

Sekkumistõhusad teisesed leiud geneetikas

Kristiina Lillepea¹, Maris Laan¹, Laura Kasak¹

Eesti Arst 2022;
101(12):688–699

Saabunud toimetusse:
20.01.2022
Avaldamiseks vastu võetud:
30.09.2022
Avaldatud internetis:
20.12.2022

¹ TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituudi inimese geneetika õppetool

Kirjavahetajaautor:
Laura Kasak
laura.kasak@ut.ee

Võtmesõnad:
sekkumistõhusad pärilikud haigused, eksoomi sekveneerimine, geneetilised juhuleiud, teisesed geneetilised leiud, geenipaneelid, pärilike haiguste ennetav geneetiline testimine

Kliinilises praktikas kasutatakse üha enam haigusseoseliste geenivariantide tuvastamiseks eksoomi (1–2% genoomist) sekveneerimist, sest selle diagnostiline saagis on suur (ligikaudu 30%). See suur andmestik (üle 80 000 geenivariandi) võib sisaldada ka teiseseid leiude – kliiniliselt olulisi geenivariante, mis ei ole seotud patsiendi esmase kliinilise näidustusega. Teiseste leidude alla kuuluvad sekkumistõhusad monogeensed ehk ühe geeni muutusest põhjustatud haigused, mis on eraldiseisvalt harvad, kuid mõjutavad kokku umbes 1–3% inimestest. Need haigused avalduvad elu jooksul ja on mõningatel juhtudel kiiresti areneva sümptomaatikaga. Päriliku riski varane hindamine on oluline, sest mitmete haiguste puhul on juba enne sümptomite teket võimalik meditsiiniline sekkumine (nt ravidieet, ennetavad ravimid, kirurgia), mis aitab vähendada tüsistusi ja enneaegset suremust. Artiklis on antud ülevaade eksoomi andmetest tuvastatavatest sekkumistõhusatest pärilikest haigustest, nende esinemissagedusest ja võimalikest ennetusmeetmetest ning teisestest leidudest tagasiside andmise rahvusvahelistest seisukohtadest.

Pärilikud haigused tulenevad muutustest inimgenoomi DNA järjestuses. Need võivad hõlmata tervet või osa kromosoomist, ühte geeni (monogeensed haigused) või mitut geeni (polügeensed haigused). Monogeensete haiguste avaldumiseks piisab ühes geenis asuvast haigusseoselisest geenivariandist kas ainult ühel või mõlemal kromosoomil, olenevalt sellest, kas selle geeni patogeensed muutused põhjustavad dominantse või

retsessiivse pärandumismustriga haigust (1) (vt tabel 1). Ühest geeniveast tingitud haiguste ulatus on väga lai ja hõlmab kõiki elundisüsteeme, haigused erinevad sümptomite avaldumise vanuse, varieeruvuse, penetrantsuse, raskusastme ja ennustatava eluea poolest. Monogeenseid haigusi on hinnanguliselt ligikaudu 8000 ning enamik neist on eraldiseisvalt pigem harvad. Kõigi monogeensete haiguste esinemissagedus rahvastikus kokku on aga suhteliselt sage, puudutades 6% inimesi (2).

Tabel 1. Terminite selgitused artikli kontekstis

Termin	Selgitus
Dominantne haigus	Haigus, mille avaldumiseks piisab muutusest ühes geenikoopias. Võib pärineda ühelt vanemalt või olla uustekkeline. Esineb ebatäielikku penetrantsust.
Eksoom	Genoomi kodeeriv osa (umbes 1–2%), moodustub eksonitest.
Eksoomi sekveneerimine	Kõigi valke kodeerivate DNA-lõikude (eksonite) järjestuse määramine.
Fenotüüp	Patsiendi sümptomaatika (vastavalt genotübile).
Genotüüp	Patsiendi geenivariant, mis määrab fenotüübi.
Monogeenne haigus	Haigus, mis kujuneb ühe geeni defektist ega sõltu teistest geenidest.
Penetrantsus	Tõenäosus, et haigusseoseline genotüüp selle kandjal avaldub.
Retssessiivne haigus	Haigus, mille avaldumiseks peab olema mõlemas geenikoopias muutus ehk mille korral pärib inimene kummaltki vanemalt ühe muutusega geenikoopia.
Uustekkeline (de novo) variant	Uus geenivariant, mis on tekkinud kas ovogeneesis, spermatogeneesis või embrüogeneesis. Patsiendi vanemate keharakkudes tuvastatud muutust ei esine.

SEKKUMISTÕHUSAD PÄRILIKUD HAIGUSED

Geneetiliste haiguste presümptomaatilise testimise puhul on kliinilises praktikas oluline kaaluda ennetava või leevendava meditsiinilise sekkumise võimalust ja ulatust. Monogeensed haigused erinevad sekkumistõhususe ja -võimaluste poolest, näiteks ravidieet, ennetavad ravimid, profülaktiline kirurgia või personaalne suunatud meditsiiniline jälgimine. Mõnedel, näiteks neurodegeneratiivsetel haigustel, pole veel piisavalt tõhusaid sekkumismeetmeid, samas on pärilike kasvajasündroomide puhul võimalus sagedasemaks jälgimiseks ja/või profülaktiliseks kirurgiaks. Näiteks on polüpooside korral soovitatav iga mõne aasta järel teha koloskoopia ja vajaduse korral eemaldada polüüpe endoskoopiliselt (vt tabel 2).

Tabel 2. Ameerika meditsiinigeneetika ja -genoomika kolleegiumi (ACMG) SF v3.0 (10) nimekirja kaasatud geenidega seotud haiguste kirjeldus ja sekkumismeetmed

Haigus, sellega seotud geen(id) (päritavusmuster)	Ligikaudne esinemissagedus ^a (tüüpiline avaldumisiga ^b)	Avaldumine ^c	Sekumismeetmed ^d
Kasvajad			
Pärilik rinna- ja munasarjavähk, <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>PALB2</i> (AD)	1 / 200–800 (T)	Rinnavähk, munasarjavähk, eesnäärmevähk. Harvemini muud vähid	Tihendatud varane jälgimine, piltagnostika, võimalus teha preventiivset kirurgiat (13)
Lynchi sündroom, <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> (AD)	1 / 300 (T)	Kolorektaalvähk, endomeetriumi vähk. Harvemini muud vähid	Tihendatud varane jälgimine, piltagnostika, võimalus teha preventiivset kirurgiat. Profülaktiline aspiriin (46)
Li-Fraumeni sündroom, <i>TP53</i> (AD)	1 / 5000–20 000 (L/T)	Pehme kudede sarkoom, osteosarkoom, rinnavähk, ajukasvaja, neerupealiste kasvaja, leukeemia, kopsuvähk	Tihendatud varane jälgimine, piltagnostika (13)
Tuberoosne skleroos, <i>TSC1</i> , <i>TSC2</i> (AD)	1 / 6000 (L)	Angiofibroomid, fibroomid küünthe all ja ümbruses, laigud nahal, kõbrukesed ajukoos, subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom, rabdomüoom, neerukasvaja ja -tsüstid, hemangioblastoomid	Tihendatud varane jälgimine, piltagnostika
Perekondlik adenomatoosne polüpoos, <i>APC</i> (AD)	1 / 7000–22 000 (L/T)	Polüübid seedekulglas, mao-, peensoole-, kõhunäärmevähk, osteoomid, hambumushäired, võrkkesta pigmentiepiteeli hüpertrofia, fibroomid, neerupealise kasvaja	Tihendatud varane jälgimine, endoskoopilised uuringud, vajadusel kolektoomia
<i>WT1</i> -seoseline Wilmsi tuumor, <i>WT1</i> (AD)	1 / 10 000 (L)	Nefroblastoom, hematuria, kõrge vererõhk, aneemia, väsimus, püsiv palavik	Lapseas tihendatud varane jälgimine, söeluuring
Endokriinsete hulgi-kasvajate sündroom (1. tüüp), <i>MEN1</i> (AD)	1 / 30 000 (L/T)	Kõrvalkilpnäärme-, kõhunäärme-, hüpofüüsikasvaja, angiofibroom, lipoom, leiomyoom, meningioom, ependümoom	Tihendatud varane jälgimine, piltagnostika
<i>MUTYH</i> -seoseline polüpoos, <i>MUTYH</i> (AR)	1 / 20 000–60 000 (T)	Polüübid jämesooles, jämesoole adenokartsinoom	Tihendatud varane jälgimine, endoskoopilised uuringud
Peutz-Jeghersi sündroom, <i>STK11</i> (AD)	1 / 25 000–300 000 (L/T)	Polüübid peensooles, rinna-, kolorektaal-, kõhunäärme-, mao-, munasarja-, kopsuvähk. Harvemini muud vähid. Ebanormaalne suu limaskesta pigmentatsioon, maakul, lentiigod, seedetrakti verejooks	Tihendatud varane jälgimine, piltagnostika, endoskoopilised uuringud
Neurofibromatoos (2. tüüp), <i>NF2</i> (AD)	1 / 33 000 (L/T)	Švannoom, meningioom, glioom, katarakt, pigmentilaigud nahal, kuulmis- ja tasakaaluhäired	MRT-uuringud, kuulmistestid
Perekondlik medullaarne kilpnäärmevähk, <i>RET</i> ^e (AD)	1 / 35 000 (L/T)	Medullaarne kilpnäärme kartsinoom	Tihendatud varane jälgimine, piltagnostika, larüngoskoopia (47)
von Hippeli-Lindau sündroom, <i>VHL</i> (AD)	1 / 36 000 (L/T)	Hemangioblastoomid, neeruvähk, kõhunäärme- ja neerupealiste kasvaja, feokromotsütoom, neeru- ja kõhunäärmetüstid	Tihendatud varane jälgimine, kuulmiskontrollid, piltagnostika (48)
Juveniilne polüpoos, <i>BMPR1A</i> , <i>SMAD4</i> ^f (AD)	1 / 100 000 (L/T)	Juveniilsed polüübid seedekulglas, mao-, peensoole-, käärsoole-, pärasoolevähk	Tihendatud varane jälgimine, endoskoopilised uuringud
<i>PTEN</i> hamartoomi tuumori sündroom, <i>PTEN</i> (AD)	1 / 200 000 (L/T)	Rinna-, kilpnäärme-, neeru-, endomeetriumi vähk. Harvemini muud vähid. Healoomulised kasvaja (nt lipoomid, fibroomid), hamartoomid, makrotsefaalia, autism jm arenguhäired	Tihendatud varane jälgimine, piltagnostika, koloskoopia, võimalus teha preventiivset kirurgiat (49)
Retinoblastoom, <i>RB1</i> (AD)	1 / 200 000–500 000 (L)	Retinoblastoom, valge pupill, kõõrsilmsus, nägemislangus, punane silm, suurenenud pupill, eri värvi iirised	Tihendatud silmakontroll
Pärilik paraganglioomi-feokromotsütoomi sündroom, <i>MAX</i> , <i>SDHAF2</i> , <i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i> , <i>TMEM127</i> (AD)	1 / 1 000 000 (L/T)	Feokromotsütoom, paraganglioom, ajuveerejooks, rindkerevalu, düsfoonia	Biokeemilised analüüsid ja meditsiiniline jälgimine, MRT

Haigus, sellega seotud geen(id) (päritavusmuster)	Ligikaudne esinemissagedus ^a (tüüpiline avaldumisiga ^b)	Avaldumine ^c	Sekkumismeetmed ^d
Südame-veresoonehaigused			
Perekondlik hüperkolesteroleemia, <i>APOB</i> , <i>LDLR</i> , <i>PCSK9</i> (AD)	1 / 200–250 (L/T)	Kõrge LDL-kolesterooli tase, ksantoomid, ksantelasmid, paistes või valulik kannakõõlus, isheemiatõbi	Tihendatud jälgimine, farmakoteraapia
Hüpertroofiline kardiomiopaatia, <i>ACTC1</i> , <i>MYBPC3</i> , <i>MYH7⁹</i> , <i>MYL2</i> , <i>MYL3</i> , <i>PRKAG2</i> , <i>TNNI3</i> , <i>TPM1</i> (AD)	1 / 500 (L/T)	Rindkerevalu, hingeldamine, väsimus, arütmiaid, pearinglus, minestamine, turse pahkludes, jalgades, kõhus, kaelas	Tihendatud varane jälgimine, piltidiagnostika
Arütmogeenne parema vatsakese kardiomiopaatia, <i>DSC2</i> , <i>DSG2</i> , <i>DSP⁹</i> , <i>TMEM43</i> , <i>PKP2</i> (AD)	1 / 1000–1250 (L/T)	Südamepekslemine, minestamine, arütmia, hingeldamine, pearinglus, südame seiskumine	Tihendatud kardioloogiline jälgimine, farmakoteraapia, raske füüsilise aktiivsuse vältimine
Brugada sündroom, pika QT sündroom (3. tüüp), <i>SCN5A⁹</i> (AD)	1 / 2000 (L/T)	Brugada sündroom: ventrikulaarne arütmia, hingamisraskused, minestamine, äkksurm	Tihendatud kardioloogiline jälgimine. Vältida kõrget palavikku, anesteetikume, antidepressante, kindlaid antipsühhootikume ja antiarütmikume
Pika QT sündroom (1. ja 2. tüüp), <i>KCNQ1</i> , <i>KCNH2</i> (AD)	1 / 2000 (L/T)	Pika QT sündroom (3. tüüp): QT-intervalli pikenedamine, minestamine, ventrikulaarne arütmia, südame seiskumine QT-intervalli pikenedamine, minestamine, südamepekslemine, ventrikulaarne arütmia, südame seiskumine	Tihendatud kardioloogiline jälgimine, farmakoteraapia 1. tüüpi puhul vältida võistlussporti (eriti ujumist), 2. tüüpi puhul valjusid ja ootamatuid helisid (12)
Dilatatiivne kardiomiopaatia, <i>FLNC</i> , <i>LMNA</i> , <i>TNNI2^h</i> , <i>TTNⁱ</i> (AD)	1 / 2000–10 000 (L/T)	Väljendub südamepuudulikkusena	Tihendatud kardioloogiline jälgimine
Marfani sündroom, <i>FBN1</i> (AD)	1 / 5000 (L/T)	Pikk kasv, kõhn kehaehitus, „ämbliksõrmed“, madal lihastoonus, vähe nahaalust rasvkude, liigeste hüpermobiilsus, skolioos, silmahaigused, südamerikked	Tihendatud kardioloogiline ja oftalmoloogiline jälgimine, farmakoteraapia. Piirata kontakt- ja võistlussporti, isomeetrilisi harjutusi, liigse kofeiini tarbimist, vasokonstriktiooni põhjustavate ainete tarbimist
Katehoolaminergiline polümorfe ventrikulaarne tahhükardia, <i>CASQ2</i> (AD), <i>RYR2</i> , <i>TRDNⁱ</i> (AR)	1 / 10 000 (L/T)	Ventrikulaarne tahhükardia, pearinglus ja -pööritus, minestamine, südameatakk	Tihendatud kardioloogiline jälgimine, tugeva füüsilise aktiivsuse vältimine
Ehlersi-Danlosi sündroom (4. tüüp ehk vaskulaarne), <i>COL3A1</i> (AD)	1 / 50 000–200 000 (L/T)	Lampjalgsus, kubemesong, õhkrind, iseloomulikud näojooned, arteriaalsed dissektsioonid, aneurüsmid, arteriovenoossed malformatsioonid, veenilaiendid	Tihendatud kardioloogiline jälgimine, piltidiagnostika. Vältida traumat (kontaktsport, tõstesport)
Loeysi-Dietzi sündroom, <i>SMAD3</i> , <i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2^k</i> (AD)	< 1 / 100 000 (L/T)	Aordi aneurüsm ja dissektsioon, arteriaalne dissektsioon, üleneva aordi dilatatsioon	Tihendatud kardioloogiline jälgimine, piltidiagnostika, vajadusel ortopeediline abi. Vältida kontakt- ja võistlussporti, isomeetrilisi harjutusi
Perekondlikud rinnaaordi aneurüsmid ja dissektsioonid, <i>ACTA2</i> , <i>MYH11</i> (AD)	< 1 / 1 000 000 (L/T)	Rinnaaordi dissektsioon ja aneurüsm, marmornahk	Tihendatud kardioloogiline ja oftalmoloogiline jälgimine, piltidiagnostika (50)

Haigus, sellega seotud geen(id) (päritavusmuster)	Ligikaudne esinemissagedus ^a (tüüpiline avaldumisiga ^b)	Avaldumine ^c	Sekkumismeetmed ^d
Ainevahetushaigused			
Ornitiin transkarbamülaasi puudulikkus, <i>OTC</i> (XL)	1 / 14 000–77 000 (L)	Hüperammonemilised episoodid (oksendamine, letargia, ärrituvus, segadus/deliirium, hüperaktiivsus, enesevigastamine, ataksia)	Eluaegne valgu tarbimise piiramine, tihendatud varane jälgimine, farmakoteraapia
Pompe tõbi, <i>GAA</i> (AR)	1 / 40 000 (L/T)	Infantiilne algus: südameprobleemid, lihasnõrkus. Hiline algus: järk-järgult arenevad kõndimis- ja hingamisraskused	Ensüümasendusravi alfa-alglükosidaasiga
Fabry tõbi, <i>GLA</i> (XL)	1 / 40 000–60 000 (L)	Põletustunne/kihelus kätes ja jalgades, üle kogu keha kiirguvad valud, ülitundlikkus soojuste suhtes, vähenenud higistamisvõime, angiokeratoomid, seedetraktihäired, sarvkesta düstroofia	Ensüümasendusravi alfa-galaktosidaas A-ga. Sümptomite ravi (5)
Biotinidaasi puudulikkus, <i>BTD</i> (AR)	1 / 60 000 (L/T)	Biotinidaasi aktiivsuse langus, krampid, lihaste hüpotoonia, kuulmis- ja nägemishäired	Eluaegne biotiini tarvitamine. Tihendatud jälgimine
Muud haigused			
Pärilik hemokromatoos ehk rauasalvestustõbi, <i>HFE</i> (AR)	1 / 230 (T)	Raua homöostaasi häired, artriit, väsimus, nõrkus, kõhuvalu, kaalulangus, maksa suurenemine	Flebotoomia, maksatsirroosi sõeluuring, multivitamiinide, C-vitamiini ja rauapreparaatide vältimine, alkoholi mittetarvitamine
Noorte küpsuseas algav diabeet (MODY) (3. tüüp), <i>HNF1A</i> (AD)	1 / 600–5000 (L/T)	Ebanormaalne C-peptiidide tase, kõrgehemoglobiin A1c tase, glükoositalumatus, glükosuuria, hüperglükeemia	Ravi sulfonüüluurea derivaatidega
Pärilik hemorraagiline teleangiektaasia, <i>ACVRL1</i> , <i>ENG</i> (AD)	1 / 5000–10 000 (L/T)	Ninaverejooksud, limaskestast ja naha teleangiektaasia, aneemia, arteriovenoossed malformatsioonid	Ninaverejooksude ja aneemia ennetus ja ravi. Tihendatud jälgimine, pildiagnostika
Maliigne hüpertermia, <i>CACNA1S</i> , <i>RYR1</i> (AD)	1 / 5000–50 000 (L/T)	Maliigse hüpertermia episoodid (nt hüpertermia, hüperkarbia, hüperkaleemia, atsidoos, lihaste jäikus)	Üldanesteesia puhul kasutada vajaduse korral dantroleeni, vältida maliigset hüpertermiat tekitavaid anesteetikume
<i>RPE65</i> -seoseline retinopaatia, <i>RPE65</i> (AR)	1 / 3500–4000 (L/T)	Pigmentoosne retiniit: kanapimedus, perifeerse nägemise langus	Geeniteraapia põhinev ravi. Õpiraskuste puhul vajalik toetus. Regulaarne silmade kontroll. Vältida silmadele vajutamist, silmade puutumist
	1 / 5000–33 000 (L)	Leberi tüüpi pärilik amauroos: ebanormaalne võrkkesta pigmentatsioon, pimetähniga seotud häired, nägemisteravuse langus, katarakt, lihaste hüpotoonia	
Wilsoni tõbi, <i>ATP7B</i> (AR)	1 / 30 000 (L)	Vase ülekuullus, maksakahjustus, aneemia, neuroloogilised häired (nt treemor, tahtmatud liigutused, düsfaagia, düsartria), vaimse tervise häired	Tihendatud jälgimine. Kasulik on vasevaene dieet. Vajalik vase homöostaasi reguleerimine juba enne sümptomite teket. Raskel juhul maksa siirdamine

^a Allikad: medlineplus.gov, orpha.net, rarediseases.org.

^b Allikad: Kalia jt 2017 (9), orpha.net.

^c Allikad: cancer.net, heart.org, rarediseases.info.nih.gov, rarediseases.org.

^d Viite puudumisel allikad cancer.net, GeneReviews®.

^e Seotud ka endokriinsete hulgikasvajate sündroomiga (2. tüüp).

^f Seotud ka päriliku hemorraagilise teleangiektaasiaga.

^g Primaarse haigusena seotud ka dilatatiivse kardiomiopaatia.

^h Seotud ka hüpertroofilise kardiomiopaatia.

ⁱ Teiseste leidudena raporteerida vaid funktsioonikaoga variante.

^j Seotud ka pika QT sündroomiga.

^k Seotud ka perekondlike rinnaaordi aneurüsmide ja dissektsioonidega.

^l Teisese leiuna raporteerida vaid homosügootset NM_000410.3:p.Cys282Tyr varianti.

AD – autosoom-dominantne; AR – autosoom-retsessiivne; L – lapseas; MRT – magnetresonantstomograafia; T – täiskasvanueas; XL – X-liiteline.

Sekumistõhusate pärilike haiguste puhul on kriitiline presümptomaatiline varane teave, mis võimaldab haigusi ennetada, leevendada või paremini ravitavas staadiumis tuvastada. Lisaks pärilikele kasvajasündroomidele on sekumistõhusad ka paljud muud haigused. Mitmete südame-veresoonkonna haiguste puhul on suur risk südamepuudulikkuse tekkeks ja äkksurmaks, samas on olemas tõhusad meetmed suremuse vähendamiseks. Näiteks on võimalik tervisliku eluviisi, antiarütmikumide või implanteeritavate kardioverterdefibrillaatorite (ICD) ja südamerütmurite abil riske märgatavalt vähendada (3).

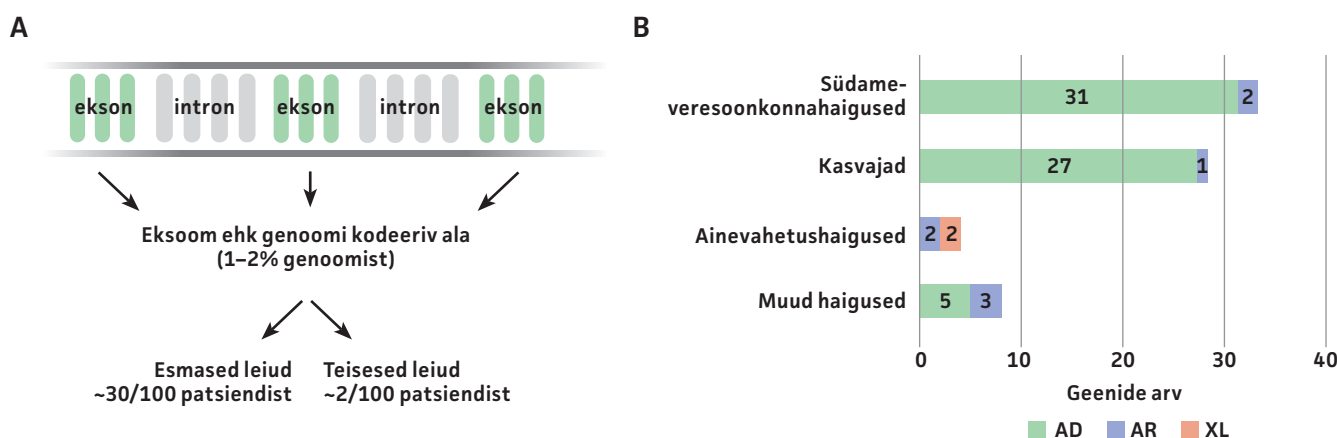
Sekumistõhusate ainevahetushaigusena võib esile tuua Fabry ja Pompe tõve, mille puhul on kasutusel ensüümasendusravi, et ennetada komplikatsioonide teket (4, 5). Lisaks on näiteks päriliku hemokromatoosi ehk rauasalvestustõve varase diagnoosimise puhul võimalik ennetada raskeid tüsistusi (nt maksatsirroos, südamepuudulikkus). Tõhusaimaks ennetusmeetmeks on flebotoomia (aadrilaskmine), et hoida raua kogus veres alla kriitilise piiri (6).

Üksikute monogeensete haiguste raviks on hiljuti välja töötatud ka geeniteraapiad. RPE65-seoselise retinopaatia raviks on Euroopas 2018. aastal müügiloa saanud geeniteraapial põhinev ravim (Luxturna®),

mille tõhusa kasutamise eelduseks on, et patsiendil on veel piisavalt elujõulisi võrkkestarakke (7).

SEKUMISTÕHUSATE PÄRILIKE HAIGUSTE ENNETUSE RAHVUSVAHELISED JUHENDID

Ameerika meditsiinigeneetika ja -genoomika kolleegium (*American College of Medical Genetics and Genomics*, ACMG) on koostanud nimekirja sekumistõhusate pärilike haigustega seotud geenidest, mida on tungivalt soovitatud täiendavalt uurida tavapäraste kliinilise geneetika analüüside käigus (8) (vt tabel 2). ACMG nimekirjas on eelkõige geenid, mille patogeenseid variante on võimalik rutiinse eksoomi sekveneerimise käigus tuvastada (vt joonis 1A). Nendes geenides leiduvad haigusseoselised variandid põhjustavad monogeenseid haigusi, mis on kas ennetatavad, ravitavad või vajavad teadlikku meditsiinilist jälgimist, sest „varjatud“ haiguse sümptomid võivad välise stiimuli tõttu ootamatult avalduda ja kiiresti süveneda. Esmane juhend koostati aastal 2013 (ACMG SF v1.0, 56 geeni) ja uuendatud nimekirjad 2017. ja 2021. aastal (ACMG SF v2.0, 59 geeni; ACMG SF v3.0, 73 geeni) (8–10). Sekumistõhusate haigustega seotud geenide nimekirja uuendatakse edaspidi igal aastal.



AD – autosoom-dominantne; AR – autosoom-retsessiivne; XL – X-liiteline.

Joonis 1. Eksoomi sekveneerimine, selle diagnostiline saagis ja teisesed leiud

A. Eksoom on genoomi valke kodeeriv ala, mis moodustab kogu genoomist 1–2%. Eksoomi sekveneerimise käigus määratakse kõigi geenide eksonite DNA järjestus. Päriliku haiguse kahtluse korral on eksoomi analüüsi diagnostiline saagis ligikaudu 30%. Samas kannab 1–3 patsienti sajast ka teisesed leiud ehk haigusseoselisi variante mõnes sekumistõhusate pärilike haigustega seotud geenides, mis ei ole seotud testi tegemise esmase näidustusega.

B. Soovitusliku analüüsi nimekirja kuuluvate sekumistõhusate geenide jaotus haiguste kategooriate ja pärandumismustrite alusel. Kokku 73 geeni sisaldava nimekirja on koostanud Ameerika meditsiinigeneetika ja -genoomika kolleegium (ACMG SF v3.0) (10).

ACMG juhendi geeninimekiri on koostatud erinevaid haiguse avaldumise ja sekkumistõhususe aspekte silmas pidades (11). Nimekirja kuuluvad haigused, mille korral võivad patsiendid olla kaua asümptomaatilised, mistõttu ei ole haigusrisk enne raskete sümptomite teket tihti teada. Alati ei ole abiks ka perekonna uuringud, sest madala penetrantsusega haiguste korral ei pruugi kõigil haigusseoselise geeni variandi kandjatel sümptomid avalduda. Teise rühma ACMG nimekirja kuuluvate haiguste puhul on haigestumus ja varajane suremus suured, kuid nende õigeaegse diagnoosimise puhul on võimalik kasutada ennetusmeetmeid, mis vähendavad tüsistusi, parandavad elukvaliteeti ja pikendavad eluiga.

Nende kriteeriumite põhjal on ACMG SF v3.0 nimekirja valitud 73 geeni, millega seotud 36 haigust on jagatud nelja rühma: südame-veresoonkonna haigused, pärilikud kasvaja, ainevahetushaigused ning muud sekkumistõhusad haigused, näiteks noores eas algav monogeenne diabeet (*maturity-onset diabetes of the young*, MODY) (3. tüüp) ja maliigne hüpertermia (10) (vt joonis 1B, tabel 2). Enamik nimekirja kuuluvatest haigustest on autosoom-dominantse pärandumismustriga, kaheksa geeni on seotud autosoom-retsessiivse ning kaks X-liitelise pärandumismustriga.

Südame-veresoonkonna haigustega seotud geene on ACMG SF v3.0 nimekirjas enim, kokku 33 (10). Nende geenidega seotud haigustest on mõjutatud umbes üks inimene 120-st (vt tabel 2). Neist kõige sagedasem on perekondlik hüperkolesteroleemia (haigusseoselised variandid geenides *APOB*, *LDLR*, *PCSK9*), mida esineb hinnanguliselt ühel inimesel 250-st. Selle haiguse korral on patsientidel suurem risk ateroskleroosi ja selle tagajärjel südame isheemiatõve, -infarkti ja ajuinsuldi tekkeks. Neid riske on kolesterooli alandavate ravimite ja elustiili muutusega võimalik oluliselt vähendada.

Hüpertroofiline kardiomiopaatia (nt *MYBPC3*, *MYH7*, *TNNI3*) puudutab ühte inimest 500-st (vt tabel 2) ja on varieeruva penetrantsuse (elu jooksul avaldumise prognoosi) ja fenotüübiga, alates asümptomaatilistest juhtudest kuni arütmia ja südamepuudulikkuseni. Haigusseoselise geeni variandi tuvastamisel on tungivalt soovitatav südant regulaarselt kontrollida. Arütmiaid on seotud ka näiteks pika QT

sündroomiga (*KCNH2*, *KCNQ1*, *SCN5A*), mille haigusseoseliste variantide kandjatel on südame seiskumise oht. Selle vältimiseks on soovitatud kasutada antiarütmikume ja suurema geneetilise riski puhul paigaldada ICD, lisaks vältida riskiolukordi (nt võistlussporti) ja teatud ravimeid (12).

Pärilike kasvajasündroomidega seotud geene on ACMG SF v3.0 nimekirjas 28 (10). Nende sündroomide puhul on oluline kasvaja regulaarne sõeluuring (nt ultraheliuuringud, magnetresonants- või kompuutertomograafia), et vähk võimalikult varases staadiumis tuvastada ja alustada spetsiifilise raviga (vt tabel 2). Sagedasimad on DNA katkete parandamise ja genoomi terviklikkuse tagamisega seotud geenide patogeensed variandid, mis põhjustavad pärilikku rinna- ja munasarjavähki (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*) ning Lynch'i sündroomi (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). Need sündroomid puudutavad umbes ühte inimest 200-st.

Ainevahetushaigustega seotud geene on nimekirjas neli (10). Nendest ennustatavalt sagedasimaks on X-liiteline ornitiin transkarbamülaasi puudulikkus (*OTC*), mille puhul on patsientidel soovitatav piirata valgu tarbimist, et kehas ära hoida liigse ammoniaagi teket ja seeläbi hüperammonemia episoodide (vt tabel 2). Lisaks on patsientidel vaja ravimite abil stimuleerida lämmastiku väljutamist kehast.

Muude oluliste sekkumistõhusate haiguste alla kuulub näiteks MODY (3. tüüp), mida põhjustavad defektid *HNF1A* geenis (10) (vt tabel 2). See geen lisati uusimasse ACMG juhendisse, kuna MODY fenotüüp on ebatüüpiline ning võib jääda pikalt diagnoosimata, põhjustades erinevaid tüsistusi (nt südame-veresoonkonna haigusi, neeruhaigust, retinopaatiat). Seetõttu on oluline varane ja tõhus ravi. Tüüpiliselt ei vaja *HNF1A*-seoseline MODY insuliinravi, vaid reageerib hästi suukaudsetele sulfonüüluurea derivaatidele (10).

PÄRILIKE HAIGUSTE RISKI HINDAMINE GENOOMI SEKVENEERIMISE AJASTUL

McKusicku loodud pärilike haiguste andmebaasi (*Online Mendelian Inheritance in Man*, OMIM, <http://omim.org>) põhjal on praegu (septembris 2022) juba üle 7000 kliinilise fenotüübi geneetiline taust teada, mis võimaldab välja töötada ja üha enam

rakendada haigustele spetsiifilisi sekkumis-meetmeid. Siiani on tervete inimeste sõeluuringud monogeensete haiguste geneetilise riski suhtes suuresti piirdunud rasestumis- või sünnieelse testimise ja raskete autosoom-retsessiivsete või X-liiteliste häirete testimisega vastsündinute sõeluuringute või kitsamalt perekondliku anamneesi põhjal. Näiteks on TÜ Kliinikumi andmetel näidustatud päriliku rinna- ja munasarjavähi geneetiline testimine vastavalt varem suguvõsas esinenud vähkide tüübile, juhtumite arvule ja/või haigestumiseale (13).

Päriliku haiguse põhjuseks võib aga olla ka uustekkeline (*de novo*) geenimuutus, see tähendab, et suguvõsas puudub varasem haiguse anamnees. Lisaks pole perekondlikku anamneesi tihti ka retsessiivsete haiguste puhul, mis avalduvad vaid siis, kui viga on mõlemas geenikoopias. Samas on suur osa meist erinevate retsessiivse avaldumisega monogeensete haiguste geenivariantide kandjad (1). Kuna aga mitmete haiguste korral on eduka ravi eeldus varane avastamine ja sekkumine, on kasulik need riskid enne haiguse avaldumist või süvenemist tuvastada. Seda võimaldavad uue põlvkonna sekveneerimise meetodid (*next generation sequencing*, NGS), mis on viimasel kümnendil pärilike haiguste geneetilise tausta uurimist oluliselt muutnud (14). Nii teadusuuringutes kui ka diagnostikas on tagaplaanile jäänud traditsiooniline ühte geeni hõlmav analüüs ning üha enam kasutatakse genotüübi-fenotüübi seoste uurimiseks NGSi platvormidel põhinevaid geenipaneele, kogu eksoomi ja kogu genoomi sekveneerimist.

EKSOOMI SEKVENEERIMINE JA SEKKUMISTÕHUSAD TEISESED LEIUD

Inimese eksoom ehk genoomi valku kodeeriv ala moodustab kogu genoomist vaid 1–2%, küll aga asub eksoomis umbes 85% haigustega seotud geneetilisest varieeruvusest (14). Eksoomi sekveneerimine on kiire ja efektiivne viis geneetiliste haiguste diagnoosimiseks, tänu millele on võimalik primaarse haiguse diagnoos leida umbes 30%-l juhtudest (15) (vt joonis 1A). Peamised eksoomi sekveneerimise eelised genoomi sekveneerimise ees on väiksem hind, lihtsam variantide analüüs ja väiksem andmemaht (16). Eestis on aastast 2014 kasutatud kliinilist eksoomi sekveneerimist, mille

käigus otsitakse diagnostilisi haigusseoselisi geenimuutusi. Siiani kuulub eksoomi sekveneerimine Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu vaid vastsündinu- ja lapseeas ebaselge etioloogiaga haiguste ja sündroomide diagnoosimiseks (17).

Eksoomi sekveneerimisel saadud andmetest on võimalik analüüsida kõikides geenides esinevaid variante (üle 80 000 geenivariandi), mistõttu on meditsiinigeneetikas selle meetodi laialdase kasutuselevõtuga olulisele kohale tõusnud juhuleiud. Need leiud on defineeritud kui uue põlvkonna sekveneerimisel tuvastatud geenivariandid, mis ei ole seotud patsiendi esmase kliinilise hüpoteesiga, kuid mis on siiski potentsiaalselt haigusseoselised. Selliseid variante on võimalik leida juhuslikult või sihilikult otsides, mispuhul on tegu vastavalt juhuleidude või teiseste (ka sekundaarsete) leidudega.

Teiseseid leide otsitakse just sekkumistõhusate haigustega seotud geenidest, näiteks ACMG juhendi alusel, mille eesmärk on soovitada minimaalset geenide loetelu, mis ei koormaks liigselt patsiente ega kliinikute laboreid ja suurendaks võimalust eksoomi/genoomi sekveneerimise abil vähendada haigestumust ja suremust (8–10).

Potentsiaalselt haigusseoselise sekkumistõhusa teisese leiu tuvastamisel on esialgu tegu siiski vaid molekulaarse leiuga, millele on vaja anda põhjalik kliiniline hinnang, et otsustada võimalike sekkumis-meetmete üle. Selleks on järgnevad etapid, mis kattuvad arstide igapäevase kliinilise praktikaga: patsiendi enda ja perekondlik anamnees, arstlik läbivaatus, diagnostiline testimine ja konkreetse geenivariandi korrelatsioon fenotüübiga (18).

SEKKUMISTÕHUSATE TEISESTE LEIDUDE ESINEMISSAGEDUS

Mitmed hiljutised uuringud on käsitlenud teiseste leidude tuvastamist tervetel inimestel erinevates rahvastikes (vt tabel 3). Enamikul juhtudest on aluseks võetud ACMG SF v1.0 (56 geeni) või v2.0 nimekiri (59 geeni). ACMG SF v1.0 põhjal on elanikkonnas leitud teiseseid leide 1,2–1,5%-l (19, 20) ning ACMG SF v2.0 nimekirja kasutades 1,7–2,6%-l (21–24). Hiljutises uuringus leiti, et ACMG SF v3.0 kasutamine, mis sisaldab 14 geeni rohkem kui ACMG SF v2.0, suurendab teiseste leidude sagedust ligikaudu neljandiku võrra (25).

Viidatud uuringute põhjal on tuvastatud teiseseid leide kõige enam pärilikku rinna- ja munasarjavähki põhjustavates geenides *BRCA2* ja *BRCA1*, mida on leitud keskmiselt vastavalt umbes ühel inimesel 360-st ja 540-st (vt tabel 4) (19, 21–24). *LDLR* geenis, mille patogeensed variandid on seotud perekondliku hüperkolesteroleemiaga, kannab teisest leidu keskmiselt üks inimene 520-st. Lisaks mahuvad kümne sagedasema teiseste leidudega seotud geenide hulka *KCNQ1* ja *SCN5A* (pika QT sündroom), *MYBPC3* ja *PKP2* (kardiomüopaatia), *PMS2* ja *MSH6* (Lynchi sündroom) ning *RYR1* (maliigne hüpertermia).

Nendest haigustest on kõrge penetrantsusega vaid perekondlik hüperkolesteroleemia. Ülejäänud peatükis mainitud haigused klassifitseeruvad teiseste leidude kontekstis madala või keskmise penetrantsusega haiguste alla, mistõttu on perekondliku anamneesi puudumisel haiguse kulu ennustamine keeruline. Selliste haigustega seotud teiseste leidudega patsiente tuleks käsitleda sarnaselt sellega, kuidas tavapäraselt jälgitakse kliinilise riskiga pereliikmeid. Samas on maliigse hüpertermia kliiniline diagnoosimine invasiivne ja kallid, mistõttu on haiguse sekkumismeede soovitud ka juhul, kus kliiniline hinnang ei kinnita täielikult molekulaarset diagnoosi, kuna sekkumismeede pole liialt koormav ei patsiendile ega tervishoiusüsteemile (18).

Kokkuvõttes näitavad rahvusvaheliste uurimistööde andmed, et eksoomi/genoomi sekveneerimisel tuvastatakse 1–3%-l isikutest teisene geneetiline leid, mis võib olla eluohtlik, kuid varakult käsitlev, ennetatav või ravitav.

RAHVUSVAHELISED SEISUKOHAD SEOTES SEKKUMISTÕHUSATE TEISESTE LEIDUDEGA

Teiseste leidude otsimisega kaasnevad küsimused, kas ja millistest leidudest tuleks patsiente teavitada, mistõttu on ka mitmed ülemaailmsed meditsiinigeneetika ühingud välja andnud omapoolsed juhendid juhu- ja teisestest leidudest teavitamiseks (11, 26, 27). Need pole aga omavahel täielikult kooskõlas ning üldiselt aktsepteeritud standardit ei ole.

ACMG soovitude järgi tuleks teiseseid leide otsida kõigil patsientidel, kel tehakse kliinilisel näidustusel kogu eksoomi/genoomi sekveneerimine, seejuures pole soovitus mõeldud otseselt kasutamiseks teadustöös (11). Erinevalt ACMGst soovivad Euroopa

Tabel 3. Üldrahvastikus läbiviidud sekkumistõhusate teiseste leidude uurimuste võrdlus

Uurimus	Valimi suurus	Teisesed leiud	Kandjad	
			n	%
Elfatih jt 2021 (24) ^a	6 045	49	106	1,8
Kelly jt 2021 (21) ^{a, b}	130 048	980	3 355	2,6
Gordon jt 2020 (22) ^a	21 519	398	549	2,6
Van Hout jt 2020 (23) ^a	49 960	548	992	2,0
Hart jt 2019 (19) ^c	6 240	67	74	1,2
Sapp jt 2018 (20) ^c	1 197	13	18	1,5

^a Uuringus kasutati 59 geenist koosnevat ACMG SF v2.0 nimekirja (9).

^b Uuringusse kaasati lisaks *HFE* geeni NM_000410.3:c.845G>A (p.Cys282Tyr) homosügootsed leiud.

^c Uuringus kasutati 56 geenist koosnevat ACMG SF v1.0 nimekirja (8).

Tabel 4. Rahvastikus kõige sagedamini leitud sekkumistõhusate teiseste leidudega geenid

Geen	Haigus(ed)	Kandjate sagedus ^a
<i>BRCA2</i>	Pärilik rinna- ja munasarjavähk	1 / 256–672
<i>LDLR</i>	Perekondlik hüperkolesteroleemia	1 / 304–1560
<i>BRCA1</i>	Pärilik rinna- ja munasarjavähk	1 / 403–847
<i>KCNQ1</i>	Pika QT sündroom (1. tüüp)	1 / 432–1560
<i>MYBPC3</i>	Hüpertroofiline kardiomüopaatia	1 / 477–2080
<i>RYR1</i>	Maliigne hüpertermia	1 / 605–1289 ^b
<i>SCN5A</i>	Pika QT sündroom (3. tüüp), Brugada sündroom	1 / 693–1209 ^c
<i>MSH6</i>	Lynchi sündroom	1 / 695–2080
<i>PMS2</i>	Lynchi sündroom	1 / 779–6240
<i>PKP2</i>	Arütmoogeenne parema vatsakese kardiomüopaatia	1 / 925–6240

^a Elfatih jt 2021. a (24), Kelly jt 2021. a (21), Gordoni jt 2020. a (22), Van Houti jt 2020. a (23) ja Harti jt 2019. a (19) andmetel, v.a kui märgitud teisiti.

^b Kelly jt 2021. a (21), Gordoni jt 2020. a (22) ja Harti jt 2019. a (19) andmetel.

^c Elfatih jt 2021. a (24), Kelly jt 2021. a (21), Gordoni jt 2020. a (22) ja Harti jt 2019. a (19) andmetel.

Inimesegeneetika Ühing (*European Society of Human Genetics*, ESHG) ja Kanada Meditsiinigeneetikute Kolleegium (*Canadian College of Medical Geneticists*, CCMG) vältida patsiendi primaarse haigusega mitteseonduvate geenide analüüsimist, et ennetada juhuleide (26, 27). Selline ettevaatlik lähene mine võiks ära hoida tarbetu füüsilise ja/või emotsionaalse kahju tekkimise patsientidele (ebavajalike või kahjulike testide, diagnooside ja sekkumismeetmete rakendamise näol).

Juhul kui otsida teiseseid leide, tuleks ESHG järgi keskenduda hästi teada olevatele ja vastavas populatsioonis kõrge penetrantsusega variantidele, mille põhjustatud haigusi saaks edukalt ennetada ja/või ravida (27). ESHG peab teiseste leidude raames

tehtavat teadustööd väärtuslikuks, viidates vajadusele edendada eelkõige penetrantsuse ja sekkumistõhususe infot. Kuigi CCMG ei toeta teiseste leidude otsimist, on neil siiski juhuleidudest informeerimiseks määratud kindlad kriteeriumid (26).

ACMG jaoks on teiseste leidude otsimine ja raporteerimine osa kliinilisest eksoomi/genoomi analüüsist, samas kui teiste ühingute jaoks on tegu pigem sõeluuringuga, mida tuleb eristada diagnostilisest testist. Kõik mainitud ühingud on aga nõus, et patsiendi isiku autonoomia on tähtis, mistõttu tuleb juhu- ja teiseste leidude raporteerimiseks küsida patsiendilt informeeritud nõusolek, jättes neile õiguse sellest soovi korral hiljem loobuda (11, 26, 27). Olulisele kohale on seatud ka tulemuste edastamise järgne geneetiline nõustamine.

Eestis puuduvad õigusaktid ja juhendid seoses juhu- ja teiseste leidudega, kuid praegu küsitakse kliinikumi kliinilise geneetika keskuses kliinilise geenipaneeli ja eksoomi sekveneerimise rakendamisel ka patsiendi nõusolekut ACMG SF v3.0 nimekirja kuuluvatest juhuleidudest teavitamise kohta (dr Sander Pajusalu, 14.01.2022, kirjalik suhtlus). Lisaks võidakse ekspertkomisjoni otsusel teavitada ka ACMG nimekirja mittekuluvatest juhuleidudest. Eesti geenivaramu poolne tagasisidestamine genoomsete leidude kohta käib projektipõhiselt, näiteks on varem patsiendi nõusolekul teavitatud päriliku rinna- ja munasarjavähiga seotud geenide muutustest (28). Teadusprojektides tuvastatud geneetiline leid tuleb aga üldjuhul kinnitada kliinilistes tervishoiuteenust osutavates laborites, pärast mida võib sellest teavitada patsienti.

Kokkuvõttes – kuna praegu puuduvad ühtsed juhendid ja riiklikud õigusaktid, on teiseste leidude raporteerimine probleematailine. Vaja on rahvusvahelisi või vähemalt riiklikke suuniseid seoses teiseste leidude sõeltestimisega ja nendest teavitamisega nii kliinilises praktikas kui teadustöös.

SEKKUMISTÕHUSATE TEISESTE GENEETILISTE LEIDUDE KLIINILINE KASU JA LAHENDAMATA KITSASKOHAD

Sekkumistõhusatest teisestest leidudest teavitamise kliiniline kasu
Sekkumistõhusate teiseste geneetiliste leidude sõeltestimisest ja teavitamisest

on kasu nii patsiendile kui ka laiemalt. Osal inimestest, kes läbivad geneetilise sõeluuringu käigus tuvastatud patogeense variandi tõttu soovitatava kliinilise järelkontrolli, on leitud subkliiniline või ebatüüpiline fenotüüp (29). Informatsioon teisestest leidudest võimaldab tõsiste geneetiliste haiguste primaarset ja sekundaarset preventiooni nii patsiendil kui ka tema lähisugulastel. Reaalse kasu saamiseks on aga oluline, et patsient ja tema riskirühma kuuluvad sugulased järgiks arstide soovitusi oma haigusrisi hindamisel, alustades vajaduse korral näiteks kasvaja sõeluuringu või haiguse raviga.

Lähisugulastega suhtlemine on kasulik ka korrektse perekondliku anamneesi koostamisel, mis võimaldab paremini hinnata haiguse penetrantsust. Kui kellelgi patsiendi perekonnast on varem konkreetse teisese leiuga seotud haigus kliiniliselt diagnoositud, saab selle kinnitada molekulaarse testiga, mis jääb tihti patsiendi tavauuringute raames tegemata. Hiljutises uuringus, milles teavitati 11 patsienti nende teisestest leidudest, selgus, et neljal patsiendil oli eelnevalt vastava haiguse kliiniline diagnoos ning viiel esines haigus perekondlikus anamneesis, samas polnud neile viiele tehtud vastava haiguse molekulaarset testi (25). Eestis korraldatud teadusprojektis, mille käigus uuriti teiseseid leide viljatutel meestel, tuvastati retrospektiivselt haiguslugude põhjal kliiniline diagnoos samuti mitmel patsiendil (30). Kuigi geneetilist testimist tehakse peamiselt isiklikule või perekondlikule anamneesile toetudes, võib see tähelepanuta jätta mitmed riskirühma kuuluvad inimesed. Seega on nende isikute teavitamine teisestest leidudest vajalik, et tagada asjakohane kliiniline hindamine, ravi ja pereliikmete nõustamine.

Teadmine teisestest geneetilistest leidudest võib olla patsiendile oluline ka tulevikus tehtavate meditsiiniliste protseduuride puhul. Nii näiteks on geen *RYR1* seotud maliigse hüpertermiaga ja neil patsientidel võib teatud anesteetikumide kasutamisel tekkida kehatemperatuuri kiire tõus, atsidoo, tahhükardia, lihasrigiidsus jms ning kohese ravita võivad tüsistused viia surmani (31). Maliigse hüpertermia eelsoodumust teades on võimalik selliseid eluohtlikke olukordi vältida, manustades patsiendile üldanesteesia korral dantroleeni või teist tüüpi anesteetikume (vt tabel 2).

Lahendamata probleemid seoses sekkumistõhusatest teisestest leidudest teavitamisega

Teisestest leidudest teavitamisel on oma kitsaskohad. Üheks probleemiks on patsiendi riski ülehindamine ning variantidest teavitamine ilma piisava taustinfoga. Näiteks on raske hinnata haiguse penetrantsust, kui puudub perekondlik anamnees või rahvastiku sõeluuringud on puudulikud. Selliste variantide raporteerimine võib viia tarbetute (sh invasiivsete) uuringuteni, kuigi tegelikult on patsiendi haigestumise risk väike. Tänu ülemaailmsete suuremahuliste eksoomi-genoomi uuringute hoogustumisele on lähiaastatel võimalik paljude haiguste puhul saada paremaid hinnanguid penetrantsuse kohta ja seeläbi suureneb rahvastiku tasemel sõeluuringute ennustava väärtuse täpsus.

Üheks suuremaks murekohaks, mida seoses teisestest leidudest teavitamisega tihti välja tuuakse, on riski tõttu tekkiv ärevus (27, 32, 33). Kuigi andmed teavitatud leidude ja psühholoogilise mõju seoste kohta on piiratud, on süstemaatilises kirjanduses ülevaates leitud, et teisestest leidudest teavitamine ei avalda patsientidele olulist psühholoogilist kahju ning enamik neist ei kahetse teisestest leidudest teada saamist (34).

Olenevalt riigi seadustest võib juhu- või teiseste leidude tuvastamine takistada patsientidel elu-, ravi- jm kindlustuste saamist (35, 36). Lisaks võivad patsiendid sattuda tööalase diskrimineerimise ohvriks. Eestis on inimgeeniuringute seadusega keelatud geenianalüüsi põhinev diskrimineerimine või eeliste andmine ning töö- ja kindlustusandjatel pole lubatud geneetiliste isikuandmete kogumine ning pärilikkusriski arvestamine töö-, palga- ja kindlustustingimuste kehtestamisel (37).

Patsientide seisukohad sekkumistõhusatest teisestest leidudest

Viimastel aastatel tehtud teadustöodes on välja selgitatud erineva taustaga inimeste soovid seoses geneetilistest leidudest teavitamisega. Rahvusvahelises uuringus, kuhu oli kaasatud pea 7000 isikut 75 riigist, leiti, et üle 95% osalejatest sooviksid saada infot sekkumistõhusate teiseste leidude kohta (38). Mighton jt leidsid, et peamiseks põhjuseks, miks inimesed tahavad teada teisestest

leidudest, on elukvaliteedi parandamine (39). Samas töös täheldati, et teadlikkus võimaldab olla vaimselt ette valmistunud ja toetab tuleviku planeerimist.

Kes peaks andma tagasisidet sekkumistõhusate teiseste leidude kohta?

Patsientide soovide kohaselt võiks teisestest leidudest teavitada arstikülastuse käigus neid geneetilisele testile suunanud arst, kes on ühtlasi pädev ka pärilike haiguste teemal (35). Suurbritannia tervishoiutöötajate arvamusel peaks leiud edastama patsiendile tuttav meditsiinitöötaja, tagades seejuures suunamise sobiva spetsialisti juurde (40). Prantsuse prognostilise ja personaalse meditsiini ühingu (*Société Française de Médecine Prédictive et Personalisée*) juhendite kohaselt peab patsiente teavitama meditsiinigeneetikas pädev arst (41). Teisestest geneetilistest leidudest teavitamise uuringutes on edastamise juures enamasti viibinud geneetilised nõustajad ja meditsiinigeneetikud, samas on patsiente leidudest informeerinud ka näiteks kardioloogid ja perearstid (34).

RAHALINE KULU SEoses SEKKUMISTÕHUSATEST TEISESTEST LEIDUDEST TEAVITAMISEGA

2021. aasta lõpuks oli hinnanguliselt maailmas üle 100 miljoni inimese teinud otse tarbijale suunatud DNA-teste (42). See näitab inimeste suurt huvi ja valmisolekut rahaliselt panustada, et oma genoomi ja seeläbi terviseriske paremini mõista. Austraalias korraldatud uuringus leiti, et inimesed on nõus maksma kuni 20% keskmisest kuupalgast, et teada saada lapse- ja täiskasvanueas avalduvate haigustega seotud teisestest leidudest (43).

Teiseste leidude teavitamise järel on vajalik patsiendi meditsiiniline jälgimine, et potentsiaalset haigust või komplikatsioone kas ennetada, edasi lükata või leevendada. 2021. aastal ilmunud süstemaatilises kirjanduse ülevaateartiklis jõudsid autorid järeldusele, et teisestest leidudest teavitamise järel on keskmine rahaline kulu (sh arvestatud tulemuse avalikustamiseks kuluvat aega, lähiaja järeleviisi ja -protseduure) väiksem, kui eeldati (34). Kanadas läbiviidud uuringus leiti, et primaarsete ja teiseste variantide teavitamise keskmiseks

maksumuseks teenusepakkujale on 560–750 Kanada dollarit variandi kohta (44). Soomes on südame rütmihäirega seotud teiseste leidude teavitamisega seotud patsiendipoolseks kuluks hinnatud tavalise ambulatoorse vastuvõtu hind (ligikaudu 27 eurot) (45). Tervishoiusüsteemid on aga riigiti väga erinevad, mistõttu ei ole alati võimalik ühes riigis korraldatud uuringu tulemusi üle kanda teistele.

KOKKUVÕTE

Sekkumistõhusad teisese geneetilised leiud pole küll seotud patsiendi primaarse haigusseisundiga, kuid võimaluse korral on nende tuvastamine ja neist teavitamine oluline, et aidata seeläbi inimestel potentsiaalselt ennetada või leevendada pärilikke haigusi või nendest tulenevaid tüsistusi. Kuigi eksoomi/genoomi sekveneerimise rakendamine nii kliinilises praktikas kui ka teadustöös aina suureneb ja erinevate uuringute andmetel soovib suur osa inimestest oma geneetilisi riske teada, puuduvad endiselt teiseste leidude sõeltestimise ja neist teavitamise rahvusvaheliselt aktsepteeritavad juhendid. Selgete juhendite väljatöötamine on äärmiselt oluline, et toetada teadlaste ja arstide tööd, patsientide geneetiliste andmete haldamist ning patsiente ja teadusuuringutes osalejaid nende geenandmete mõju mõistmisel.

TÄNUSÕNAD

Autorid tänavad Anu Valknat artikli käsikirja lugemise ja väärtusliku kriitilise tagasiside eest.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et artikliga seoses puudub neil huvide konflikt.

SUMMARY

Actionable secondary findings in genetics

Kristiina Lillepea¹, Maris Laan¹, Laura Kasak¹

In clinical practice, sequencing of the whole exome (1–2% of the genome) in patients with a suspected genetic disorder has rapidly expanded due to its high diagnostic yield (~30%). The exome dataset (>80,000 genetic variants) may also contain secondary findings – pathogenic variants not responsible for the patient's primary health concern. Secondary findings linked to medically

actionable monogenic diseases affect about 1–3% of the general population. The onset of symptoms in several such conditions is sudden, with high morbidity and mortality rates. Awareness of the subject's life-long risk for developing a genetic disorder enables application of available preventive or alleviating medical interventions (e.g. dietary restrictions, specific drugs, surgery, surveillance). This article provides an overview of medically actionable monogenic disorders and their pre-symptomatic intervention options, distribution of secondary findings identified in exome datasets, as well as current international views and guidelines regulating their return to the patients.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Foreman AKM, Berg JS. Selecting secondary findings to report: Creating a list that suits your study. In: Langanke M, Erdmann P, Brothers KB, editors. *Secondary Findings in Genomic Research*. Academic Press, 2020:43–58.
- Jorde L, Carey J, Bamshad M. *Medical Genetics*. 6th ed. Elsevier; 2019.
- Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPIC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace* 2013;15:1337–82.
- Leslie N, Bailey L. Pompe Disease. In: Adam M, Ardinger H, Pagon R, et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle; 2017.
- Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:284–93.
- Barton JC, Edwards CQ. HFE Hemochromatosis. In: Adam M, Ardinger H, Pagon R, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. 2018.
- Ravimiregister. Luxturna. Available from: <https://www.ravimiregister.ee/publichomepage.aspx?pv=PublicMedDetail&vid=23336c3e-ac6b-4cb6-bbfa-4e6477e2b160> [vaadatud 15.11.2021].
- Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15:565–74.
- 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* 2017;19:249–55.
- Miller DT, Lee K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23:1381–90.
- Miller DT, Lee K, Gordon AS, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23:1391–8.
- Beckmann B-M, Wilde AAM, Käb S. Clinical utility gene card for: Long-QT syndrome (types 1–13). *Eur J Hum Genet* 2013;21.
- Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2. 2021. *J Natl Compr Cancer Netw* 2021;19:77–102.
- Petersen BS, Fredrich B, Hoepfner MP, Elinghaus D, Franke A. Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genet* 2017;18:14.
- Posey JE, Harel T, Liu P, et al. Resolution of disease phenotypes resulting from multilocus genomic variation. *N Engl J Med* 2017;376:21–31.
- Wang Z, Liu X, Yang BZ, Gelernter J. The role and challenges of exome sequencing in studies of human diseases. *Front Genet* 2013;4:160.
- Pajusalu S, Öunap K. Geneetika kliinilises meditsiinis nüüd ja tulevikus. *Eesti Arst* 2019;98:270–6.
- Katz AE, Nussbaum RL, Solomon BD, Rehm HL, Williams MS, Biesecker LG. Management of secondary genomic findings. *Am J Hum Genet* 2020;107:3–14.

¹ Chair of Human Genetics, Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:
Laura Kasak
laura.kasak@ut.ee

Keywords:
medically actionable genetic disorders, exome sequencing, incidental findings, secondary findings, gene panels, pre-symptomatic genetic screening

19. Hart MR, Biesecker BB, Blout CL, et al. Secondary findings from clinical genomic sequencing: prevalence, patient perspectives, family history assessment, and health-care costs from a multisite study. *Genet Med* 2019;21:1100–10.
20. Sapp JC, Johnston JJ, Driscoll K, et al. Evaluation of recipients of positive and negative secondary findings evaluations in a hybrid CLIA-Research sequencing pilot. *Am J Hum Genet* 2018;103:358–66.
21. Kelly MA, Leader JB, Wain KE, et al. Leveraging population-based exome screening to impact clinical care: The evolution of variant assessment in the Geisinger MyCode research project. *Am J Med Genet* 2021;187C:83–94.
22. Gordon AS, Zouk H, Venner E, et al. Frequency of genomic secondary findings among 21,915 eMERGE network participants. *Genet Med* 2020;22:1470–7.
23. Van Hout CV, Tachmazidou I, Backman JD, et al. Exome sequencing and characterization of 49,960 individuals in the UK Biobank. *Nature* 2020;586:749–56.
24. Elfatih A, Mifsud B, Syed N, et al. Actionable genomic variants in 6045 participants from the Qatar Genome Program [published online ahead of print, 2021 Aug 24]. *Hum Mutat* 2021.
25. Johnston JJ, Brennan M-L, Radenbaugh B, et al. The ACMG SF v3.0 gene list increases returnable variant detection by 22% when compared with v2.0 in the ClinSeq cohort [published online ahead of print, 2021 Nov 18]. *Genet Med* 2021;S1098-3600:05390–9.
26. Boycott K, Hartley T, Adam S, et al. The clinical application of genome-wide sequencing for monogenic diseases in Canada: Position statement of the Canadian College of medical geneticists. *J Med Genet* 2015;52:431–7.
27. de Wert G, Dondorp W, Clarke A, et al. Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2021;29:365–77.
28. Leitsalu L, Palover M, Sikka TT, et al. Genotype-first approach to the detection of hereditary breast and ovarian cancer risk, and effects of risk disclosure to biobank participants. *Eur J Hum Genet* 2021;29:471–81.
29. Haverfield EV, Esplin ED, Aguilar SJ, et al. Physician-directed genetic screening to evaluate personal risk for medically actionable disorders: a large multi-center cohort study. *BMC Med* 2021;19:199.
30. Kasak L, Lillepea K, Nagirnaja L, et al. Actionable secondary findings following exome sequencing of 836 non-obstructive azoospermia cases and their value in patient management. *Hum Reprod* 2022;37:1652–63.
31. Rosenberg H, Sambuughin N, Riaz S, Dirksen R. Malignant Hyperthermia Susceptibility. In: Adam M, Ardinger H, Pagon R, et al, eds. *Seattle: GeneReviews®*; 2020.
32. Sebastian A, Carroll JC, Vanstone M, et al. Widening the lens of actionability: A qualitative study of primary care providers' views and experiences of managing secondary genomic findings. *Eur J Hum Genet* [published online ahead of print, 2021 Mar 29]. 2021.
33. Delanne J, Nambot S, Chassagne A, et al. Secondary findings from whole-exome/genome sequencing evaluating stakeholder perspectives. A review of the literature. *Eur J Med Genet* 2019;62:103529.
34. Sapp JC, Facio FM, Cooper D, et al. A systematic literature review of disclosure practices and reported outcomes for medically actionable genomic secondary findings. *Genet Med* 2021;23:2260–9.
35. Cléophat JE, Dorval M, El Haffaf Z, et al. Whether, when, how, and how much? General public's and cancer patients' views about the disclosure of genomic secondary findings. *BMC Med Genomics* 2021;14:167.
36. Hegde M, Bale S, Bayrak-Toydemir P, et al. Reporting incidental findings in genomic scale clinical sequencing - A clinical laboratory perspective. *J Mol Diagnostics* 2015;17:107–17.
37. Inimgeeniuringute seadus (13.12.2000). RT I 2000, 104, 685; viimati muudetud 15.03.2019. <https://www.riigiteataja.ee/akt/72581?leiaKehtiv>.
38. Middleton A, Morley KI, Bragin E, et al. Attitudes of nearly 7000 health professionals, genomic researchers and publics toward the return of incidental results from sequencing research. *Eur J Hum Genet* 2016;24:21–9.
39. Mighton C, Carlsson L, Clausen M, et al. Quality of life drives patients' preferences for secondary findings from genomic sequencing. *Eur J Hum Genet* 2020;28:1178–86.
40. Ormondroyd E, Mackley MP, Blair E, et al. "Not pathogenic until proven otherwise": perspectives of UK clinical genomics professionals toward secondary findings in context of a Genomic Medicine Multidisciplinary Team and the 100,000 Genomes Project. *Genet Med* 2018;20:320–8.
41. Pujol P, Vande Perre P, Faivre L, et al. Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations. *Eur J Hum Genet* 2018;26:1732–42.
42. Feero WG, Wicklund CA. Consumer Genomic Testing in 2020. *JAMA* 2020;323:1445–6.
43. Goranitis I, Best S, Christodoulou J, Stark Z, Boughtwood T. The personal utility and uptake of genomic sequencing in pediatric and adult conditions: eliciting societal preferences with three discrete choice experiments. *Genet Med* 2020;22:1311–9.
44. Papaz T, Liston E, Zahavich L, et al. Return of genetic and genomic research findings: Experience of a pediatric biorepository. *BMC Med Genomics* 2019;107:3–14.
45. Haukkala A, Kujala E, Alha P, et al. The return of unexpected research results in a biobank study and referral to health care for heritable long QT syndrome. *Public Health Genomics* 2013;16:241–50.
46. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): Recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62:812–23.
47. Rapkin L, Pashankar FD. Management of thyroid carcinoma in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:S39–46.
48. Binderup MLM, Bisgaard ML, Harbud V, et al. Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark. 3rd ed. *Dan Med J* 2013;60:B4763.
49. Tischkowitz M, Colas C, Pouwels S, et al. Cancer Surveillance Guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Eur J Hum Genet* 2020;28:1387–93.
50. van de Laar IMBH, Arbustini E, Loeys B, et al. European reference network for rare vascular diseases (VASCERN) consensus statement for the screening and management of patients with pathogenic ACTA2 variants. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:264.

Erratum

Eesti Arsti 2022. aasta novembrinumbris ilmunud lühiuudisesse „Rasvumise medikamentoosse ravi soovitused“ (Eesti Arst 2022;101(11):598) on sattunud oluline eksitav viga. Nii semaglutiiidi kui ka liraglutiiidi

ei manustata mitte lihasesisesi, vaid seda tuleb teha subkutaanselt. Palume eksituse pärast vabandust.

Toimetus