toimetusse:  
10.05.2019  
Avaldamiseks vastu võetud:  
02.05.2019  
Avaldatud internetis:  
27.05.2019

<sup>1</sup> TÜ kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus,  
<sup>2</sup> TÜ kliinilise meditsiini instituudi kliinilise geneetika keskus,  
<sup>3</sup> Yale'i Ülikooli meditsiiniteaduskonna geneetika osakond

Kirjavahetajaautor:  
Sander Pajusalu  
sander.pajusalu@kliinikum.ee

Võtmesõnad:  
kliiniline geneetika, geeniteraapia, geenuuringud, sõeluuringud

Ülevaate eesmärk on kokku võtta kliinilise geneetika hetkeseis Eestis ning vaadata tulevikku. Viimase kümne aasta jooksul toimunud tehnoloogia kiire areng on muutnud oluliselt kliinilist geneetikat. Geneetilised testid, sh ülegenoomsed uuringud, on kättesaadavad ja laialdaselt kasutatud paljudel arstlikel erialadel. Üha rohkematel patsientidel õnnestub välja selgitada täpne, molekulaarne diagnoos, mis loob võimalusi nii raviks, nõustamiseks kui ka ennetuseks. Esimesed geeniteraapia lahendused on saanud ravimiametitelt müügiloo ja käimas on palju geeniteraapia ravimite uuringuid. Kõik need arengusuundumused esitavad väljakutseid ravikindlustusfondidele, aga ka ühiskonnale laiemalt.

Geneetikast räägitakse palju nii peavoolumeedias kui ka teaduskirjanduses. Selle infotulva kontekstis on artikli eesmärgiks seatud anda ülevaade kliinilise geneetika valdkonnas toimuvast. Kuna teema on lai, ei ole eesmärk minna ühegi haigusrühma osas detailideni, vaid tuua esile üldisi teemasid, mis puudutavad paljusid meditsiinivaldkondi.

Pärilikkuse rollist on räägitud Hippokratese aegadest saadik ning intuitsivselt teadvustab seda endale igaüks. Igapõliseks vaidlusteemaks on siinjuures geenide ja keskkonna mõju vahekord. Klassikaliselt on kliinilises geneetikas keskendunud haigustele, kus pärilikkuse roll haiguse kujunemises on kas täielik või valdav. Selle all mõeldakse olukordi, kus geneetiline muutus üksi on haiguse tekkeks piisav, olgu siis selleks kromosoomihaigus (nt Downi sündroom) või ühe geeni muutustest põhjustatud haigus (nt tsüstiline fibroos). Lisaks monogeensele etioloogiale on siin iseloomulik, et haigus avaldub üldjuhul kõigil muutuse kandjatel (s.t esineb täielik penetrantsus), mis loob aluse geenidiagnostika võimalikkusele. Paljude sagedaste haiguste (II tüüpi diabeet, skisofreenia, autoimmuunhaigused) puhul räägitakse küll geneetilisest eelsoodumusest, kuid siin ei piisa geenuuringust, et kinnitada haiguse diagnoos. Küll aga on võimalik mõnedel ja üha enamatel juhtudel määrata geneetilist riski ning võtta seda arvesse diagnoosimisel ja ravikäsitlel.

Oluline on märkida, et nii nagu ei ole kõik infektsioonhaigused nakkavad, ei ole ka kõik geneetilised haigused tegelikult pärilikud. Tänapäeval on juba näidatud, et üle 60% monogeensete arenguhäirete põhjuseks on uustekkelised geenimuutused inimese pärilikkuseaines (*de novo* geenivariandid), mida vanematel (vähemasti enamikus keharrakkudes) ei esine (1–3). Selline muutus on tekkinud kas väga varases embrüonaalperioodis või sagedamini vanemate sugurakkudes. DNA muutused on ka mitmete kasvajaalaste haiguste peamiseks etioloogiliseks teguriks, kuid ka siin ei ole paljudel juhtudel põlvest põlve pärilikkusega suurt seost (v.a pärilikud kasvajasündroomid).

Kliinilises meditsiinis kasutatavad geenuuringud saab jagada üldistatult järgmistesse kategooriatesse:

1. Monogeensete ja kromosoomihaiguste diagnostika (sh sünnieelne diagnostika).
2. Geneetilise riski määramine mitmeteguriliste haiguste korral.
3. Kasvajate molekulaarne ja tsütogeneetiline profileerimine.
4. Farmakogeneetilised uuringud.

Järgnevas ülevaates on keskendunud edaspidi vaid esimesele kategooriale ehk monogeensete ja kromosoomihaiguste diagnostikale. Siiski tuleb märkida, et ka ülejäänud kolm kategooriat on juba kliinilises meditsiinis tugevasti esindatud. Kasvajate ravis on üha suurenev trend kasutada erinevaid sekveneerimis- ja kiibianalüüsi konkreetsete DNA muutuste määramiseks,

et püstitada raviotsust mõjutav molekulaarne diagnoos.

Sagedaste haiguste osas on TÜ Eesti geenivaramu eestvedamisel käimas pilootprojektid (fookushaigused on perekondlik rinnavähk ja hüperkolesteroleemia), kuid ka juba pikemat aega toimub mitmete geneetiliste riskitegurite rutiinne määramine diagnostilistes laborites (nt pärilikud trombofiiliad). Riskialleelide määramise juures on eriti oluline pöörata tähelepanu analüüsi kliinilisele tähendusele. Näiteks ka ühte kõige paremini kirjeldatud komplekshaiguse riskitegurit, Alzheimerit tõvega seotud *APOE* (apolipoproteiin E) genotüüpi, ei soovitata kliinilistes juhendites määrata, sest selle konkreetse testi tulemusest ei sõltu diagnoos ega ravi (4).

Samuti on üha suurenevaks turuks kommertslaborite pakutavad geenitestid, mida saavad isikud ise ilma arsti vahendusega tellida. Selliste kommertstestide kliiniline väärtus võib paljudel juhtudel olla aga tagasihoidlik või lausa olematu. Kõikvõimalikud kehakaalu alandamise ja teised n-õ heaolu geenitestid ei kuulu tõenduspõhisesse meditsiini (5). See aga ei tähenda, et hästi valideeritud ja kliinilise tähendusega riskialleelide, sh polügeensete riskiskooride määramine ei võiks saada osaks tõenduspõhisest igapäevameditsiinist ja kindlasti mitmetes valdkondades ongi juba saamas. Esmalt on siiski vaja tõendust ja seda just kliiniliste kasutegurite kontekstis.

Farmakogeneetika vallas ehk eelkõige farmakokineetikat mõjutavate geenivariantide määramise kliinilises juurutamises on Eestis arenguruumi ehk kõige rohkem. Oluline on siin kõigi erialade arstide ning farmakoloogide panus, sest kui on põhjendatud vajadus uue uuringu järele, siis on diagnostilistel laboritel üldjuhul võimalik seda ka pakkuma hakata. Samuti on farmakogeneetika juurutamises Eestis oluline tähtsus TÜ Eesti geenivaramu teadusuuringutel (6).

## TÜ KLIINIKUMI JA TÜ KLIINILISE GENEETIKA KESKUS

Pärilike haigustele spetsialiseeritud keskusest on Eestis suurimaks TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus, mis on loodud juba 1990. aastal ja millel on kaks esindust, üks Tartus ja teine Tallinnas. Kliinilise geneetika vallas võtavad keskuse arstid (meditsiinigeneetikud, pediaatrid) patsiente ambulatoorselt vastu ja konsul-

**Tabel 1.** TÜ Kliinikumi kliinilise geneetika keskus arvudes 2018. aastal

Valdkond	Juhud
Arstlikud konsultatsioonid ja ekspertiisid	5770
Ainevahetusanalüüsid	4590
Kromosoomianalüüsid, sh mikrokiibi analüüs	6375
Molekulaardiagnostilised analüüsid	7848

teerivad statsionaarseid osakondi. Igal aastal toimub juba ligikaudu 6000 arstlikku visiiti, millele lisandub samas suurusjärgus erinevaid geneetilisi uuringuid (vt tabel 1).

Lisaks on keskuses kolm laborit: tsütogeneetika, molekulaardiagnostika ja ainevahetusuuringute (sh vastsündinute sõeluuringu) labor. Hiljuti liitus keskusega ka lihasbiopsia uuringute töögrupp. Samuti on loomulikuks kliinilise töö osaks nii meditsiinigeneetika kui ka teiste erialade residentide koolitamine.

Lisaks kliinilisele tööle toimub ka aktiivne teadus- ja õppetöö. Nii on loodud TÜ kliinilise meditsiini instituudi allüksusena samuti kliinilise geneetika keskus, kus on koosseisulisi töötajaid 6, lisaks 7 doktoranti. Täitmisel on kaks Eesti teadusagentuuri rahastatud teadusprojekti.

Aktiivne teadustegevus on käimas ka rahvusvaheliselt. Nii sõlmisid juba 2016. aastal TÜ Kliinikum, TÜ Eesti geenivaramu ja Broadi instituut (Massachusettsi Tehnoloogiainstituudi ning Harvardi ülikooli ühisinstituut) koostöölepingu uute mono-geensete haiguste avastamiseks haruldaste haigustega Eesti lastel ja täiskasvanutel. Selle koostöö käigus on juba avastatud uusi haruldasi haigusi koostöös teiste teadusrühmadega (7–9). Lisaks on mitmete uute geneetiliste haiguste esmakirjeldused praegu avaldamiseks ettevalmistamisel.

## VIIMASED KÜMMET AASTAT – GENEIDIAGNOSTIKA PLAHVATUSLIK ARENG

Kliinilise geneetika vallas on viimase kümnendi jooksul toimunud kiire areng, mis on oluliselt mõjutanud nii töömahtu, töökorraldust kui ka laiemalt tervishoidu. Eelkõige on see olnud tingitud tehnoloogia arengust. 2011. aastal alustasime submikroskoopilise kromosoomianalüüsi tegemisega. 2014. aasta alguses lisandus eksoomi sekveneerimise analüüs, mille kliiniline juurutamine

toimus koostöös TÜ Eesti geenivaramuga, pärast seda kui Eesti Haigekassa lisas selle rahastatavate tervishoiuteenuste loetellu. Eksoomi sekveneerimine on kõigi geenide valku kodeerivate alade (eksonite) üheaegne järjestamine ning analüüs. See uuring võimaldab tuvastada igal isikul u 30 000 geenivarianti, mille hulgast tõlgendamise käigus otsitakse kõige olulisemaid, diagnostilisi muutusi. Analüüsi tõhustamiseks on võimalik samal ajal uurida ka patsiendi vanemaid nn trioanalüüsiga, mis võimaldab kohe tuvastada uustekkelisi geenivariante ning ka retsessiivsete haiguste korral selgitada geenimuutuste pärandumist. Kuigi eksoomi sekveneerimine on väga laiaulatuslik analüüs, piiravad selle kasutamist hind, uuringu tegemiseks kuluv aeg ning haigekassa seatud nõuded (uuringut saab tellida ainult konsiiliumi otsusel ja lapseas algavate haiguste korral).

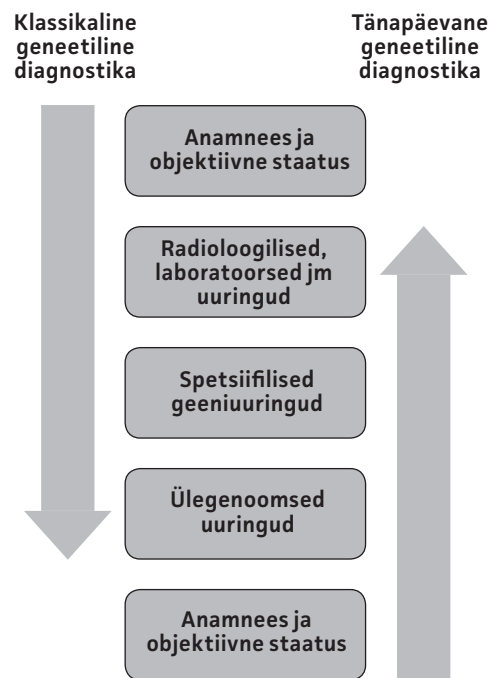
Seetõttu alustasime 2015. aastal ka geenipaneelide sekveneerimist, et pakkuda paremini kättesaadavat geenianalüüsi. Praegu on meil kasutusel kolm geenipaneeli: 6700 geeni paneel monogeensete haiguste diagnoosimiseks, 94 suure kasvajariskiga seotud geeni paneel ja leukeemiate molekulaardiagnostikaks kasutatav 54 geeni paneel. 6700 geeni paneeli, mida kasutatakse laialdaselt erinevate geneetiliste haiguste diagnostikas (tellimusel saab täpsustada alapaneeli või uuritavate geenide nimekirja), on arstkond kiiresti omaks võtnud. Seda iseloomustab analüüsides kiire kasv aastate jooksul: 2015. a 181, 2016. a 530, 2017. a 708, 2018. a 864 analüüsi. Esimese 500 laia geenipaneeliga uuritud patsiendi kohordist avaldasime ka teadusliku kokkuvõtte, kust selgus, et kindel molekulaarne diagnoos leitakse 25%-l juhtudest, mis on sarnane teistes maailma keskustes kirjeldatuga (10). Kiirest kasvust olulisem on ehk seegi, et kui geenianalüüsides tellimine patsientidele oli varem eelkõige kliiniliste geneetikute pärusmaa, siis nüüd tellivad enamiku geenitestidest (sh laiade geenipaneelide analüüsides) teiste erialade arstid paljudest eri haiglatest ja osakondadest.

Samuti on märkimisväärselt suurenenud täiskasvanutele tehtavate geenitestide osakaal. Uurimise näidustused on väga laiad: methemoglobineemiast kardiomiopaatiateni, korduvatest spontaansetest õhkrindadest dementsussündroomideni, vastsündinu krampidest perekondliku

diabeedini jne. Uuringu tellimise eelduseks on monogeense haiguse esinemise kahtlus.

Geenipaneelide ja eksoomi sekveneerimine on võimaldanud oluliselt lühendada diagnoosi panekuni kuluvat aega, sest erinevalt varasemast, kus eelnevate kliiniliste, biokeemiliste, radioloogiliste, histoloogiliste jm analüüsides tuli välja selgitada üksikud kandidaatgeenid, millest järjestikku otsiti põhjuslikke muutuseid, saab nüüd laia geneetilist analüüsi kasutada diagnostika algusjärgus (vt joonis 1). Esimesed rahvusvahelised uuringud on juba ka näidanud, et varajane geneetilise analüüsi kasutamine võib hoida kokku diagnostikale kuluvat raha, sest välditakse mitmeid hilisemaid diagnostilisi analüüse (11).

See kõik on mõjutanud ka kliiniliste geneetikute igapäevast tööd. Üha enamatel geneetiku vastuvõtule pöörduvatest patsientidel on geeni-uuringud juba eelnevalt tehtud ning sageli ka diagnoos selgunud. Siiski on



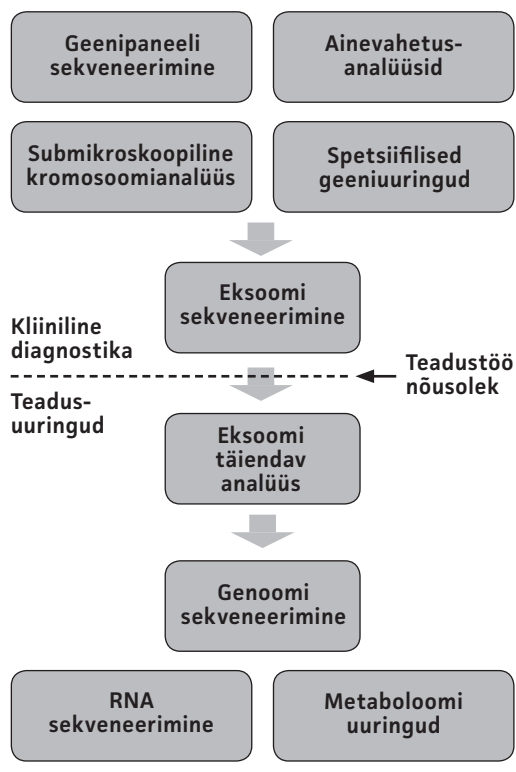
**Joonis 1.** Geneetiliste haiguste diagnostiline algoritm. Klassikaliselt lähtuti uuringu valikul võimalikult täpsest kliinilisest diagnoosist. Nüüd kasutatakse üha enam laiemaid geeni-uuringuid diagnostika algusjärgus, aga spetsiifilisemad uuringud on tihti vajalikud diagnoosi täpsustamiseks või kinnitamiseks. Uuringute järjekorra valik sõltub aga eelkõige patsiendil kahtlustatavast haigusest.

aga alati vajalik põhjalik geneetiline nõustamine, pereliikmete uurimine tuvastatud muutuse kandluse suhtes ja erinevate ravi-võimaluste kindlakstegemine (sh kliiniliste ravimiuuringute leidmine). Siinjuures on oluline rõhutada, et ühe isiku uurimine võib kaskaadina juurde tuua suure hulga uusi geneetilisi nõustamisi ja täiendavaid geenuuringuid. Näitena võib tuua ühe perekondliku adenomatoosse polüpoosi haigusjuhu, kus esmaselt geneetiku poole pöördunud isiku uurimise tulemusena oli vaja lisaks uurida ning nõustada üle 25 pereliikme (12).

Geneetilise nõustamise tähtsust ei tohiks ka alahinnata sagedasemate haiguste geeniriskide teavitamisel, näiteks Eesti geenivaramu tagasiside projekti rakendamisel. Vahel on küsimuseks ka ebaselge tähendusega geenileiu kliinilise olulisuse täpsustamine. Oluliseks on leida patsiendile parim ravi- ja jälgimisplaan, kuid selle teeb tihti keeruliseks geneetiliste haiguste sage hulgielundisüsteemne haaratus. Teine keerukas asjaolu on iga üksiku geneetilise haiguse väga harv esinemissagedus, mis takistab sageli jälgimis- ja ravijuhendite kokkuleppimist isegi rahvusvaheliselt. Nii tuleb rakendada parimaid arstlikke teadmisi, loovat lähenemist ja loota heale koostööle kolleegidega.

Kõiki uuringumeetodeid (submikroskoopiline kromosoomianalüüs, geenipaneelide uuringud, eksoomi sekveneerimine, verimishäirete uuringud, ainevahetusanalüüsid) kasutades leiame praegu kliinilises töös lahenduse umbes pooltel monogeense haiguse kahtlusega patsientidel. Seda on mitu korda rohkem kui 10–15 aastat tagasi (13), kui kliiniline geneetika võimaldas molekulaarselt või tsütogeneetiliselt uurida vaid valitud geneetilisi sündroomide ja haigusi.

Samas on ikkagi suur hulk patsiente, kellele hoolimata tugevast kahtlusest monogeense haiguse suhtes ei õnnestu geneetilist diagnoosi leida. Nendel juhtudel on parimaks võimaluseks osaleda teadusprojektides. TÜK kliinilise geneetika keskuses pakume kõikidele peredele, kus patsiendi diagnoos ei ole kliiniliste uuringutega (sh eksoomi sekveneerimisega) selgunud, võimalust osaleda teadusprojektis (vt joonis 2). Selleks võetakse uuritavalt ja/või vanematelt (eestkostjalt) vastav teadustöö informeeritud nõusolek. Edasi analüüsitakse esmalt teaduslikult uuesti eksoomi andmeid, kus lisaks juba teadaolevatele haigusgeenidele,



**Joonis 2.** Kliinilise diagnostika ja teadustöö järjestikune rakendamine haruldaste haiguste diagnostikas TÜ Kliinikumi kliinilise geneetika keskuse ja Broadi instituudi mendeliaarse genoomika keskuse (Cambridge, Massachusetts) koostööprojekti.

mis on diagnostiliste uuringute fookus, laiendatakse otsingut ka uute n-õ kandidaatgeenide leidmisele. Kui eksoomi sekveneerimine ei osutu ka siis tulemuslikuks, jätkatakse kogu genoomi sekveneerimisega, mis võimaldab tuvastada ka mittekodeerivate alade (intronid, mittetransleeritavad piirkonnad ja geenidevahelised regioonid) muutusi ning DNA struktuurseid variatsioone, mis teiste uuringutega võivad jääda oma suuruse või kompleksuse tõttu tuvastamata (deletsioonid, duplikatsioonid, inversioonid jt). Lisaks oleme sekveneerinud ka kudetest eraldatud RNAd, millega vaadatakse juba järgmist bioloogilist astet geenide ekspressioonis.

Kolmanda projektina on hetkel käimas metabooloomi pilootuuring, kus ühel ajal määratakse kõikide erinevate ainevahetusradade tuhandeid erinevaid vaheühendeid ja võrreldakse sealt leitud muutusi genoomi ning RNA sekveneerimise tulemustega (14). Kuna uue haigusgeeni kirjeldamine nõuab alati mitmete eri perekondadest pärit

patsientide genotüübi-fenotüübi seoste kirjeldamist, on oluliseks rahvusvaheline andmevahetus, mida võimaldab näiteks *Matchmaker Exchange*'i võrgustik (15).

## JÄRGMISED AASTAD – GEENITERAAPIA OOTUSES

Kui viimase kümne aasta tulemusena on eelkõige kiiresti arenenud geenidiagnostika, siis peale teiste kasutegurite on see võimaldanud ka üha rohkem hakata arendama geneetiliste haiguste ravi ja see on kättesaadav juba üle 200 päriliku haiguse korral (16). Praeguse ni eelkõige ravitavad olnud pärilikud ainevahetushaigused.

Tuntumate ravimeetodite hulka kuuluvad dieetravi näiteks fenüülketonuuria ja klassikalise galaktoseemia korral (17, 18) või nn metaboolset rada korrigeeriva ühendi manustamine nagu vitamiinid mitokondriaalsete haiguste korral (19) või kreatiini manustamine aju kreatiini defitsiitsuse sündroomide korral (20). Uute ja oluliselt kallimate ravimeetoditena on Eestis juba kasutusel nii ensüümasendusravi (nt Gaucheri, Fabry ja Pompe tõbi ning mukopolüsahharidoosid) kui ka luuüdi või muu elundi siirdamine (nt mukopolüsahharidoosi 1. tüüp ehk Hurleri sündroom). Samas on aga vaatamata ensüümasendusravi algsele väga suurele edukusele kogu maailmas esinenud mitmeid tagasilööke seoses tüsistuste ja raviresistentsuse tekkega (21). Ka võib märkida, et uute ensüümasendusravi võimaluste lisamine Eesti haigekassa 100% soodustuste nimekirja läheb üha keerulisemaks väga kalli hinna tõttu.

Kuigi paljude haiguste korral veel spetsiifiline ravi puudub, saab pea iga patsiendi jaoks palju ära teha. Olulised on kõikisugu arendustegevused, kaasuvate haiguste ravi, füsioteraapia, toitumisnõustamine jms. Ka siin vallas on olnud areng paljudel juhtudel väga suur. Näiteks oli tsüstiline fibroos varem alati lapseas surmaga lõppev haigus, kuid nüüdseks on oodatav keskmine eluiga tsüstilise fibroosiga patsientidel üle 40 aasta (22).

Järgmistel aastatel on aga ootus eelkõige geeniteraapial, s.t DNA modifikatsioonil sellisel viisil, et kehas oleks muutusega geenikoopia asemel või selle kõrval ka terve geenikoopia. Geeniteraapia võimalusi on palju ja siinse artikli eesmärk ei ole neid kirjeldada (ülevaateartikkel avaldati hiljuti nt ajakirjas *Science* (23)). Lühidalt on aga

võimalik geeniteraapia viia organismi viirus- vm vektorite abil nii terveid geenikoopiaid kui ka inimese enda DNAd modifitseerivaid süsteeme, mis elimineerivad haigust põhjustava geenimuutuse. Selliselt saab DNAd muuta olenevalt haigusest nii kehasiseselt kui ka kehaväliselt. Näiteks kui praegu kasutatakse mitmete haiguste raviks allogeenset (tervelt doonorilt saadud) luuüdi siirdamist, siis lähitulevikus on ilmselt võimalik enamikul juhtudel kasutada autoloogset luuüdi siirdamist, kus patsiendi enda rakkudes korrigeeritakse kehaväliselt haiguspõhjuslik muutus ja siis siiratakse need rakud tagasi kehasse (24).

Kehasisese geeniteraapia näiteks on nii USA kui ka Euroopa raviametitelt müügiloa saanud voretigeenneparvovek (*Luxturna*), mille näidustuseks on *RPE65* geeni muutustest põhjustatud võrkkesta düstroofia. Tegemist on n-ö geeniasendusteraapiaga, s.t ühekordselt süstitakse subretinaalselt viirusvektoriga ravimpreparaat, mis sisaldab funktsionaalset *RPE65* geenikoopiat. Kolmanda faasi kliinilistes katsetustes näidati selget ravitoimet, kusjuures 65% ravirühmas osalenud patsientidest saavutasid maksimaalse võimaliku ravitoime (nägemine hämaras valguses) (25).

*Luxturna* ravitoime edulugu tõstatab samas ka geeniteraapia praktilise kasutamise varjupoole, milleks on hind. Ühe silma ravi maksab 425 000 USA dollarit, seega on ravi maksumus kokku 850 000 dollarit (26). Ainsaks lohutuseks on siinjuures, et ühest ravikorrast peaks piisama kogu eluks, samas pikaajalised uuringud arusaadavalt puuduvad. Arvestades, et kolmanda faasi kliinilistes uuringutes on üle 100 erineva uue geeniteraapia ravimpreparaadi, näeme kindlasti lähiaastatel üha uusi tõestatud kliinilise toimega geeniravimeid ning see paneb olulise surve alla kõikide riikide ravikindlustusfondid. Seniks aga võib patsientide jaoks olla parimaks ravivõimaluseks osalemine kliinilistes ravimiuuringutes. Eestis on nüüdseks saanud geeniteraapiat kliinilise ravimiuuringu käigus Sanfilippo sündroomiga patsient ja peatselt tehakse geeniteraapia protseduur ka päriliku aromaatsete aminohapete dekarboksülaasi puudulikkusega Eesti patsiendile.

Nii ravi kallidus kui ka siiski paljudel juhtudel ravi puudumine tõstavad geenihaiguste ennetamise küsimuse. Praegu on rasedusaegne sõeluuring suunitletud eelkõige kromsoomihaiguste avastamisele



(eelkõige Downi sündroom). Veremarkerite määramine kombineerituna ultraheliga on haigekassa tasustatav ja kõigile rasedatele kättesaadav. Veelgi paremat tulemust tagab sõeluuringuna ema verest tehtav mitteinvasiivne prenataalne testimine (NIPT), mis aga haigekassa rahastatavate tervishoiuteenuste nimekirja hoolimata erialaseltside taotlustest pole jõudnud. NIPT on küll Eesti patsientidele väga hästi erinevates kliinikutes kättesaadav, kuid uuringu hind (250–600 eurot sõltuvalt valitud analüüsist) tuleb enamasti ise tasuda. Mis puutub aga geenihaigustesse, siis on praegu küll võimalik enne sündi määrata suunitletult üksikuid geenivariante, kuid selleks on vaja teada, millist perekonnas esinevat muutust määrata (nt eelneva lapse geneetiline haigus, mille korral on haigust põhjustav muutus kindlaks tehtud).

Mõnedes riikides on rakendatud geneetiliste haiguste ennetamiseks vanemate kandluse uuringuid pereplaneerimise perioodis, et tuvastada võimalikud retsessiivsete haiguste riskid. Sellist lähenemist piirab meil asjaolu, et Eestis erinevalt näiteks Soomest või Iisraelist ei ole nn asutajaefektist tulenevaid suure populatsioonisagedusega haigust põhjustavaid geenivariante, mida oleks kulutõhus määrata. Kuid veelgi olulisem on, et riikides, kus sugulusabielud ei ole tavapärased ning ei esine asutajaefekti, on autosoom-retsessiivsete haiguste osakaal raskete geneetiliste haiguste põhjusena väiksem kui *de novo* muutustest põhjustatud haiguste esinemissagedus (27). *De novo* muutuste ennetamiseks aga pole vanemate uurimisest kasu.

Klassikalised sünnieelse diagnostika meetodid panevad vanemad pärast lootel molekulaarselt kinnitatud diagnoosi küsimuse ette, kas rasedus katkestada või mitte. Kui peres on sündinud geneetiline haigusega laps, siis on amniotsenteesi või koorionibiopsia teel tehtud loote DNA uuring hea võimalus saada kindlus järgnevate raseduste ajal, kas nüüd oodatav laps on terve. Samas eelistaksid loodusliku juhuslikkuse asemel ilmselt paljud pered preimplantatsiooni diagnostikat (PID), kus pärast kunstliku viljastamise protseduuri siiratakse emakasse vaid embrüod, mille haigust põhjustavat geenimuutust ei esine. PID on praegu võimalik, kuid veel Eestis mitte väga laialdaselt levinud selle kõrge hinna tõttu. Lähiaastatel saab PIDist aga

kindlasti üha levinum sünnieelse kliinilise geneetika osa.

Teiseks oluliseks pärilike haiguste tüsistuste ennetamise viisiks on vastsündinute sõeluuringud, mis on maailmas juurutatud juba 1960. aastatel (28). Alguses oli see foku-seeritud ainult mõne üksiku haiguse varajasele diagnoosimisele nagu fenüülketonuuria (29) ja kaasasündinud hüpotüreooos (30), võimaldades õigeaegse ravi alustamist enne kliiniliste sümptomite teket. Nüüd on tänu tehnoloogia arengule võimalik 3.–5. elupäeval kogutud vereplekist uurida vastsündinuid juba enam kui 40 eri haiguse suhtes (31). Ka Eestis on 2014. aastast kasutusel laiendatud vastsündinute sõeluuring 19 päriliku ravitava ainevahetushaiguse ja kaasasündinud hüpotüreooosi suhtes (32, 33). Kui Euroopa Liidus on vastsündinute sõeluuringu nimekiri veel üsna konservatiivne, siis USAs on juba päris mitmetes osariikides sõeluuritavate haiguste hulgas neid, mille väljasõelumise korral tehakse kas ülikallis ensüümasendusravi ja/või siirdamine (nt Pompe tõbi, Fabry haigus) või otse geeniekspressiooni modifitseeriv ravi (nt spinaalne lihaskatroofia või Duchenne'i lihaskatroofia) (34). Pärilike lihashaiguste ja lüsosomaalsete haiguste sõeluuringu juurutamiseks on aga Eestis veel väga pikk tee minna, eelkõige just manustatava ravi kalliduse tõttu.

## KOKKUVÕTE

Kliiniline geneetika on praegu läbi elamas väga erilist aega, kus uued teadussaavutused jõuavad kiiresti kliinilisse meditsiini ning patsientide diagnoosimise ja ravi teenistusse. Geneetilised uuringud on saanud juba pea kõikide arstlike erialade igapäevaseks rutiiniks. Kliinilise geneetika eriala on muutumas üha rohkem diagnostilisest erialast aktiivseid sekkumisi ja ravi võimaldavaks meditsiinivaldkonnaks. Suured väljakutsed seisavad aga ees nii ravikindlustustel uute ravivõimaluste kõrge hinnaga toimetulekuks kui ka ühiskonnal laiemalt geeniteraapia jt arengusuundumuste eetiliste aspektide lahendamisel.

## TÄNUAVALDUS

Autorite uurimistööd on finantseerinud Eesti Teadusagentuur (PUT355, PRG471, PUTJD827).

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga.

<sup>1</sup> Department of Clinical Genetics, United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

<sup>2</sup> Department of Clinical Genetics, Institute of Clinical Medicine, University of Tartu, Estonia,

<sup>3</sup> Department of Genetics, Yale University School of Medicine, New Haven, USA

Correspondence to:

Sander Pajusalu  
sander.pajusalu@kliinikum.ee

Keywords:

clinical genetics, gene therapy, genetic testing, screening

## SUMMARY

### Genetics in clinical medicine – present and tomorrow

Sander Pajusalu<sup>1,2,3</sup>, Katrin Õunap<sup>1,2</sup>

This review aims to summarize the current state of clinical genetics in Estonia and to provide insights into future developments. The rapid evolution of technology has changed the field of clinical genetics tremendously. Genetic testing, including genome-wide analyses, is readily available and widely used across many medical specialties. Increasingly more patients receive exact molecular diagnosis, which will serve as the basis for treatment, counselling and prevention. The first gene therapy solutions have received approval from agencies of medicines, and many clinical trials for gene therapies are ongoing. All these developments raise challenges for health insurance funds as well as for general public.

## KIRJANDUS/REFERENCES

- de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med* 2012;367:1921–9.
- Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature* 2014;511:344–7.
- Acuna-Hidalgo R, Veltman JA, Hoischen A. New insights into the generation and role of de novo mutations in health and disease. *Genome Biol* 2016;17:241.
- Alzheimeri tõve diagnostika ja ravi (RJ-G/23.1-2017) 2017. <https://www.ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/2/alzheimeri-tove-diagnostika-ja-ravi>.
- Spencer EG, Topol EJ. Direct to Consumer Fitness DNA Testing. *Clin Chem* 2019;65:45–7.
- Reisberg S, Krebs K, Lepamets M, et al. Translating genotype data of 44,000 biobank participants into clinical pharmacogenetic recommendations: challenges and solutions. *Genet Med* 2018, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0337-5>.
- Guissart C, Latypova X, Rollier P, et al. Dual molecular effects of dominant RORA mutations cause two variants of syndromic intellectual disability with either autism or cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 2018;102:744–59.
- Zweier M, Begemann A, McWalter K, et al. Spatially clustering de novo variants in CYFIP2, encoding the cytoplasmic FMRP interacting protein 2, cause intellectual disability and seizures. *Eur J Hum Genet* 2019;27:747–59.
- Hamdan FF, Myers CT, Cossette P, et al. High Rate of recurrent de novo mutations in developmental and epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet* 2017;101:664–85.
- Pajusalu S, Kahre T, Roomere H, et al. Large gene panel sequencing in clinical diagnostics—results from 501 consecutive cases. *Clin Genet* 2018;93:78–83.

- Vissers LE, van Nimwegen KJ, Schieving JH, et al. A clinical utility study of exome sequencing versus conventional genetic testing in pediatric neurology. *Genet Med* 2017;19:1055–63.
- Laidre P, Soplepmann J, Uiho O, et al. Perekondlik adenoma-toosne polüpoos: ülevaade ja ühe perekonna haigusjuht. *Eesti Arst* 2015;94:38–43.
- Rauch A, Hoyer J, Guth S, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006;140:2063–74.
- Coene KLM, Kluijtmans LAJ, van der Heeft E, et al. Next-generation metabolic screening: targeted and untargeted metabolomics for the diagnosis of inborn errors of metabolism in individual patients. *J Inherit Metab Dis* 2018;41:337–53.
- Philippakis AA, Azzariti DR, Beltran S, et al. The Matchmaker Exchange: a platform for rare disease gene discovery. *Hum Mutat* 2015;36:915–21.
- The portal for rare diseases and orphan drugs. [www.orphanet.net](http://www.orphanet.net).
- van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:162.
- Welling L, Bernstein LE, Berry GT, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:171–6.
- Parikh S, Goldstein A, Karaa A, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med* 2017;19:12.
- Bruun TUJ, Sidky S, Bandeira AO, et al. Treatment outcome of creatine transporter deficiency: international retrospective cohort study. *Metab Brain Dis* 2018;33:875–84.
- Solomon M, Muro S. Lysosomal enzyme replacement therapies: Historical development, clinical outcomes, and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev* 2017;118:109–34.
- Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2016;37:1–8.
- Dunbar CE, High KA, Joong JK, et al. Gene therapy comes of age. *Science* 2018;359:6372.
- Morgan RA, Gray D, Lomova A, Kohn DB. Hematopoietic stem cell gene therapy: progress and lessons learned. *Cell Stem Cell* 2017;21:574–90.
- Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:849–60.
- Patel U, Boucher M, de Leseleuc L, Visintini S. Voretigene neparvovec: an emerging gene therapy for the treatment of inherited blindness. *Ottawa: CADTH Issues in Emerging Health Technologies*; 2016:1–11.
- Retterer K, Jussola J, Cho MT, et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genet Med* 2016;18:696–704.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338–43.
- Õunap K, Lillevali H, Metspalu A, Lipping-Sitska M. Development of the phenylketonuria screening programme in Estonia. *J Med Screen* 1998;5:22–3.
- Mikelsaar RV, Zordania R, Viikmaa M, Kudrjavtseva G. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Estonia. *J Med Screen* 1998;5:20–1.
- Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, et al. Newborn screening programmes in Europe: arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:603–11.
- Reinson K, Kunnapas K, Kriisa A, et al. High incidence of low vitamin B12 levels in Estonian newborns. *Mol Genet Metab Rep* 2018;15:1–5.
- Reinson K, Joost K, Uudelepp ML, et al. Üle-eestiline vastündinute laendatud sõeltestimine tandemmass-spektromeetria meetodil ravitavate kaasasündinud ainevahetushaiguste suhtes. *Eesti Arst* 2014;93:218–22.
- Ross LF, Clarke AJ. A historical and current review of newborn screening for neuromuscular disorders from around the world: lessons for the United States. *Pediatr Neurol* 2017;77:12–22.