

Eesti geenivaramust personaalse meditsiinini – 20 aastat!

Andres Metspalu – Tartu Ülikooli genoomika instituut

Eesti geenivaramu loomisest sai aprillis 20 aastat ja on paras aeg meenutada algust, mis on tehtud ja vaadata ka ettepoole.

Kuigi inimgeeni uuringute seadus jõustus juba 08.01.2001 ja Sihtasutus Eesti Geenivaramu (EGV) asutati 13. märtsil 2001, jõustus äriregistri kanne alles 11. aprillil 2001. Sellest päevast alates sai hakata reaalselt tegutsema, sest Vabariigi Valitsus eraldas 1 miljon krooni EGV loomiseks. Esimene vereproov jõudis Tartus Tiigi tänaval vanast tordivabrikust renoveeritud geenivaramu laborisse alles 7. oktoobril 2002. Sinna vahele mahtus kogu ettevalmistustöö, tööruumide renoveerimine, perearstide koolitus, EGV töötajate koolitus, kogu projektiplaani väljatöötamine ja veel tuhat asja, millest olulisem oli ligi 4,5 miljoni USA dollari suuruse investeringu tagamine põhiliselt USA investoritelt. Kuid kiitma peab ka Eesti äriingleid: ligi 20 inimest panustasid samuti olulisel määral, et geenivaramu saaks loodud Eestis. Geenivaramu tehnilised aspektid ja uuringuplaan on toodud juba varem avaldatud EA artiklis (1).

MIS TOIMUS MAAILMA GENOOMIKATEADUSES 25 AASTAT TAGASI, MIS LÕI EELDUSED EGV LOOMISEKS?

Möödunud sajandi üheksakümnendate aastate keskpaigaks oli inimese genoomi uurimisel kõvasti edasi nihkutatud. USAs alustatud inimese genoomi (järjestamise) projekt (*Human Genome Project*) oli saanud hoo sisse. Hulk harvikaigusi ehk mendeliaalseid haigusi, ka nn ühe geeni haigused nagu tsüstiline fibroos (*cystic fibrosis*, CF), DMD

(*Duchenne muscular dystrophy*) või fragiilse Xi (FragX) sündroomi jt põhjustavad mutatsioonid geenides olid juba avastatud. Selleks kasutati vastava haigusega perekondade aheldumisanalüüsi ja positsioonilist kloonimist (2). Oli ka selge, et genoomi järjestamiseks tuleb siiski kasutada nn Sangeri kapillaartehnoloogiat (3). Midagi muud sobivat veel ei olnud.

Tavaliste ja laialt levinud haiguste geneetilise tagapõhja uurimiseks need meetodid ei sobinud ja selles suunas erilist edasiminekut polnud. Arenenud maades on südame-veresoonkonnahaigused ja vähkkasvajad põhilisteks surma põhjusteks ning need n-õ kasutavad suure osa tervishoiule suunatud rahast. Just nimelt selles vallas oli vaja uut ideed ja tehnoloogiat.

Murrang tuli aastal 1996, kui Neil Risch ja Kathleen Merikangas avaldasid ajakirjas *Science* artikli (4), kus nad panid ette kasutada ülegenoomseid assotsiatsiooniuringuid, et leida nn levinud haiguste geneetilisi aluseid. Ülegenoomsed assotsiatsiooniuringud (*genome wide association studies*, GWAS) võrdlevad konkreetse haiguse või haigusrisi kandjate DNA fenotüüpe ehk indiviidide füsioloogiliste, morfoloogiliste, keemiliste, käitumuslike, arenguliste ja ehituslike tunnuste terviklikke kogumeid. Nad prognoosisid, et kui inimese genoom järjestatakse, siis avastatakse paljude eri inimeste genoomide miljoneid isikuti erinevaid geenivariante. Statistilised mudelarvutused näitasid, et kui võtta suhteliseks geneetiliseks riskiks 1,5 (mis ei ole väga madal), siis haigust põhjustava konkreetse geeni ja seal oleva pato-

geense variandi leidmiseks oleks vaja aheldumisanalüüsiks kasutada üle nelja ja poole miljoni perekonna, kus see haigus esineb. Ülegenoomsete (ehk kogu inimese genoomi hõlmavate) uuringute jaoks piisab 20 000 haigest ja sama paljudest kontrollisikutest.

Kohe oli selge, et miljoneid perekondi pole võimalik uurida. Küll on aga võimalik leida 20 000 diabeedihaiget või skisofreenikut. Ajal, mil kõnesolev artikkel ilmus, polnud veel teada üksikute nukleotiidide polümorfismide (SNP) variante ega tehnoloogiat miljonite SNPde paralleelseks analüüsiks. Järgnevate aastate jooksul selgitati välja hulk selliseid variante ja töötati välja vajalikud analüüsimeetodid. Loodi rahvusvaheline SNP konsortsium (5). Projekti HapMap (*International HapMap Project*, 2015) käigus kirjeldati haplotüüpide (DNA mutatsioonide kogum, mis pärandub üheskoos järglastele) struktuur inimese genoomis.

Koos Wellcome Sangeri keskuse teadlastega avaldasime esimesena inimese 22. kromosoomi teatavat tüüpi mutatsioonide nn LD (*linkage disequilibrium*) kaardi (6). Tartus kasutasime juba mikrokiibi tehnoloogiat, kui Cambridge'is (tehniliselt Hinxtonis) kasutati veel eelmise põlvkonna genotüüpiseerimise meetodit. Robin Fears ja George Poste (7) avaldasid sajandi lõpul oma vaate sellest, kuidas genoomika ja molekulaarbioloogia võiks olla aluseks revolutsioonile tervishoius. See visioon sai aluseks uuele suunale, mida nüüd tunneme personaalse tervishoiuna.

Eesti kontekstis lisandub veel üks asjaolu. Nimelt oli aastal 1999

juba selge, et Eesti liitub Euroopa Liiduga. See tähendas, et edaspidi tuleb meil konkureerida teaduses ja selle rahastamises kõigi Euroopa parimate ülikoolide ja institutidega. Suur küsimus oli, kuidas seda teha.

Sellelt pinnalt tekkis idee luua suur biopank – nii laiapõhjaline ja nii hästi organiseeritud, et oleks võimalik läbi viia suuri ülegeenoomseid assotsiatsiooniuuringuid ja kasutada tulemusi rahva tervishoius. Selliste programmide elluviimiseks on vaja riigi ja rahva tugevat toetust. Mart Laari valitsus, mis asus tööle 1999. aasta aprillis, oli valmis võtma seda tüüpi kaalutletud riski ja toetas Eesti geenivaramu loomist. Edasised valitsused on seda joont jätkanud.

Biopanku olid epidemioloogid loonud ka varem Soomes, Saksamaal, Hollandis jm. Need tegutsesid teistes suundades. Isegi Euroopa suurimas biopangas EPIC (*European Prospective Study of Cancer*) (8), kuhu 12 Euroopa riigist koguti kokku üle 500 000 vereproovi, ei eraldatud veel uurimiseks DNAd! Islandi firma DeCode Genetics oli esimene biotehnoloogia ettevõtte, kus suunatult hakati koguma DNA-proove. Eesti geenivaramuga samal ajal alustanud Ühendkuningriigi biopank pani samuti rõhu eelkõige DNA uurimisele.

Eesti geenivaramu lähtus kohe sellest, et inimesed liituvad vabatahtlikult, biopank on rahvastikupõhine, ei eelistata ühtegi haigust, kõik toimub vastavalt inimgeeni uurimise seadusele vahetus koostöös arstidega ning rahvusvahelise biopankade konsortsiumitega P3G ja BBMRI, milles mõlemas oli geenivaramu asutajaliige.

MIKS OLI VAJA LUUA UUT TÜÜPI BIOPANK?

Selle sajandi alguses oli olukord bioteadustes ja meditsiiniuuringutes muutunud. Oli saanud selgeks, et ilma patsiendi informeeritud nõusolekuta uuringuid teha ei tohi. Olemasolevad biopangad olid seda

nõuet kas eiranud või ei vastanud nõusoleku vorm ja sisu esitatud nõuetele. Näiteks polnud selge, kuidas ettevõtted saavad neid proove või geeninfo kasutada, kas ja kuidas anda inimestele tagasisidet biopangas tehtud uuringute kohta, kui see teave puudutab inimese tervist jms.

Eesti geenivaramu rajamisel lähtuti kahest tuumikpõhimõttest: rahvastikupõhisus ja seotus tervishoiuga. Mõte oli selles, et inimestel on õigus teada saada enda kohta käivat infot, vajaduse korral koos nõustamisega, mida see info tähendab nende elukorralduse ja valikute jaoks. See oli täiesti uus lähenemine. Muidugi on oluline haigestunud inimene terveks ravida. Palju parem on aga asjad nii korraldada, et ta üldse haigeks ei jääks. Isegi kui tegemist on geneetilise eelsoodumusega, saab haiguse avaldumist paljudel juhtudel (nt elustiili valiku kaudu) vältida, edasi lükata või leevendada. Selleks on tarvis uurida inimese genoomi, teisi biomarkereid ja terviseseisundit veel enne, kui haigus on diagnoositav. Kõrvutades seda infot tervisekäitumise ja keskkonnateguritega, ei saa me paremini aru mitte ainult haigusprotsesside tekkimisest, vaid ka haiguse põhjustest ning edaspidi ka ravimite sobivusest (9). Teisisõnu, mõttekas on uurida eelkõige tervet inimest, et aru saada teda ähvardavatest haigustest.

Eesti geenivaramu loomisega kaasnes meie geeniuringute teadusliku haarde radikaalne laiendamine. Eesti polnud varem panustanud inimese genoomi projekti, SNP konsortsiumisse või projekti HapMap. Nüüd liitusime rahvusvahelisse tööjaotusesse, kattes ära uue piirkonna Euroopas (10). Edaspidi osalesime paljudes uutes suuremahulistes assotsiatsiooniuuringutes. Nõnda tekkinud tihedad sidemed viisid Eesti genoomikateaduse ja teadlased maailmas selles vallas esiritta.

Senised biopangad (v.a mõned eespool mainitud) olid tavalisel

liiga väikesed, mistõttu lihtsalt ei jätkunud materjali, et midagi olulist leida või väita. Algusest peale plaanisime teha suure biopanga, mille alusel oleks võimalik saavutada selles vallas arenguhüpe. Lõpuks see ka õnnestus.

Geenivaramut kavandades saime kasutada uusi IT-lahendusi andmete kogumisel ja analüüsil, mida varem polnud võimalik teha. Tehnoloogiliselt saime kasutada uusi DNA eraldamise, säilitamise ja analüüsi meetodeid. Need võimaldasid robotiseerida ja/või automatiseerida suure osa tegevustest. Nõnda vähenes nii vigade tekkimise võimalus kui ka tööjõuvajadus. Algusest peale oli kandvaks ideeks rakendada saadud tulemusi kõigi inimeste tervise kasuks ehk personaalmeditsiini vajadusteks. Selle põhimõtte reaalseks rakendamiseks oli vaja koguda nii palju andmeid, et suudaksime praktiliselt iga kaasteelise kohta midagi olulist öelda. Vaid nii saab see teadmine ja kasu jõuda iga inimeseni.

Selle töö tulemusena on geenivaramu suur prospektiivne (oma olemuselt tulevikku vaatav) ja longitudinaalne (sisaldab samade parameetrite korduvaid uuringuid teatavate ajavahemike järel) kohort (teatud mõõndustega), mis haarab 20% Eesti täiskasvanud inimestest alates 18. eluaastast. Matemaatilise statistika seisukohast saab – samuti teatavate mõõndustega – rääkida juba rahvastikupõhisest analüüsist.

Geenivaramu sisaldab lisaks geeniinfole olulist teavet inimese tervislikku seisundit mõjutavate selliste oluliste aspektide kohta, nagu näiteks keskkonnategurid (elukoht jm) ja tervisekäitumine (suitsetamine jm) veel enne, kui ta haigestub. See käib ka vereplasmast eraldatavate biomarkerite kohta. Sellist tüüpi info annab olulist lisaväärtust just siis, kui on tegu suurte inimrühmadega.

Rahvastikupõhisus annab võimaluse uurida kõiki haigusi jt fenotüübi tunnuseid, mille kohta teavet kogutakse, nagu haridus, toitumine,

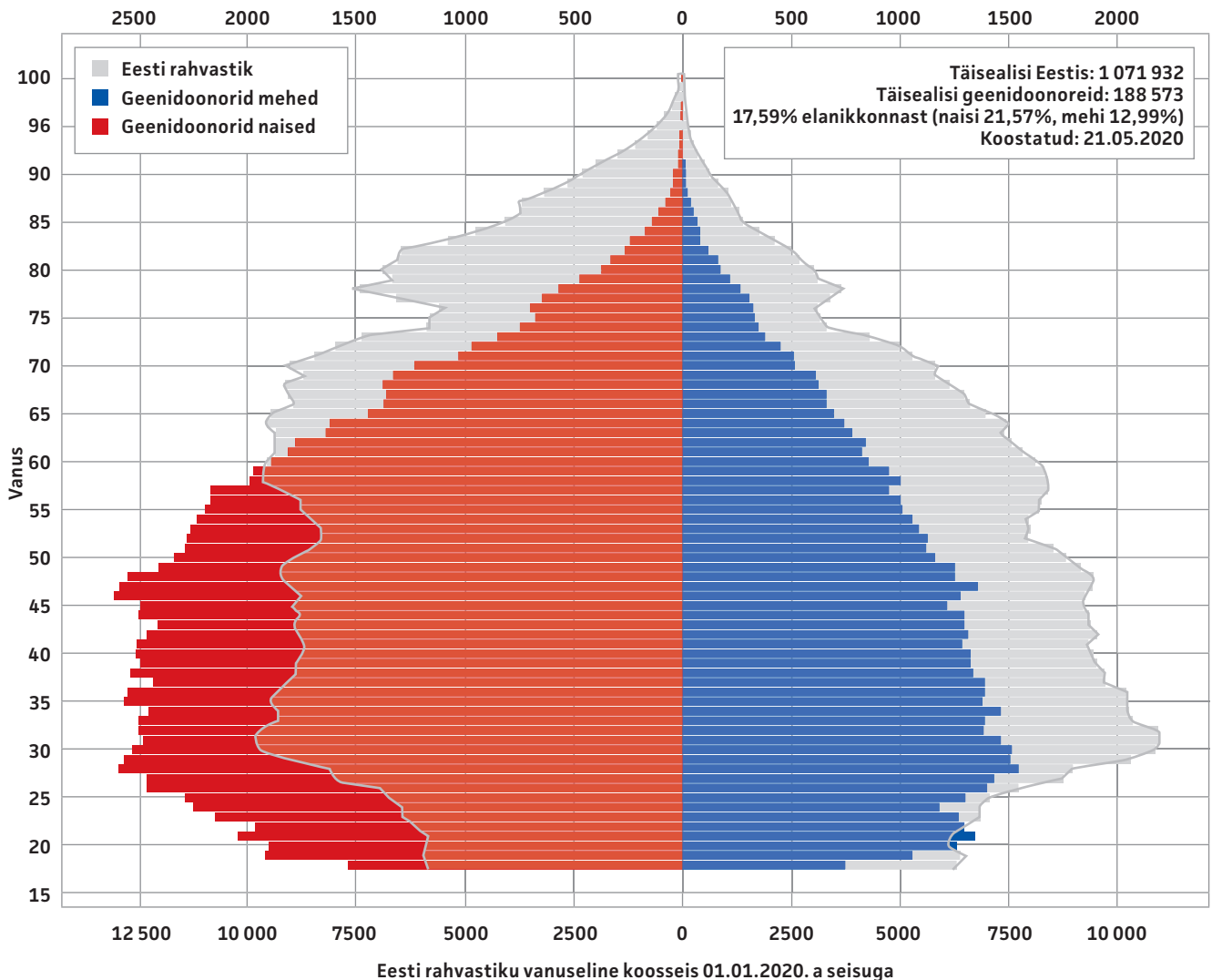
antropomeetrilised näidud. Tekib ka võimalus vältida tavapäraste kontrolluuringutega kaasnevaid moonutusi. Kui näiteks klassikalistesse juhtkontrolluuringutesse kaasatakse vaid patsiente, kellel on haigus juba diagnoositud, siis on tavaliselt tegemist juba väljakujunenud haiguspildiga. Sellisel juhul ei too biomarkerite uuringud sageli selgust, mis on põhjus ja mis on tagajärg. Saame vaid tõdeda haige organismi reaktsiooni patoloogilisele protsessile. Ka

kergemad (sh veel diagnoosimata) haiguse vormid vajavad tähelepanu. Pealegi on inimestel tihti vaevuste peamine põhjus kaasuvad haigused. Ka neid on võimalik uurida ja neile leevendust pakkuda selliselt üles ehitatud biopangas. Mõneti ehk äärmuslik, kuid inimeste säästmise mõttes ülimalt vajalik aspekt on see, et nii saame teavet ka nende haiguste kohta, mille puhul suurem on suur ja ootamatu ning varajasi sümptomeid on raske märgata (11).

Sellise biopanga väärtus suureneb ajaga. Olemasolevad proovid jäävad alles. Inimeste jälgimise aeg pikeneb. Juba praegu saab kasutada uusi analüüsitehnoloogiaid, mida 20 aastat tagasi veel polnud. Sellisteks on nn teise põlvkonna DNA järjestamine, uued statistikameetodid assotsiatsiooniuringute tegemiseks jms. Kuna DNAd ja vereplasmata hoiustatakse piisavalt palju ja nende säilimist tagaval moel, saab teha uuringuid erinevate protokollide

GEENIVARAMU GEENIDOONORID

Geenidoonorite arv liitumisvanuse kaupa



Joonis 1. Eesti geenivaramu sooline ja vanuseline koosseis võrrelduna kogu Eesti rahvastikuga. Alla 60 aasta vanuseid naisi on geenivaramus suhteliselt rohkem kui rahvastikus, aga vanemaid naisi vähem kui rahvastikus. Mehi on üldiselt suhteliselt vähem kõikides vanuserühmades kui rahvastikus. Teise maailmasõja tõttu on 75aastaste (± 3 aastat) inimeste arv väiksem ning ka see on selgelt näha.

põhjal paljude erinevate partneritega kodu- ja välismaalt. Töö lõpuks laekuvad uuringute tulemused ikka geenivaramu andmebaasi ja loovad uusi võimalusi tervise hoidmiseks ja haiguste leevendamiseks.

Nagu eeltoodust näha, oli kogunenud piisavalt argumente uue innovaatilise biopanga loomiseks ja Eesti valitsus toetas seda ideed igati. Ühiskonnas toimus muidugi äge arutelu, mis leidis ajakirjanduses kohati ka negatiivset vastukaja. Tagasi vaadates ja praegusi ilminguid ühiskonnas jälgides tundub see tavaline, et mõned häälekad oponentid saavad sama palju info ruumi kui 200 000 geenivaramuga liitunud inimest.

GEENIVARAMU LOOMINE

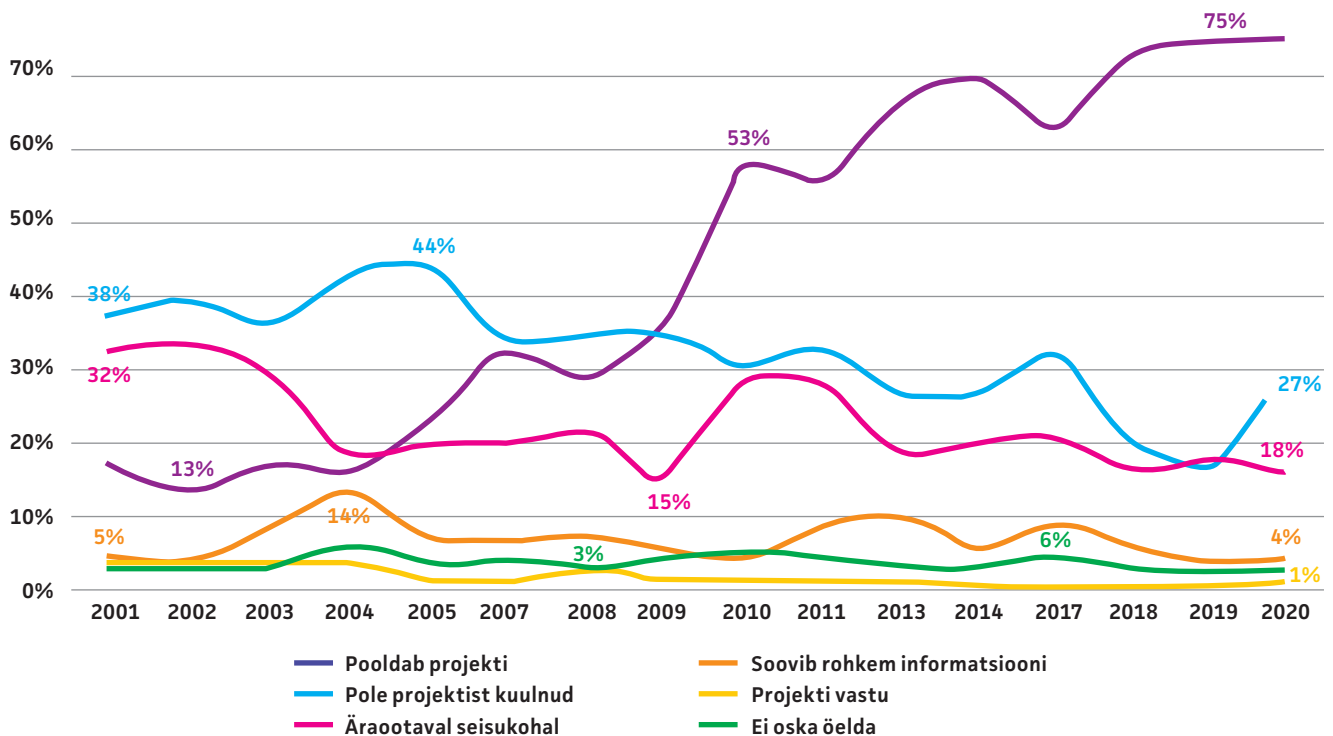
Pärast valitsuse otsust asutada Eesti geenivaramu loodi eraldi struktuur SA Eesti Geenikeskus. Riigikogu võttis aastatuhande vahetusel vastu inimgeeniuringute seaduse (12). Edasi oli vaja koostada täpne

biopanga loomise kava. See haaras eelkõige kogutava kliinilise info ja keskkonnategurite ja käitumise muustrite ulatust, koeproovide hulka ja sisu, logistikat jpm. Tehnilises mõttes pidi see tagama visiooni materialiseerumise standardiseeritud protokollide (SOP), ISO reeglite, IT-lahenduste, andmebaaside arhitektuuri, laboratoorse info haldamise süsteemi (*laboratory information management system*, LIMS) ja muu sellisena. Sellised eeskirjad pidid kestma mitukümmend aastat, et pika aja jooksul kogutud info ja koeproovid oleksid võrreldavad kogu biopanga elukaare ulatuses (13).

Väga oluline oli ka elanikkonna teavitamine. Rahva poolehoid kasvas oluliselt pärast seda, kui geenivaramu liitus Tartu ülikooliga 2007. aastal. Liitudes oli EGVs üks doktorikraadiga teadlane, nüüdses TÜ genoomika instituudi EGV osas on 7 professorit ja sama palju kaasprofessoreid, lisaks hulk doktorikraadiga teadureid.

PERSONAALNE MEDITSIIIN JA HAIGUSRISKIDE MÄÄRAMINE

Personaalset meditsiini saab defineerida mitmel moel. Eelkõige peetakse silmas seda, et kasutatakse inimese enda tuumikkoostise ehk DNA molekulaarsel analüüsil saadud andmeid. Kuna inimeste DNA on kordumatu, on igal inimesel ka sellel tasemel individuaalsed omadused. Eelkõige peetakse praegu silmas inimese geeniandmeid, sest sealt saavad paljud meiega juhtuvad asjad alguse. Geeniinfo on meiega juba sündides ning me ei saa seda isetahtsi elu jooksul muuta, küll aga mõistlikult kasutada. Geeniinfo on praegu ka kõige arusaadavam ja algusest peale esitatav digitaalsel kujul, sh otsitavana ja toodeldavana. Loomulikult on olulised ka teised „oomikad“, nagu proteoomika, metaboolmika, aga praegu on neid veel raske suures mahus kasutada ja ka nende puhul on ikkagi oluline algne geeniinfo.



Joonis 2. Eesti inimeste teadlikkus ja arvamus Eesti geenivaramust (TNS / Kantar Emor 2001–2019). Viimase küsitluse (juulis 2019) küsimusele „Kas olete teadlik Eesti geenivaramu projektist?“ vastas 17% inimesi „Ei ole kunagi kuulnud“. Ülejäänuid vastasid küsimusele „Milline on Teie suhtumine Eesti geenivaramu projekti?“ 75%, et „Toetan tugevalt“; ning 1%, et „Olen vastu“.

Geeniuringutes mõeldame tegelikult ainult kaht asja. Kuna DNA koosneb vaid neljast ehituskivist ehk nukleotiidist, loetakse kokku, millise markeriga/nukleotiidiga on tegemist – kas A, C, G või T-ga – ning millises järjekorras ja kui tihti see esineb genoomis. Üks alleel saab olla minimaalselt 0% ja maksimaalselt 50%, sest teise 50% võtab endale teiselt vanemalt pärit alleel. Esimese sammuna saab võrrelda mingi alleeli sagedust neil, kellel on mingi diagnoos, nendega, kellel seda diagnoosi pole. Kui kõnesolev alleel esineb statistiliselt olulisel määral sagedamini haigetel, siis saab teha järelduse, et see alleel on selle haiguse tekkega kuidagi seotud. Selliste ülegenoomsete assotsiatsiooniuringute (GWAS) alusel ongi leitud haigustega seostunud alleelid.

Geenivaramu on siin andnud olulise rahvusvahelise panuse selliste alleelide leidmisse. Taolised assotsiatsiooniuringud on taganud ulatusliku edenemise inimese

genoomiuringutes ja geenivariantide sidumises fenotüüpidega, sh haigustega. Need on tekitanud tohutult uusi hüpoteese, aga toonud ka esile teatud geenid, mille funktsioonide ja toimemehhanismi edasine analüüs võib viia sellise infoni, mis on eelduseks varajase diagnostika ja toimivate ravimite avastamisele. Personaalne meditsiin jaguneb minu vaates kolmeks suureks alateemaks.

Harvikaigused

Mitmed harvikaigused – eespool nimetatud mendeliaalsed haigused – on suurel määral tingitud ühes kindlas geenis esinevatest mutatsioonidest. Haigus ei pruugi alati avalduda, aga kui sellised mutatsioonid on genoomis olemas, on haigestumise tõenäosus suur. Muidugi tuleb vahet teha hetero- ja homosügootsusel, retsessiivsusel ja dominantsusel ning lisaks veel X-kromosoomi haigustel. Kui sünnib haige laps, aga haiguse põhjus pole

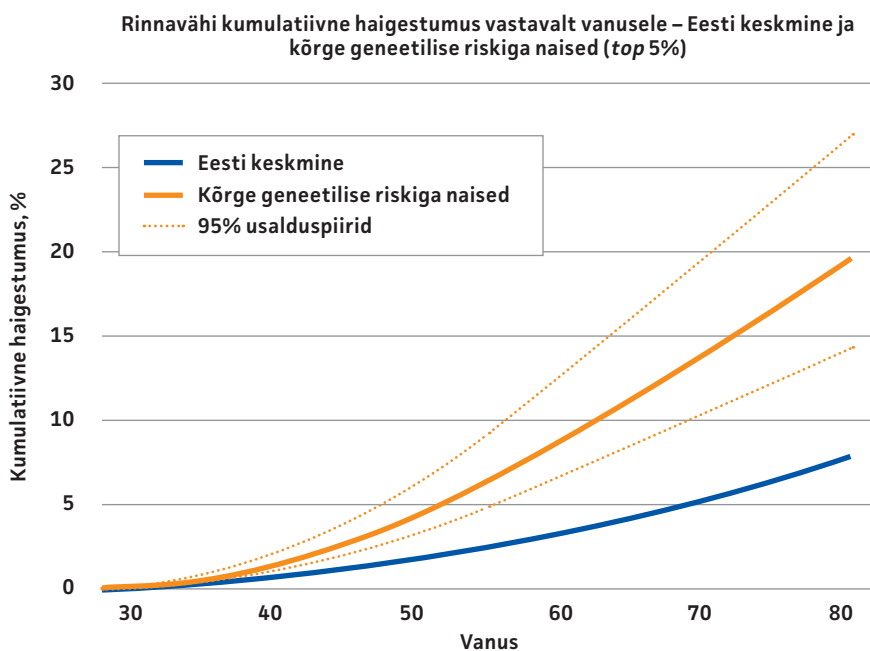
kohe ilmne, siis üha rohkem on esimeseks analüüsi meetodiks inimese genoomi valke kodeeriva osa järjestamine (ehk eksoomide analüüs). Seda on kogu inimese genoomist ligi 1–2%.

Kui eksoomi analüüsiga midagi seda haigust põhjustada võivat ei leita, järjestatakse kogu genoomi 3 miljardit nukleotidi (A, C, G ja T). Need paiknevad kahes koopias, sest autosoomseid kromosome on kaks. Eesti geenivaramu töö teise põlvkonna DNA järjestamise tehnoloogia oma laborisse 10 aastat tagasi algselt teadustöök. Lisaks tehti eksoomi sekveneerimist mitu aastat haigekassa lepingu raames ka TÜ Kliinikumi geneetikakeskusele. Selline praktika on ehe näide uue tehnoloogia kiirest ülekandest laborilaualt patsiendi voodiservale.

Tavalised haigused

Levinud ehk nn tavaliste haiguste näiteks on südame- ja veresoonehaigused ning vähkkasvajad, mis on ka peamised surma põhjustajad. Nende haiguste geneetilised seosed on väga keerulised. Sajad ja tuhanded geenivariandid annavad igaüks väikese osa haiguse tekkeks. Haiguse ilmnemist ja kulgu mõjutavad nii keskkonnategurid (sotsiaalmajanduslik olukord, elu- ja töökoht jt) kui ka elustiil (suitsetamine, alkohol, kehaline aktiivsus jt). Siiski on võimalik leida geenivariante, mis on mingi haiguse tekke eelduseks. Paljud suurte biopankade materjalil tehtud ülegenoomsed assotsiatsiooniuringud on tuvastanud tuhandeid geenivariante, mis haiguse tekkes olulist osa mängivad.

Neid seoseid on võimalik kasutada nn polügeensete haigusriskide skoori (PRS) arvutamiseks. See on teatav suurus, mida saab kasutada ka individuaalsete haigusriskide määramiseks (14). Sedalaadi saavutused on geenivaramu kõige olulisem panus rahvatervise edendamisel. Nüüd on võimalik leida üles inimesed ja inimeste grupid (*strata'd*), kellel on väga suur haigusrisk või ravimisobimatus. Neid



Joonis 3. Eesti naistel on 5–6% tõenäosus haigestuda rinna- või munasarjavähki, enne kui nad saavad 70aastaseks (sinine joon). Punane joon näitab, et 5%-l kõigist Eesti naistest, kes on vähemalt 18 aastat vanad, on samasugune risk juba 20 aastat varem. Aga söeluuringutesse kutsutakse alles 50. eluaastast alates. Vähemalt neile viiele protsendile peaks see kutse saabuma 10–15 aastat varem, et avastada tekkiv vähkkasvaja enne 50aastaseks saamist (14).

inimesi saab täpsemalt uurida ja vajaduse korral rakendada ennetavaid meetmeid, et haigust edasi lükata või vältida. 2019. aastal said just selle eest riigi teaduspreemia keemia ja molekulaarbioloogia alal geenivaramu teadlased Lili Milani, Krista Fischer, Reedik Mägi ja Tõnu Esko. Nii realiseerus 20 aasta tagune idee kasutada geeniuuringuid rahva tervise parendamiseks.

Farmakogeneetika

Farmakogeneetika on kolmas suur teema, kus geeniuuringud muudavad oluliselt senist praktikat. Automaatne otsusetoe algoritm suudab praegu 32 ravimi kohta koostada patsiendile individuaalsed soovitusel, arvestades tema genoomi eripära. Ligikaudu 5–6% Eesti inimestest kasutavad igapäevaselt mõnda neist 32 ravimist. Kõigeks selleks on vaja teha üks automatiseeritud analüüs ja tulemusi vastavate algoritmidega töödelda (9, 15).

PRAEGUNE OLUKORD

Inimgeeni uurimise seadusega pandi geenivaramu vastutavale töötajale, milleks on praegu Tartu Ülikool, 3 ülesannet:

- edendada geeniuuringute arengut,
- koguda teavet Eesti rahvastiku tervise ja pärilikkuse kohta,
- rakendada geeniuuringute tulemusi rahva tervise parandamiseks.

Kui nüüd tagasi vaadata, siis on geeniuuringud edenenu selle 20 aasta jooksul jõuliselt. EGV teadlased on avaldanud üle 700 teadusartikli, mida on tsiteerinud teised teadlased ligi 60 000 korda. EGV teaduskeskuses töötab 7 professorit ja sama palju abiprofessoreid. EGV andmekogu põhjal on kaitstud üle 10 doktoriväitekirja. 2018. aastal, kui ülikooliga liitus ka Eesti Biokeskus, moodustus neist kahest instituudist uus üksus – TÜ genoomika instituut –, kus on juba üle 100 töötaja ja kraadiõppuri.

Geenivaramu andmebaas, kus on nüüdseks üle 200 000 geenidonorit, katab ligi 20% Eesti täiskasvanud

rahvastikust ja on üks suurematest biopankadest maailmas. Loomulikult saavad suured maad koguda rohkem, nagu Ühendkuningriik, kus on ligi 500 000 inimese andmed, aga näiteks Saksamaa biopangas on ka ainult info 200 000 isiku kohta, Soome liigub 500 000 rajajoone poole, aga see on ikkagi veel alla 10% nende rahvastikust. Kuigi biopanga suurus on väga oluline, on sama tähtis ka seal hoitav info inimeste põetud haiguste kohta ja terviseinfo iga-aastane uuendamine, tervisekäitumine (suitsetamine, toitumine) ja lõpuks ka molekulaarsed andmed nagu genoomide järjestamise tulemused.

Geenikaardid (Illumina Global Screening Array SNP mikrokiip) on tehtud kõigile 200 000 geenidonorile ja lähiajal lisanduvad ka metaboolika andmed: tuumamagentresonantsi tehnoloogia (NMR) abil mõõdetud ligi 250 ainevahetuses osaleva molekuli kontsentratsioonid vereplasmas. Need ja paljud teised andmed teevad Eesti geenivaramu üheks andmerikkamaks biopangaks maailmas, mida näitab ka suur soov meiega koostööd teha. Eriti laialt ulatuslik koostöö toimub Helsingi ülikooli Soome molekulaarmeditsiini instituudiga (FIMM).

Genoomimeditsiin areneb väga suure kiirusega ja geenivaramu baasil tehtud teadustöö näitas, et geenandmeid saab kasutada ka rahva tervise parandamiseks, eelkõige haiguste ennetamiseks, täpsemaks diagnoosimiseks ja raviks. Geenivaramu juurutas esimesena Eestis kõrgtihedate geenikiipide kasutamise ja DNA järjestamise järgmise põlvkonna sekveneerimise tehnoloogia (*next generation sequencing*, NGS). Mõlemad meetodid leidsid väga ruttu kasutamist meditsiinis ja lisati Eesti haigekassa teenuste nimekirja.

Minu arvates on aga kõige olulisemad uue tehnoloogia rakendused inimese polügeensete riskiskooride (PRS) kasutamine, näiteks rinnavähi ja kardiovaskulaarse riski hindamisel, ja farmakogenoomika. Personaalne preventatsioon on uus suund

maailma tervishoius ja esimesed programmi „Euroopa horisont“ projektikutsed sellel teemal avaldatakse paari nädala pärast. ETAG toetas ulatuslikku personaalmeditsiini projekti estPerMed RITA meetme raames, mis just sellel kuul lõppeb ja mille tulemused avaldatakse lähiajal (Viigimaa jt, 2021 (ettevalmistamisel)). Projektis osales ligi 2000 patsienti ja üle 70 perearsti, lisaks veel eriarstid kliinikumist ja regionaalhaiglast.

TÜ genoomika instituudi Eesti geenivaramu teaduskeskus viis läbi ka ulatusliku teadusliku geenidonoritele tagasiside andmise pilootprojekti, mille käigus ligi 3000 geenidonorit nõustati nende genoomileidude ja sellega seotud terviseriskide kohta. Inimesed suhtusid sellesse suure poolehoiu ja huviga. Ka sellel teemal on artikli käsikiri valmimas (Leitsalu jt, 2021, (ettevalmistamisel)).

Euroopa Liidu nn vähiplaani (*Europe's Beating Cancer Plan*, www.ec.europa.eu) on seekord genoomika sees ja selle rakenduskavas, mis suveks valmib, on täpsemad meetmed ka kirjeldatud.

Eesti on liitunud koos 24 teise liikmesriigiga ELi algatusega „1+Million Genomes Initiative“, mille käigus luuakse personaalmeditsiini arendamiseks vajalikud meetmed, mida saaksid liikmesriigid kasutada.

Meil on ka riiklik projekt „Personaalmeditsiini rakendamine Eestis 2019–2022“, mida juhivad Tervise Arengu Instituut, mille käigus valmivad IT-lahendused andmete hoidmiseks ja kasutamiseks ning 3 arvutusmudelit südame-veresoonkonnahaiguste, rinnavähi ja farmakogeneetika jaoks. Need tegevused toetuvad kõik rohkem või vähem geenivaramule, kus 20 aastaga on loodud mitte ainult materiaalne baas järgneva 30 aasta geeniuuringuteks, vaid ka vastava kvalifikatsiooniga teadlaskond ja tehniline personal, kes oskavad neid andmeid luua, analüüsida ja kasutada.

Kokkuvõttes on Eesti geenivaramu loonud eeldused ka Eestis

personaalse meditsiini juurutamiseks, mis kasutab inimese individuaalseid tervise, keskkonna ja geeniandmeid tema terviseriskide hindamiseks (PRS), täpsemaks diagnoosimiseks (DNA järjestamine) ja raviks (farmakogenoomika).

On vaja väga palju inimesi, et teadusest sünniks ka midagi praktilist: avastus, uus tehnoloogia või innovaatiline toode. Nii oli ka Eesti geenivaramuga. Sajad inimesed panustasid selle loomisse ning üle 200 000 inimese loovutas geenivaramule oma vereproovi ja terviseandmed. Teaduslik tulemus on seda juba väärt, aga tervishoius seisavad suuremad muutused ees, sest riiklik projekt peab esimesed lahendused perearsti töölauale tooma juba 2023. aastaks.

TÄNUAVALDUS

Kuigi Eesti valitsus toetas geenivaramu loomist igati, tuli esimese 10 000 geenidoonori kaasamiseks leida raha ka väljastpoolt avalikku sektorit. Üle 20 aktiivse Eesti investori panid igauks olulise summa geenivaramu rahastamiseks loodud ettevõtte aktsiakapitali. Kaks USA investeerimisfondi lisasid 4,5 miljonit dollarit, mis oli 2001. aastal kaalukas summa. Edasist geenivaramu laiendamist 20 korda suuremaks ning kogu kompleksi hoidmist ja pidamist rahastab juba Eesti valitsus. Täna kõiki geenidoonoreid, arste, õdesid, teadlasi, laborispetsialiste, ministriumite töötajaid ja paljusid teisi toetajaid, kes te kõik olete panustanud, et Eesti inimesed saaksid osa personaalsest meditsiinist. Eriline tänu Tartu ülikooli geenivaramu kollektiivile tohutu panuse eest!

Täna Krista Liivi, Sirje Lindu ja Krista Fischerit abi eest käsikirja vormistamisel ja jooniste koostamisel. See ülevaade toetub osaliselt autori ettekandele seoses talle 2020. aastal antud riikliku preemiaga olulise sotsiaal-majandusliku mõjuga innovaatilise tooteni viinud teaduslikul avastusel põhineva teadus- ja arendustöö eest (<https://www.akadeemia.ee/publication/eesti-vabariigi-preemiad-2020/>).

KIRJANDUS

1. Alavere H, Fischer K, Esko T, Leitsalu-Moynihan L, Metspalu A. Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu on teadlaste käsutuses. *Eesti Arst* 2012;91:190–8.
2. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245:1073–80.
3. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:5463–7.
4. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996;273:1516–7.
5. Thorisson GA. The SNP Consortium website: past, present and future. *Nucleic Acids Res* 2003;31:124–7.
6. Dawson E, Abecasis GR, Bumpstead S, et al. A first-generation linkage disequilibrium map of human chromosome 22. *Nature* 2002;418:544–8.
7. Fears R, Poste G. Policy forum: health care delivery. Building populations genetics resources using the U.K. NHS. *Science* 1999;284:267–8.
8. Riboli E, Kaaks R. The EPIC project: rationale and study design. European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S6–14.
9. 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* 2019;21:1345–54.
10. Nelis M, Esko T, Mägi R, et al. Genetic structure of Europeans: a view from the North-East. *PLoS One* 2009;4:e5472.
11. Alver M, Palover M, Saar A, et al. Recall by genotype and cascade screening for familial hypercholesterolemia in a population-based biobank from Estonia. *Genet Med* 2019;21:1173–80.
12. Inimgeeniuringute seadus (13.12.2000). RT I 2000, 104, 685; viimati muudetud 20.02.2019. <https://www.riigiteataja.ee/akt/72581>.
13. 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.
14. Läll K, Lepamets M, Palover M, et al. Polygenic prediction of breast cancer: comparison of genetic predictors and implications for risk stratification. *BMC Cancer* 2019;19:557.
15. Krebs K. Exploring the genetics of adverse events in pharmacotherapy using Biobanks and Electronic Health Records. (PhD väitekirj). Tartu: TU Kirjastus; 2020.