

Kuidas geenivaramu saab toetada rahvastikupõhist terviseedendust, haiguste ennetust ja varast avastamist

Marili Palover¹, Kristi Krebs¹, Lili Milani¹, Neeme Tõnisson^{1, 2, 3, 4}

Oleme harjunud haiguste geneetikast rääkima haigete ning suure haigusriskiga perekondade kontekstis. Siinse ülevaate teemaks on Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu potentsiaalsed väljundid terviseedendusel ja haiguste paremal käsitlusel Eestis. Geenivaramu oma suure rahvastikupõhise läbilõikelise regulaarselt täieneva ja teaduskoostöole avatud andmebaasiga püüab aidata mõista geneetika rolli väga erinevate haiguste tekkes, kasutades selleks Eesti geenidonorite koematerjale, ülegenoomset geneetilist infot ja kättesaadavaid meditsiiniandmebaase. Nende abil püüame luua uusi riskimudeleid, mille abil saaks senisest täpsemalt panustada ennetusse – kas eluviiside suunamise, sõeluuringutesse varase kaasamise, personaalselt sobitatud ravimite või muu varase sekkumise valikul. Loomulikult püüab geenivaramu aidata teha vastava info kättesaadavaks ka geenidonoritele ja nende arstidele, ehkki selle ülesande realiseerimiseks suuremas mahus tuleb arstide, teadlaste ja riigistruktuuride koostöös lähiaastatel lahendada mitmeid sisulisi ja tehnilisi küsimusi. Esimesed tagasiside pilootprojektid on juba töös ning nende täitmisel on tehtud tõhusat koostööd nii esmatasandi- kui ka teiste eriarstidega.

Teadmised genomist, sh genoomi varieeruvuse seostest erinevate haiguste ja seisunditega on pidevas arengus. Koos paraneva teadmiste tasemega tekib küsimus, kuidas seda infot võimalikult tõhusalt tervise huvides kasutada.

Rahvastikupõhiste biopankade peamised eelised

Kui varasemad geeniuuringud on peamiselt lähtunud haigetest ja nende pereliikmetest, siis hinnangutes võiks teoreetiliselt saada objektiivsema pildi, kui uurida läbilõiget rahvastiku tasemel. See tähendab, et tuleks uurida nii haigeid kui ka terveid, prospektiivselt koos elu jooksul koguneva terviseandmestikuga. Selliseid uuringuid võimaldavad teha rahvastikupõhised biopangad, millest Eesti geenivaramu on maailmas vaieldamatult esirinnas oma rahvastiku suhtes protsentuaalselt ülisuure geenidonorite esindatusega.

Geenivaramuga liitudes annavad geenidonorid inimgeeniuuringute seaduse (1) kohaselt laia nõusoleku teadusuuringutes

osalemiseks. Sarnast praktikat rakendavad ka teised Euroopa biopangad. Biopangad võimaldavad suurte andmehulkade abil uurida sadade kuni sadade tuhandete inimeste geeniproove koos meditsiiniliste ja elustiiliga seotud andmetega pseudonüümistatud kujul, mis läbi on võimalik tuvastada uusi haigustega seotud geenivariante ning hinnata nende variantide mõju ja eeldatavaid haigussagedusi rahvastiku tasemel. Sii kuuluvad nii üksikud suure haigusriskiga geenivariandid kui ka väga paljud väikese mõjuga geenivariandid ülegenoomsetest assotsiatsiooniuuringutest.

Biopangad on muutunud haigusgeneetika uurimise oluliseks verstaapiks, kuna nende puhul on tagatud proovide ja andmete säilimine, otsitavus, võimalus pseudonüümistatud kujul neid jagada uuringu kolmandate osapooltega ning taaskasutatavus (s.t vastavus nn FAIR (*Findable, Accessible, Interoperable, Reusable*) printsiipidele) (2). Tulevaid seoseid ja riskimudeleid on võimalik kasutada haiguste ennetamiseks, varaseks

Eesti Arst 2019;
98(5):277–285

Saabunud toimetusse:
10.04.2019
Avaldamiseks vastu võetud:
07.05.2019
Avaldatud internetis:
27.05.2019

¹ Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu genomika instituut,
² TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus;
³ Lääne-Tallinna Keskhaigla reproduktiivmeditsiini keskus,
⁴ Tervisetehnoloogiate Arenduskeskus

Kirjavahetajaautor:
Neeme Tõnisson
neeme.tonisson@gmail.com

Võtmesõnad:
geenivaramu, geneetiline tagasiside, polügeenne riskiskoor, farmakogeneetika

ÜLEVAADE

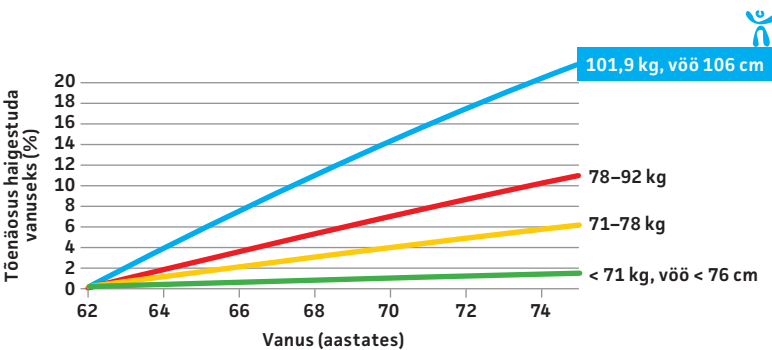


Neljal inimesel kümnest on sinust väiksem pärilik risk

Viiel inimesel kümnest on sinust suurem pärilik risk

KEHAKAALU MÕJU DIABEEDI KOGURISKILE

Haigestumise tõenäosus sõltuvalt kehakaalust ja vanusest Teie geneetilise eelsoodumise korral. Teie elustiili poolt määratud risk on suur.



Praeguse kehakaalu juures on Teie üldine risk haigestuda teist tüüpi diabeeti suur. Tõenäosus haigestuda 10 aasta jooksul on 17,3% ning enne 70. eluaastat 14,3%.

GENEETILINE EELSOODUMUS

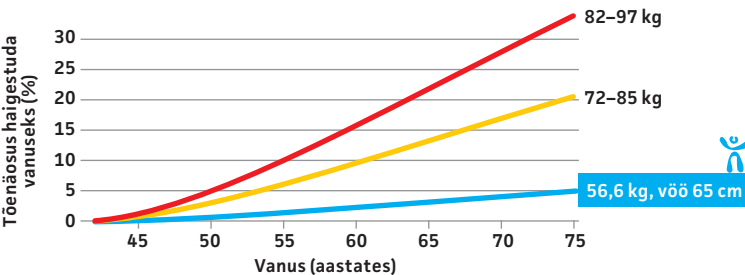
Teie geenide poolt määratud diabeedirisk on suur.



Üheksal inimesel kümnest on sinust väiksem pärilik risk

KEHAKAALU MÕJU DIABEEDI KOGURISKILE

Haigestumise tõenäosus sõltuvalt kehakaalust ja vanusest Teie geneetilise eelsoodumise korral. Teie elustiili poolt määratud risk on väike.



Praeguse kehakaalu juures on Teie üldine risk haigestuda teist tüüpi diabeeti väike. Tõenäosus haigestuda 10 aasta jooksul on 1% ning enne 70. eluaastat 4,4%.

sekkumiseks, õigeaegseks diagnoosimiseks ja sobiva ravi leidmiseks.

Haiguste pärilik taust – pärilikud haigused, komplekshaigused

Haigusi, mida põhjustab üks geenimutatsioon, esineb õnneks harva. Nende puhul on avaldumises suurem roll geenidel ning väiksem osa eluviisil ja kahjustavatel keskkonnateguritel. Sellised haigused võivad päranduda autosoom-dominantselt, põlvest põlve, autosoom-retsessiivselt, kahe geenikandja ühistel järglastel, sugukromosoomide kaudu või emaliinis mitokondriaalse DNA mutatsioonide kaudu.

Keerulisem on pärandumine komplekshaiguste puhul, kus geenid võivad olulisel määral haigusrisiki mõjutada, aga see mõju tuleneb väga paljude geenivariantide koostoimest ning geenivariantide kooslus ja riskitase on kõigil pereliikmetel erinev.

Geenide koosmõju, polügeensed riskiskoorid, koguriskimudelid

Komplekshaiguste nagu teist tüüpi diabeet ja südame isheemiatõbi avaldumisel elu jooksul mängib väga suurt rolli inimese elustiil, aga baasrisiki hindamisel ka isikute geneetiline taust, mis on elu jooksul muutu-matu. Komplekshaiguste geneetilise riskihinnangu arvutamisel kasutatakse valdavalt ülegenoomsetes assotsiatsiooniuuringutes tuvastatud haigusega statistiliselt seotud ühenukleotiidseid polümorfisme (SNP). Erinevate haiguste puhul on neid seoseid avastatud erineval hulgal, aga samas täieneb selline info pidevalt. Khera jt 2018. aastal avaldatud töös (3) näidati, et selliste polügeensete riskiskooride õige lävendi kasutamisel on erinevate haiguste puhul võimalik leida monogeensete geenileidudega sarnasel riskitasemel isikuid. Erinevate lävendite kasutamisel oleks teoreetiliselt võimalik rakendada ka erinevaid ennetamise ja varase avastamise meetmeid.

Lisaks geneetilisele riskihinnangule võib nn koguriskimudelites integreerida muid tegureid. Nii kasutatakse teist tüüpi diabeedi avaldumise riskihinnangus elustiilist (kehakaal, vööümbermõõt, pikkus, vanus, suitsetamise staatus jm) tulenevat infot (4). Sellist riskimudelit tagasisides-tades on võimalik doonoritele piltlikult näidata, kuidas sõltumata geneetilisest riskitasemest saab haiguse koguriski kehakaalu kontrolliga efektiivselt alandada

Joonis 1. Graafikutel on näidatud, kuidas kehakaal mõjutab teist tüüpi diabeeti haigestumise tõenäosust elu jooksul. Mõlema joonise kohal on detšiilidena näidatud isiku geneetilise riski tase Eesti rahvastiku kontekstis. Mõlemal graafikul näitab sinine joon uuritava ennustatud ning teiste kehakaalu tasemete puhul ennustatavat haigusrisiki. Alumise graafiku alusel on näha, kuidas ka keskmisest suurema geneetilise eelsoodumusega on võimalik oma elustiili kohandades haigestumise riski väiksena hoida.

(vt joonis 1). Riskihinnangu edastamisel peetaksegi eeskätt oluliseks, et isikul endal tekib võimalus võtta vastutus oma tervise eest. Elustiili korrigeerides saab isik oma riskitaset hoida võimalikult madalal. Senine nõustamise kogemus näitab, et elustiili korrigeerimise on altimad need, kellel on suguvõsas juba teist tüüpi diabeeti, südame isheemiatõvesse või rinnavähki haigestunud sugulasi (4–5).

Farmakogeneetika

Farmakogeneetika on teadusharu, kus uuritakse ravimite imendumist, jaotumist, metabolismi, eritamist ning toksilisust mõjutavaid geene. Geneetiline varieeruvus mõjutab farmakoteraapiat kolmel viisil: farmakokineetilised, farmakodünaamilised ja idiosünkraatilised efektid.

Farmakokineetiline variatsioon on muutustest valkudes, mis ravimit otseselt transpordivad või organismis lagundavad. Näiteks võivad funktsioonikaoga mutatsioonid või deletsioonid ravimite lagundamisega seotud geenides (nt CYP2D6 ja CYP2C19 geenides) põhjustada aeglasemat ravimi lagundamise fenotüüpi. Farmakodünaamiline varieeruvus tekib põhiliselt ravimite sihtmärkide polümorfisusest – kas või sellest, kui hästi ravim mõjub oma sihtmärgile.

Idiosünkraatilised efektid on seotud inimese enda füsioloogiliste omadustega ning on suurema varieeruvusega, muutes genotüübi ja fenotüübi seoste leidmise keerulisemaks. Farmakodünaamikaga ja farmakokineetikaga seotud variatsioone on juba suurel määral uuritud. Järjest kasvab selliste seoste hulk, mida oleks võimalik otse raviotsustes kasutada (6). Erinevad uuringud on toonud välja, et isegi rangelt valitud ravi-geeni paaride põhjal, on enam kui 98%-l eurooplastest mõni geenivariant, mille põhjal tuleks ravimi valikud või annustamist individualiseerida (7–8).

GEENIVARAMU ANDMEKOGUD – GENEETILINE JA TERVISEANDMESTIK

Geenivaramu on kaasanud geenidooonoreid alates 2002. aastast. Praeguseks on Eesti geenivaramuga liitunud pea 170 000 täisealist Eesti inimest. 2019. aasta lõpuks võiks geenidooonorite hulk eeldatavalt ületada 200 000 piiri. Geenivaramu ajas täienev mahukas terviseandmestik rajaneb

doonoritelt kogutud küsimustike andmetel ja regulaarsel linkimisel tervise andmebaasi, registrite ning kahe keskhaigla, TÜ Kliinikumi ja Põhja-Eesti Regionaalhaigla andmebaasidega. Senistes teadustöodes on kasutatud aastatel 2002–2017 liitunud 52 000 geenidooonori DNA andmeid (9). Uute geenidooonorite andmed muutuvad eeldatavalt kasutatavaks 1–2 aasta jooksul pärast nende isikute liitumist geenivaramuga.

Geenivariantide otsene ja kaudne analüüs

Geenidooonorite DNA järjestust oleme määranud erinevate meetoditega: kogu genoomi või eksoomi sekveneerimine ning ülegenoomne genotüüpiseerimine. Genotüüpiseerimisandmeid oleme täiendanud kaudselt ennustatud genotüübiandmete ehk imputatsiooniga.

Parim, aga praegu veel küllaltki kallid viisid ülegenoomseks analüüsiks on kogu genoomi järjestamine ehk sekveneerimine. Pea niisama täpset infot geenide valku kodeerivate osade suhtes annab kogu eksoomi sekveneerimine, mis aga ei kata geenidevahelisi alasid. Sekveneerimisandmete suureks plussiks on, et need võimaldavad geenides otse tuvastada kõiki, sh väga haruldasi geenivariante. Ka suure haigusriskiga seotud geenivariandid esinevad enamasti harva. Geenivaramus on praegu täisgenoomi ja kogu eksoomi sekveneerimisandmed olemas umbes 5000 geenidooonori kohta.

Teine lähenemisviis genoomi järjestamisel on genotüüpiseerimine, kus geenivariante määratakse ülegenoomselt teatud eelvaliku alusel. Genotüüpiseerimisandmete põhjal ei tuvastata üldjuhul väiksemaid uustekkelisi ega väga harvu variante, kui vastavaid meetodikaid ei ole nende määramiseks eelnevalt kohandatud. Geenivaramus on genotüüpiseerimisplatvormina kasutusel firma Illumina nn Global Screening Array (GSA), mis kaardistab ülegenoomselt rohkem kui 700 000 geenivarianti. Koos esinevaid geenivariante tuntakse haplotüüpidenä. Tänu Eesti geenidooonorite ülegenoomse sekveneerimise andmetele saab neile teatud usalduspiirides juurde tuletada ehk imputeerida (10) veel 20 miljonit täiendavat geenivarianti. 2019. aasta lõpuks on eelduste kohaselt kasutusvalmis ülegenoomne andmestik 150 000 geenidooonori jaoks.

Imputatsiooni ja haplotüübiotsingu abil on genotüpiseerimisandmetest võimalik kaudselt tuvastada ka selliseid haigusseoselisi geenivariante, mida geenikiipidega ei ole otse määratud. Kaudselt tuvastatud haruldased ning võimaliku suure haigusriskiga geenivariandid tuleb enne tagasiside andmist kindlasti üle kinnitada otseste uurimismeetoditega. Vigade vältimiseks võiks selline kinnitamine soovitatavalt toimuda uuest koematerjalist.

Personaalmehitsiinis ja personaalses täppisennetuses on rakendatav info nii harvade kui ka sagedaste geenivariantide puhul. Iga haiguse kontekstis võib riskihinnang põhineda erinevat tüüpi analüüsil. Riskihinnang kehtib sageli kogu elu kohta, ehkki konkreetne riskitase võib teadusandmete lisandumisel muutuda.

SEKKUMIST VÕIMALDAVAD SUURE HAIGUSRISKIGA GEENIVARIANDID

Sekkumist võimaldavate geenide ja pärilike haiguste ACMG nimekiri

Geenidest lähtuval pärilike haiguste riski edastamisel on eetilistel ja praktilistel kaalutlustel eeskätt soovituslik lähtuda meditsiinilist sekkumist võimaldavatest pärilikest haigustest ja geenivariantidest. Sellistel puhkudel vähendab ennetav riskihinnang ja varane meditsiiniline sekkumine märkimisväärselt haiguse tüsistusi või suremust.

Üle maailma on erinevad eksperdikogud loonud erinevaid meditsiinilist sekkumist võimaldavate geenide ja haiguste nimekirju. Geenivaramus oleme lähtunud Ameerika Meditsiinigeneetika ja -genoomika Kollegiumi ACMG nimekirjast, mis esimest korda avaldati 2013. aastal ning mida uuendati 2016. aastal. Nimekirjas on praeguseks 59 geeni ja 27 haigust (11). Nimekirjas on esindatud erinevad pärilikud vähisündroomid (pärilik rinna- ja munasarjasündroom, Lynchi sündroom, MYHiga seotud polüpoos, perekondlik medullaarne kilpnäärmevähk jm), erinevad kardiomüopaatid, südame rütmihäired, ainevahetushaigused (Wilsoni tõbi, perekondlik hüperkolesteroleemia, Fabry tõbi) jm – kokku 27 haigust, mida hinnanguliselt esineb vähemalt 1%-l rahvastikust (12). Tegemist on miinimumnimekirjaga, milles toodud haiguste kohta võiks haigusseoselise või tõenäoliselt haigusseoselise geenileiu esinemisel anda

tagasisidet sõltumata isiku soost ja vanusest. Sama geeninimekirja on kasutatud ka Tartu Ülikooli Kliinikumis eksoomi sekveneerimise uuringutes sekundaarsete geenileidude edastamisel. Biopanga puhul on erinevus kliinilisest tööst, et selliste leidude edastamine peab toimuma proaktiivselt, austades samas inimgeeniurintu seadusest jm õigusaktidest tulenevat geenidoonori autonoomiat.

Variantide haigusseoselisuse hindamiseks on erinevaid juhiseid (13). Juhistes on ühtlustatud kriteeriumite alusel klassifitseeritud geneetilised variandid viide klassi: patogeenne või tõenäoliselt patogeenne (klass 5 ja 4), healoomuline või tõenäoliselt healoomuline (klass 1 ja 2) ja veel teadmata tähendusega geneetiline variant (klass 3).

Lisaks on toodud juhised uute geenivariantide haigusseoselisuse hindamiseks – see on oluline varem kirjeldamata variantide ja uustekkeliste ehk *de novo* geenivariantide tähenduse hindamisel. Tagasisides eelistatakse patogeenseid ja tõenäoliselt patogeenseid geenivariante.

Haigusseoseliste geenivariantide leidmine isikul tähendab küll suuremat haigusriski, aga sageli on haigused osalise penetrantsusega ja võivad elu jooksul mitte avalduda. Penetrantsust mõjutavad mitmed, osalt veel teadmata tegurid, esmalt geen ja geenivariant, aga ka perekondlik foon, keskkond, elustiil, indiviidi sugu, vanus ja kaasuvad haigused. Ka genoomiandmebaasides on variantide haigusseoselisuse hinnang sageli ajas muutuv ning hinnang tuleks enne tagasiside andmist täiendavalt üle kontrollida.

Ennetatavate haigusriskide edastamisel geenidoonoritele on oluline lisada nii doonoritele kui ka nende pere- või raviarstidele arusaadaval kujul viiteid kliinilistele käsitlusjuhenditele. Ehkki nt päriliku vähi ja osa südame rütmihäirete või düslipideemia kontekstis on sellised juhendid maailmas üsna hästi läbi töötatud, on käsitlusjuhendite leidmine vähemalt esmatasandi arstide jaoks piisavalt keeruline ning geneetilise tagasiside andmisel tuleks võimaluse korral sellistele juhenditele viidata. Juhendite puudumise korral tuleks käsitlus eelnevalt vastavate erialaekspertidega kokku leppida.

Et geenid on elu jooksul muutumatud, on eksimuste vältimiseks suure haigusriskiga seotud geenivariantide kohta info edastamisel eriti tähtis pöörata tähelepanu

kvaliteedikontrollile. Geenivaramu senise praktika kohaselt ei ole isikutele sedalaadi infot edastatud, enne kui leiud on leidnud kinnitamist uue koematerjali analüüsi põhjal.

Geenivaramus tuvastatud suure haigusriskiga sekkumist võimaldavad leiud

Oleme 4776 geenidonorit kogu genoomi ja eksoomi sekveneerimise andmetest otsinud suure haigestumisriskiga sekkumist võimaldavaid geenivariante, millest on põhjaliku kokkuvõtte teinud Karmen Vaiküll oma magistritöös „Sekkumist võimaldavad geenivariandid TÜ Eesti Geenivaramu valimis – haigusseoselisuse tuvastamine ja võimalik kasutamine geneetilises tagasisides” (14). 4776 geenidonorist leiti 237 isikul kokku 77 haigusseoselist või tõenäoliselt haigusseoselist geenivarianti kokku 36 geenis. Nendest 118 isikut on kandja staatuses, s.t leitud geenivariant on seotud autoosoom-retsessiivse või X-liitelise haigusega. Analüüsi tulemuste põhjal arvatati eeldatav haiguste esinemissagedus Eestis ja võrreldi seda kirjanduses välja toodud sagedustega üldrahvastikus (vt tabel 1)

Erinevate kirjandusallikatega võrreldes on Eestis sagedasemad pärilik rinna- ja munasarjavähk, pika QT sündroom, Wilsoni tõbi, Brugada sündroom, Ehlersi-Danlos' sündroom, 2. tüüpi endokriinsete hulgakasvajate sündroom, Li-Fraumeni sündroom, perekondlik adenomatoosne polüpoos ja Peutzi-Jeghers'i sündroom (vt tabel 1). Nendest kõige sagedamini esineb eeldatavalt pärilikku rinna- ja munasarjavähki, maliigse hüpertermia eelsoodumust, hüpertroofilist ja dilatatiivset kardiomiopaatiat ning pika QT sündroomi. Vähem sagedased haigused võrreldes üldise rahvastikuga võiksid Eestis olla Lynchi sündroom, MYHga seotud polüpoos ja perekondlik hüperkolesteroleemia.

Tegelikult võiks tagasisidet erinevate sekkumistõhusate geenivariantide kohta saada 119 geenidonorit. Teadmine annaks võimaluse haigust ennetada, edasi lükata, varakult diagnoosida ja seeläbi õigeaegse (personaliseeritud) raviga elukvaliteeti parandada ja/või tervelt elatud aastate arvu suurendada.

Sekkumist võimaldavad geenivariandid ja koostöö eriarstidega

Sekkumist võimaldavate geenivariantide reaalse mõju hindamiseks Eesti geenidoo-

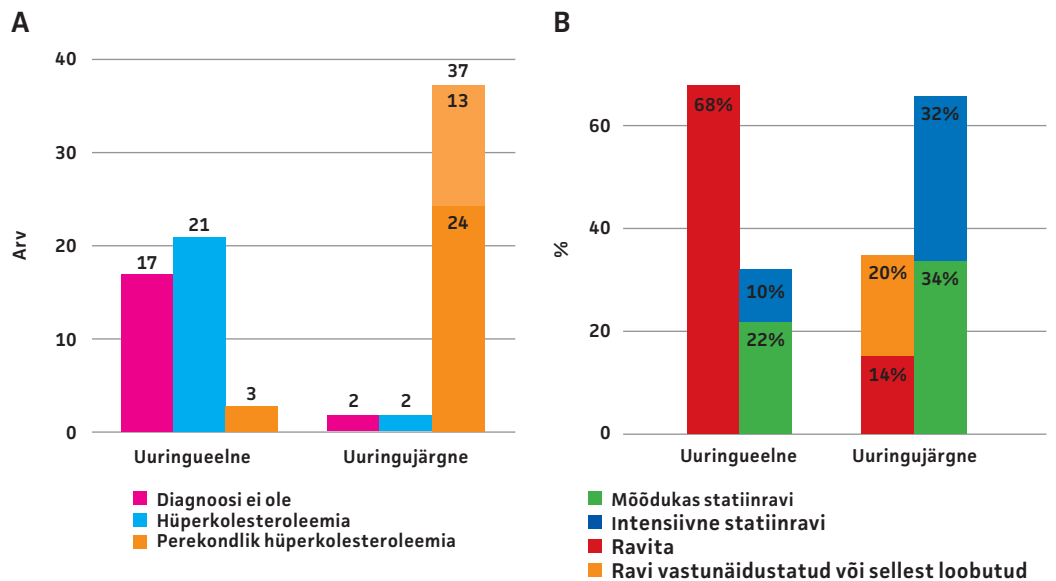
Tabel 1. Ameerika Meditsiinigeneetika ja -genoomika Kolleegiumi (ACMG) nimekirja haiguste eeldatav sagedus Eestis võrreldes kirjanduses väljatoodud sagedusega (14–18)

Haigus	Sagedus	Sagedus teaduskirjanduse andmetel
Wilsoni tõbi	1 / 15 200	1 / 30 000
MYHga seotud polüpoos	1 / 56 600	1 / 20 000 – 1 / 40 000
Pärilik rinna- ja munasarjavähk	1/160	1/400 – 1/500
Maliigse hüpertermia eelsoodumus	1/210	1/200 – 1/5000
Hüpertroofiline ja dilatatiivne kardiomiopaatia	1/230	1/250 – 1/500
Pika QT sündroom	1/270	1/2500
Brugada sündroom	1/660	1/2000
Lynchi sündroom	1/770	1/440
Perekondlik hüperkolesteroleemia	1/177	1/200 – 1/250
Arütmoogeenne parema vatsakese kardiomiopaatia	1/1540	1/1000 – 1/5000
Ehlersi-Danlos' sündroomi vaskulaarne tüüp	1/2300	1 / 10 000 – 1 / 25 000
Endokriinsete hulgakasvajate sündroomi 2. tüüp	1/2300	1 / 35 000
Fabry tõbi	1/1130*	1 / 3000 – 1 / 100 000
Li-Fraumeni sündroom	1/4600	1/5000 – 1 / 20 000
Peutzi-Jeghers'i sündroom	1/4600	1 / 25 000
Perekondlik adenomatoosne polüpoos	1/4600	1/6800 – 1 / 31 200
Päriliku paraganglioomi-feokromotsütoomi sündroom	1/4600	1/1700 – 1/4500
Marfani sündroom	1/4600	1/5000
Katehoolaminergiline polümorfne ventrikulaarne tahhükardia	1/4600	1/2000 – 1 / 10 000

* Fabry tõve puhul on tegemist X-liitelise haigusega ning tulemuste põhjal on välja toodud sagedus naiste seas.

noritel ning tagasiside andmiseks oleme korraldanud erinevaid pilootprojekte. ACMG nimekirja haigustest oleme võtnud prioriteediks nt perekondliku hüperkolesteroleemia, perekondliku rinna- ja munasarjavähi, perekondliku soolevähi, arütmoogeense parema vatsakese hüpertroofia. Geeninfo andmisega on alati kaasnenud vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

Hiljuti lõppenud perekondliku hüperkolesteroleemia uuring Eesti geenidonoritel oli üks esimesi omasuguseid, kus tagasikutsetes on lähtunud vaid geeniandmetest ning uuringu käigus täpsustati koostöös kardioloogidega geenileidudega seostuvat kliinilist leidu (15). Tegemist on suhteliselt sagedase monogeense düslipideemiaga, mis teadaolevalt on enamikus Euroopa riikides aladiagnostitud. Valim koostati kogu



Joonis 2. A. Perekondliku hüperkolesteroleemia diagnoosid enne ja pärast uuringut perekondliku hüperkolesteroleemiaga seotud geenivariantide kandjatel. **B.** Ravi statiinidega perekondliku hüperkolesteroleemiaga seotud geenivariantide kandjatel enne ja pärast uuringut. Alver jt 2018, autori kohandatud joonis (13).

genoomi ja eksoomi sekveneerimisandmestike põhjal. 27 geenidoonoril tuvastati 11 erinevat haigusseoselise geenivariandi leidu APOB, LDLR ja PCSK9 geenides. Meditsiinigeneetiku ja kardioloogi vastuvõtul osalesid neist 21 doonorit, kes omakorda kaasasid uuringusse oma esimese ja teise astme sugulasi. 64-st osalenud pereliikmest (57% kutsututest) olid 20 haigusseoselise geenivariandi kandjad.

Kokku osales uuringus 41 haigusseoselise geenivariandi leiuga isikut, kellest vaid pooltel (21) oli varem tuvastatud düslipideemia (vt joonis 2). Uuritutest kolmel oli juba eelnevalt kliinilise leiu alusel tuvastatud perekondlik hüperkolesteroleemia ja südame isheemiatõbi. 19 isikule 41-st oli eelnevalt määratud kolesteroolitaset alandav ravi, aga vaid 13 isikut olid statiinravi regulaarselt kasutanud. Uuringu käigus said 37 isikut 41-st (90%) perekondliku hüperkolesteroleemia diagnoosi ning suuremal osal neist korrigeeriti raviskeemi. Valdavalt oli uuritavate tagasiside positiivne. Lisaks aladiagnoositud pärilikust düslipideemiast teavitamisele ja primaarsele ennetusele geenileidudega doonoritel seisnes geenivaramu laiem mõju geneetilise tagasiside andmises ka nende pereliikmetele.

Geenileidudest lähtudes oleme täheldanud sarnast alakäsitlust ka perekond-

liku rinna- ja munasarjavähi või muude rinnavähiga seotud geenivariantide pilootuuringutes. 2018. aastal käivitus nn RITA meetmest rahastatud rinnavähi täppisennetusele suunatud personaalmeditsiini kliiniline juhtprojekt, mille käigus oleme püüdnud ennetavalt tuua arstide vaatevälja 100–120 rinnavähi eelsoodumust põhjustava geenivariandi ja kuni 1000 suure polügeense riskiskoori väärtusega naisgeenidoonorit ning pakkuda neile koostöös Tartu Ülikooli Kliinikumi ja Põhja-Eesti Regionaalhaigla spetsialistidega personaalset jälgimis- ja ennetusmeetmete plaani. Uuringu üldjuht on dr Peeter Padrik.

GENEETILISED RISKIHINNANGUD JA TERVISENÕUSTAMINE

Koostöö perearstidega

Koostöö näitena perearstidega on RITA meetme personaalmeditsiini kliiniliste juhtprojektide teise alalõiguna käivitatud südame-veresoonkonna haiguste ennetav uuring, millesse on juhuslikustatult kaasatud kümned perearstid ning nende nimistutes olevad geenidoonorid. Uuringus kasutatakse algselt Helsingi Ülikooli arendatud ning projekti käigus Eesti andmetele kohandatud tarkvara, mis aitab arvutada südame-veresoonkonna haiguste koguriski, lähtudes nii klassikalistest kui ka geneeti-

listest riskiteguritest. Samuti võimaldab see patsientidele visualiseerida, kuidas erinevad riskitegurid muudavad nende riski haigestuda elu jooksul müokardiinfarkti ja missugune on see riskitegur, mille vähendamisele oleks oluline tähelepanu suunata.

Perearstide kaasamine geenivaramu tagasiside projektidesse on eriti oluline, kuna perearstid ja pereõed on patsientidele esimeseks kontaktiks tervishoiusüsteemis. Uuringu ülesehituse eest vastutas perearstide poolt prof Ruth Kalda ning kardioloogide poolt prof Margus Viigimaa.

Farmakogeneetiline riskihinnang

Farmakogeneetiliste raportite loomiseks oleme praegu võtnud geenivaramus konservatiivse lähenemise, andes teada vaid kõige kõrgema tõendus põhise tasemega seostest. Genotüübiandmete põhjal koostatakse hetkel soovitusi 10 ravimiseoselise ensüümi ja transportija kohta, mis puudutavad 32 toimeainet. Kaasnevate kliiniliste soovitude puhul oleme lähtunud rahvusvahelisest andmebaasist *The Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB, <https://www.pharmgkb.org/>).

PharmGKB loodi 2000. aastal, et koondata ja jagada kontrollitud ja valideeritud infot geneetiliste variatsioonide mõju kohta ravimite toimele (19). PharmGKB koondab juhiseid ja soovitusi ravimi väljakirjutamise või aldoosi valiku kohta konkreetsete geenivariantide põhjal. Need soovitusel põhinevad peamiselt juhenditel, mida on koostanud *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) (20), *Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy - Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) (21–22), *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety* (CPNDS). Geneetilise info igapäevaseks rakendamiseks farmakogeneetikas oleks väga olulisel kohal kliinilise otsusetoe programm, mis toetaks arste õige ravimi ja annuse valimisel.

Geenivaramu personaalsed kokkuvõtted geenidoonoritele

2017. aastal alustati geenivaramus pilootuuringuna geenidoonoritele personaalsete tervisekokkuvõtete väljastamist. Kokkuvõte on mõeldud näitama, millist üldist tagasisidet saab edastada, ning samuti tutvustama geneetilise tagasiside ja geneetikal põhineva riskihinnangu valdkonda nii geenidoonoritele kui ka nende raviarstidele.

Geenivaramu kokkuvõtted põhinevad teadustöö andmetel ja kajastavad olemasolevatest andmestikest lähtudes juba eelnevalt mainitud suure haigusriskiga geenivariante. Mõõduka haigusriskiga geenivariantide kaudu on praegu kajastatud nt alfa-1-antitripsini puudulikkus, pärilik trombofiilia, eksfoliativne glaukoom ning täiskasvanuea hüpolaktaasia. Kokkuvõtte kajastab ka farmakogeneetilisi riskitegureid koos kliiniliste soovitustega ning naisdoonoritel varase menopausi riskihinnangut. Nüüdseks oleme pakkunud personaalset nõustamist nii Tartus kui ka Tallinnas kokku üle 2000 isikule.

KOKKUVÕTE

Geenivaramu oma pidevalt laieneva doonorite baasi ja täieneva andmekoguga püüab olla nii Eestis kui ka rahvusvaheliselt atraktiivne teaduskoostöö partner. Geenidoonorid on see hulk rahvastikust, kelle kohta on geenivaramus olemas arvestatav hulk geeni- ja terviseandmeid ning kellele on võimalik edastada Eesti rahvastikule kohandatud riskihinnangute mudeleid. Info edastamise kaudu soovime anda inimestele võimaluse otsustada, kuidas elada võimalikult pikka tervislikku elu ning haiguste avaldumisel leida neile optimaalne käsitlus.

Personaal- ehk täppismeditsiin Eestis ei saa ega tohi piirduda geenidoonoritega. Küll on geenidoonorid see osa rahvastikust, kelle abil saab juurutada laiemalt personaalmeditsiinilisi käsitluse mudeleid. Kui teame, mismoodi senisest laiemal baasil geneetilisi haigusriske ennustada ja kuidas neid edastada, on võimalik sarnased käsitlusmudelid järk-järgult juurutada ka kõigile teistele soovijatele. Mida enam on tervishoiusüsteem kohandatud isikupõhiste riskihinnangute arvestamiseks, seda vähem kuludid toob kaasa iga uue riskihinnangu juurutamine.

Inimgeeniuuringute seaduse kohaselt on geenidoonoritel õigus saada teavet või õigus mitte teada enda kohta säilitatavaid geeni- ja terviseandmeid. Samuti on tal õigus paluda geeni- ja terviseandmeid väljastada oma raviarstile. Arvestades geenivaramu piiratud võimalusi tagasiside andmisel, ei ole mõeldav, et kõik soovijad saaksid kohapeal andmetega tutvuda. Töötame koos Sotsiaalministeeriumi, Tervise Arengu Instituudi, Tartu Ülikooli meditsiinivaldkonna, haiglate, perearstide ja IT-spetsialistidega välja protseduure ja tehnilist lahendust, kuidas

geenidonorite terviseriskidega seotud geenianimeid oleks doonori soovil võimalik lihtsasti arusaadaval kujul koos adekvaatsete kliiniliste soovitustega üle kanda tervise infosüsteemi. Samas protsessis tuleb kokku leppida andmete kvaliteedikontrolli nõuded, mis võivad erineda elustiili nõustamisel ja konkreetsete raviotsuste tegemisel. Teatud haigustega seotud geenianimeid peaks tulevikus saama tervishoiusüsteemi edastada ka arstipoolse konkreetse päringu käigus. Seaduslik baas inimgeeniuringute seaduse uue redaktsioonina on selleks olemas.

TÄNUAVALDUS

Autorite uurimistööd on toetanud Eesti Teadusagentuur (grandid PUT736 ja PRG555) ning Euroopa Liidu regionaalarengu fond (grant GENTRANSMED, projekt 2014–2020.4.01.15-0012).

SUMMARY

How could a national population-based biobank contribute to public health, precision prevention and early diagnosis in Estonian patients

Marili Palover¹, Kristi Krebs¹, Lili Milani¹, Neeme Tõnisson^{1, 2, 3, 4}

The Estonian Biobank has already recruited an exceptionally large part of population. By 2020, we expect to have already 200,000 participants, accounting for approximately 20% of the adult population in Estonia. The Biobank database consists of genomics data (approximately 5000 individuals with whole genome and whole exome sequences, the rest with high resolution whole genome genotyping data), together with regularly updated health data from questionnaires, national registries, central E-Health database and databases of two major regional hospitals in Estonia.

Population biobanks have the advantage that they allow for an unbiased view on genetic and genomic risk factors, both mono- and polygenic. The risk estimates for complex disorders can be calculated from polygenic risk scores. The Estonian Biobank is currently one of the main drivers for the introduction of personalised medicine and precision prevention in Estonian healthcare system. After proper evaluation and validation of the approaches, these services can also be made available for the rest of Estonian population.

The Estonia Biobank is actively participating in several pilot projects on return of genetic risk estimates. To date, over 2000 individuals have signed up, consented, and received data and counselling for various conditions, including complex disorders such as coronary heart disease, type 2 diabetes, early menopause in women, moderate risk factors (alpha 1 antitrypsin insufficiency, hereditary thrombophilia, adult type hypolactasia), pharmacogenetic data, etc. High-risk actionable monogenic disorders, such as hereditary breast and ovarian cancer, hereditary colon cancer, familial hypercholesterolemia, etc have also been addressed upon available genetic data. So far, the vast majority of counselled participants have positively evaluated the returned reports and counselling. Several projects are now rolling out into more clinical settings in collaboration with medical doctors, in both primary and specialty care.

The lessons learned from our pilot projects will be further used for introducing personalised healthcare services in Estonia in the next few years to come. The challenges ahead involve all stakeholders to prepare the necessary clinical guidelines and processes, regulatory framework, and IT solutions that enable clinicians and individuals to access the genetic information and reports in an intuitively understandable manner. By developing comprehensive decision support and online counselling tools, combined with education materials, this should be possible to achieve in the near future.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Inimgeeniuringute seadus (13.12.2000). RTL 2000, 104, 685; viimati muudetud 20.02.2019 nr 64. <https://www.riigiteataja.ee/akt/IGUS>
2. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ, et al. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data* 2019;19:6:6.
3. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219–24.
4. Läll K, Mägi R, Morris A, Metspalu A, Fischer K. Personalized risk prediction for type 2 diabetes: the potential of genetic risk scores. *Genet Med* 2016;19:322–9.
5. Läll K, Lepamets M, Palover M, et al. Polygenic prediction of breast cancer: comparison of genetic predictors and implications for screening. *BioRxiv* 2018, Doi: <https://doi.org/10.1101/448597>
6. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 2015;526:343–50.
7. Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, et al. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;55:89–106.
8. Reisberg S, Krebs K, Kals M, et al. Translating genotype data of 44,000 biobank participants into clinical pharmacogenetic recommendations: challenges and solutions. *BioRxiv* 2018, Doi: 10.1101/356204

¹ Institute of Genomics, University of Tartu, Estonia, ² United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia, ³ Department of Reproductive Medicine, West Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia, ⁴ Competence Center of Healthcare Technologies, Tartu, Estonia

Correspondence to: Neeme Tõnisson neeme.tonisson@gmail.com

Keywords: Estonian Biobank, return of genetic data, polygenic risk score, pharmacogenetics

9. Leitsalu L, Haller T, Esko T, et al. Cohort profile: Estonian Biobank of the Estonian Genome Center, University of Tartu. *Int J Epidemiol* 2015;44:1137–47.
10. Mitt M, Kals M, Pärn K, et al. Improved imputation accuracy of rare and low-frequency variants using population-specific high-coverage WGS-based imputation reference panel. *Eur J Hum Genet* 2017;25:869–76.
11. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2016;19: 249–55.
12. Olfson E, Cottrell CE, Davidson NO, et al. Identification of medically actionable secondary findings in the 1000 genomes. *PLoS One* 2015;10:e0135193.
13. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405–24.
14. Vaiküll K. Sekkumist võimaldavad geenivariandid TÜ Eesti Geenivaramu valimis – haigusseosisuse tuvastamine ja võimalik kasutamine geneetilises tagasisides. Magistritöö. Tartu: Tartu Ülikool; 2018.
15. Alver M, Palover M, Saar S, et al. Recall by genotype and cascade screening for familial hypercholesterolemia in a population-based biobank from Estonia. *Genet Med* 2019;21:1173–80.
16. GeneReviews®, an international point-of-care resource for inherited conditions <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
17. The portal for rare diseases and orphan drugs. www.orphanet.net.
18. Kantorovich V, King KS, Pacak K. SDH-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:415–24.
19. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:414–7.
20. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:464–7.
21. Swen JJ, Nijenhuis M, van Rhenen M, et al. Pharmacogenetic Information in Clinical Guidelines: The European Perspective. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:795–801.
22. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:662–73.

Tööle naasmine pärast kerge ajutraumat Taani uuringu andmeil

Hinnanguliselt moodustab kerge ajutrauma 70–90% kõigist ajutrauma juhtudest. Kerge ajutrauma diagnoositakse, kui kannatanul on trauma järel esinenud vähemalt üks loetletud sümptomitest: teadvusekadu vähem kui 30 minutit, amneesia 24 tundi või vähem, uimasus, desorientatsioon, mööduvad neuroloogilised ärajäämanähud. Mõne kuu vältel võivad kannatanutel esineda järelsümptomid: väsimus, pearinglus, unehäired, peavalu, mälu- ja kontsentratsioonihäired. Enamikul juhtudel need kaovad paari kuu möödudes, kuid kuni 15%-l võivad vaevused jääda püsima, halvendades oluliselt töövõimet ja elukvaliteeti.

Taanis korraldatud uuringus vaadeldi kannatanute naasmist tööle pärast kerge ajutraumat. Riikliku patsiendiregistri andmeil moodustati 18–60aastastest kerge ajutraumaga patsientidest vaatlusrühm, mis sooliste ja sotsiaaldemograafiliste näitajate järgi oli vastav 18–60aastaste esindatu-

sele rahvastikus. Gruppi kuulus 19 732 vaatlusalust. Võrdluseks moodustati eelnevalt kirjeldatud põhimõtete alusel 18 640 isikust koosnev kontrollrühm, kel ei olnud ajutraumat. Mõlemat rühma jälgiti 5 aasta jooksul. Vaatlusaluste hõivatust tööga hinnati sotsiaalhüvede registri andmeil, kuhu igal nädalal laekuvad andmed mittetöötavatele isikutele makstavate toetuste kohta.

Uuringusse kaasamise hetkel ei töötanud 32% kerge ajutraumaga ja 27% kontrollrühma isikutest, erinevus oli 25%. Kuue kuu möödudes uuringu algusest ei töötanud tervislikel põhjustel kerge ajutrauma rühmas 2 korda enam ja 5 aasta möödudes samuti 2 korda enam isikuid kui kontrollrühmas. Kerge ajutraumaga patsientide seas oli viie aasta möödudes suremus 2 korda suurem kui kontrollrühma isikute seas.

Seega ei töötanud paljud kannatanutest 5 aasta möödudes kergest ajutraumast tervislikel põhjustel ja said rahalist sotsiaaltoetust. Analüüsidest premorbiidseid riskitegureid, mis soodustasid pärast traumast tööle mittenaasmist,

ilmnes, et kõige sagedamini esines see meeste hulgas. Soodustavad tegurid olid kõrgem haridus, mitte-Taani päritolu, vanus 30–39 eluaastat, kaasuvad haigused. Üllatavalt ei töötanud 6 kuu möödudes traumast rohkem poissmehi, 5 aasta möödudes olid tööst eemal aga püsisuhtes mehed. Naiste hulgas oli kerge ajutrauma juhte oluliselt vähem ja eeltoodud riskiteguritega mittetöötamine ei seostunud.

Uuring kinnitab, et ka kerge ajutrauma korral võivad jääda püsima rasked tervisehäired. Uuringus ei analüüsitud, millist laadi tervisehäired olid vaatlusalustel töölt eemale jäämise põhjuseks ja kas kättesaadav sotsiaaltoetus võis ka seda soodustada. Autorid peavad vajalikuks adekvaatset järelravi korraldamist ka pärast kerge ajutraumat.

LÜHIDALT

REFEREERITUD

1. Graff HJ, Siersma V, Moller A, et al. Labour market attachment after mild traumatic brain injury: nationwide cohort study with 5-year register follow-up in Denmark. *BMJ Open* 2019;9:e026104.
2. Graff HJ, Siersma V, Moller A, et al. Premorbid risk factors influencing labour market attachment after mild traumatic brain injury: a national register study with long-term follow-up. *BMJ Open* 2019;9:e027297.