

Sander Pajusalu: meditsiinigeneetikas käivad teadus- ja kliiniline töö käsikäes

Meditsiinigeneetikas käivad teadustöö ja kliiniline töö käsikäes – piirid on õhkõrnad, mistõttu on üsna võimatu eristada, kust algab üks ja lõpeb teine, rääkis Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna arendusprodekaan, kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku juht dr Sander Pajusalu Med24 toimetajale Madis Filippovile.

Tänavust Tartu Ülikooli Kliinikumi Neinar Seli nimelist teadustöö preemiat vastu võttes ütlesite, et meditsiinigeneetika on arstlik eriala, kus teadus ja kliiniline töö käivad käsikäes. Mida see teie jaoks tähendab?

See, et teadustöö ja kliiniline töö käivad käsikäes, tähendabki eelkõige seda, et on üsna võimatu eristada, kust algab üks ja lõpeb teine. Tänapäeva kiirelt arenevate meditsiinialade nagu ka geneetika puhul kehtib sageli põhimõte, et uuringus osalemine tagab patsiendile parima ravikäsitluse. Samuti võib ravitööst tulla järgmine teaduslik avastus. Nii võib esialgu kliinilises töös diagnoosita jäänud patsient saada oma geneetilise diagnoosi, kui tema kliinilise töö andmestikku vaadatakse üle laiemalt, n-ö teaduslikus vaates. Seega on piirid sageli õhkõrnad ja mina defineerin oma tööd siiski ühena. Olengi arstiteadlane ja arst-õppejõud. Üks roll ei ole tähtsam kui teine. Õpetamine on tähtis osa tööst ja iial ei tea, millal just õppetööst võib alguse saada järgmine kliiniline või teaduslik edulugu.

Millised on peamised valdkonnad või teemad, millega praegu tegelete?

Minu teadusprojekt, mida rahastab Eesti Teadusagentuur, keskendub haiguste oligogeensele pärilikkusele. Selleks, et seda natuke lahti seletada, selgitan pisut geneediagnostika praegust seisut.

Kliinilises geneediagnostikas keskendutakse nn ühe geeni haigustele ehk monogeensele pärilikkusele. Need on need klassikalised geneetilised haigused, mida põhjustavad muutused ühes geenis, s.t juba ühel või retsessiivsete haiguste puhul kahel



Sander Pajusalu

Foto: Andres Tennus

mutatsioonil sama geeni mõlemas koopias on nii suur toime, et see põhjustab haiguse. Monogeensete haiguste geenidiagnostika sai suure hoo sisse, kui said võimalikuks kõikide geenide paralleelsed uuringud, näiteks kogu eksoomi sekveneerimine. Küsimus on selles, et kuigi otsitakse ühe geeni haigust, on enne uuringut sageli väga keeruline öelda, millises geenis see muutus võiks olla.

Näiteks on arengu mahajäämusega seostatud muutusi rohkem kui tuhandes geenis. Järjestikku neid kõiki genee uurida ei jõuaks. Siiski, kuigi meil on võimekus uurida kõiki genee ja isegi kogu genoomi, ei suuda me kliinilises töös leida diagnoose enam kui pooltele patsientidest, kellel kahtlustatakse geneetilist haigust. Üks hüpotees, kus võib

peituda osa nendest vastustest, võiks olla mitmete keskmise mõjuga geenivariantide koostoime omavahel bioloogiliselt seotud geenides. Seda nähtust kutsutaksegi oligogeensuseks ja üheskoos oma doktorandi Villem Pata ja paari nutika tudengiga oleme üritanud seda probleemi TÜ Kliinikumi andmestikul uurida.

Mis on praegu meditsiinigeneetika olulisemad teemad laiemalt, mujal maailmas? Millest loodetakse edulugusid ja läbimurdeid?

Klassikaliste geneetiliste haiguste osas, milleks on sageli raskeid haigusi põhjustavad ühe geeni haigused, on fookus nihkunud diagnostikalt ravile. 2010ndad olid selgelt diagnostika edulugu – uute ülegenoomsete uuringute rakendamine kliinilisse töösse tõi kaasa diagnostika imekiire arengu. Nüüd aga ollakse sageli taas üha rohkem baasbioloogiliste protsesside juures.

Võin seda illustreerida ühe oma esimese publikatsiooni näitel. Nimelt 2015. aastal avastasin koos oma juhendajatega ühes Eesti perekonnas vaimse arengu mahajäämuse põhjusena muutused vähetuntud geen *KPTN*. Sel hetkel oli see maailmas teine perekond, kellel seda haigust kirjeldati. Nüüdseks on neid patsiente kirjeldatud kümneid ja kümneid ning juba aastaid ei ületa üksikud lisanduvad patsiendid publitsereerimiskünnist. 2017. aastal kirjeldati ajakirjas *Nature*, et see geen *KPTN* kuulub valgukompleksi, mida hakati nimetama KICSTOR ja mis on negatiivne mTOR-i raja regulaator. Seega muutus *KPTN*-seoseline haigus ühest eraldiseisvast geneetilisest sündroomist uueks mTOR-i raja häireks, mille kuulsaimaks esindajaks on näiteks tuberoosne skleroos. See aga võimaldab kohe hüpoteese seada, et *KPTN*-seoselise haigestumise korral võiks näiteks ravimiresistentsete epilepsiahoogude raviks proovida mTOR-i raja inhibiitoreid nagu rapamütsiin või tema analoogid. 2023. aastal ilmus esimene hiirkatse, kus tõesti näidati juba rapamütsiini terapeutilist mõju. Inimeste ravini on veel minna, aga niimoodi samm sammult selginevad paljud üliharuldased haigused.

Paralleelselt loodetakse palju geeniteraapiatelt ja erinevatelt geneetiliste haiguste täppisravimitelt. Näiteks on hiljuti Tervisekassa rahastuse saanud tsüstilise fibroosi ja spinaalse lihaskatroofia ravimid. Meie Tartu Ülikooli Kliinikumis tihedas koostöös Tartu

Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi, TÜK Lastefondi ja kõigi Eestis vastsündinutega kokku puutuvate raviasutustega töötame selle nimel, et need ravitavad haigused nüüd varakult vastsündinute skriiningu abil tuvastada, et ravi oleks võimalikult tulemuslik ja elukvaliteet maksimaalne.

2020ndatel on järjest rohkem räägitud sellest, kuidas saaks DNAST pärinevat infot kasutada ära võimalikult paljude inimeste heaks, kas siis haiguste ennetuses või ka farmakogeneetiliste interaktsioonide tuvastamisel paremini medikamentooset ravi juhtides. Nii on praegu fookus suurte kohortide peal tehtavatel uuringutel, et näha, kas geeninfo laialdane kasutamine annab lisaväärtust ja aitab meie rahva tervist parandada.

Sügisel toimuva geenifoorumi üks teemasid on personaalmeditsiini rakendamine kliinilises praktikas. Mida ikkagi mõistetakse personaalmeditsiini all?

Tõesti, pea alati, kui hakatakse personaalmeditsiinist rääkima, kulub pikki tunde vaidlusele, misasi see ikkagi on. Eks ametlikke definitsioonegi on mitmeid, aga mina toaksin mõiste selgitamiseks välja personaliseerimise kui aktiivse tegevuse. Näiteks planeeritakse Eestis hetkel personaliseeritud rinnavähi-sõeluuringu programmi alustamist. Mittepersonaliseeritud lähenemine, mis kehtib Eestis praegu, alustab rinnavähi skriiningut kõigil naistel 50aastaselt. Tegelikult küll erandina hakatakse tihedamalt jälgima neid isikuid, kellel on tuvastatud väga kõrge risk näiteks *BRCA1* või *BRCA2* geenides oleva mutatsiooni tõttu, aga üle 99% isikutest saab sõeluuringu kutse siiski ühtviisi 50. eluaastal. Samas on teada, et ca 10%-l naistest on 40aastaselt hinnatav polügeenne geneetiline risk sama, mis keskmisel 50aastasel. Kas neid ei peaks siis hakkama varem jälgima, et tegelikult tagada tervishoius võrdne käsitus? Sinna me praegu Tervisekassa juhtimisel püüdleme.

Teine personaliseerimise näide on täppis-onkoloogia. Ka siin on Eestis väga suured edusammud, kus üha enam kasutatakse tuumorikoe geneetilisi analüüse ravi- ja täppisravimite tuvastamiseks ja seda nii vereloomekasvajate kui ka soliidtuumorite korral. Probleemiks on pigem täppisravimite kättesaadavus. Ühelt poolt on hinnad väga kallid ning ravimid ei jõua kiiresti Tervi-

sekassa rahastusse. See on ka loomulik, sest paljud neist on eksperimentaalsed. Teine pool on selles, et ravimifirmad ei ole väga motiveeritud siin kliinilisi uuringuid tegema, sest patsiente on vähe. Sellepärast oleme üritanud palju rõhku panna Euroopa koostöövõrgustikele.

Täppisnõukoloogias on uus suund ravimite näidustuste laiendamise, sest kui erinevate paikmete korral on kasvaja tekkinud samade mutatsioonide tõttu, siis ilmselt võiksid ka samad ravimid toimida, kuid tänaseni on ravinäidustused põhinenud tihti kasvaja paikmel.

Kindlasti ei ole personaalmeditsiin võrdsustatav geneetilise meditsiiniga. Tegelikult ükskõik millistel andmetel tehtavad raviotsused, mis aitavad igale patsiendile leida parimat just temale sobivat ravi tema jaoks õigel ajahetkel, ongi personaalmeditsiin. Andmed on siin keskse tähtsusega. Vahel nimetatakse personaalmeditsiini ka andmetepõhiseks meditsiiniks või andmetega rikastatud meditsiiniks.

Geenifoorumil on sel aastal väga hea programm ja kliinilistest rakendustest rääkivaid ettekandeid on mitmeid. Ettekanded keskenduvad intensiivravis tehtavatele kiiretele genoomiuuringutele, aga ka väga suurte uuritavate arvuga polügeensete riskiskooride kasutamise kliinilistele uuringutele. Eraldi ettekanne on personaalmeditsiinist onkoloogias, hõlmates muu hulgas teemasid, kuidas kaasata edukatesse uuringutesse kõik sidusgrupid, alustades patsientidest, aga ka era- ning avaliku sektori esindajatest kuni poliitikakujundajateni.

Mis ulatuses või millistes meditsiinaldkondades saab Eestis personaalmeditsiini rakendamiseks praegu rääkida?

Eespool kõneldud geenihaiguste diagnostika nii pärilike haiguste kui ka kasvajatate korral on Eestis väga hästi kliinilisse töösse rakendatud ja see on väga suur personaalmeditsiini edulugu. Paljude haiguste korral on geenitestid muutunud täiesti igapäevaseks. Olen viimasel ajal esinenud erialakonverentsidel näiteks kardioloogidele ja neuroloogidele, mõlema eriala puhul on paljudes uuemates ravijuhistes geenitestide universaalne näidustus sisse kirjutatud.

Hea meel on, et personaalmeditsiini areng Eestis on saanud hoogu juurde. 2023. aasta kevadel lõime Eesti Personaal-

meditsiini Seltsi kui eksperte ühendava kogu. Samuti algas eelmisel aastal Euroopa Komisjoni ja Eesti riigi ühisrahastatud 30 miljoni euro suurune TeamPerMed-i projekt, kus luuakse Tartu Ülikooli ja Tartu Ülikooli Kliinikumi uus personaalmeditsiini arenduskeskus, kuhu on kaasatud veel mitmeid partnereid Eestist ja mujalt.

Kus näete Eestis personaalmeditsiini veel suurt potentsiaali ja mis on seni olnud takistuseks?

Kindlasti potentsiaali veel on. Näiteks on hinnatud kaugelearenenud vähkide geenidiagnostika vajaduseks 1000–1500 laiapõhjalist geenipaneeli uuringut aastas terve Eesti kohta. Nüüd oleme jõudmas pooleni sellest teoreetilisest vajadusest. See on juba väga hea saavutus, sest paljud teised Euroopa riigid on kaugel maaas, aga siiski on veel kõvasti minna. Samuti on näha, et sama eriala puhul on mõnedes osakondades geneetika rohkem kasutusel igapäevases patsiendikäsitluses kui teistes osakondades. Eesti-suguses riigis ei tohiks erinevused nii suured olla. Aga üks kohalike ravijuhendite loomine ja omaksvõtmine on loomulikult aeganõudev protsess.

Takistuseks on olnud ehk geneetikainfo kasutamisest tulenevate kasude mõistmine. Siiani kohtab suhtumist, et „noh, mis sellest geenidiagnostikast ikka teha, ega me ju geenimutatsiooni terveks ravida ei saa“. Jah, alati veel ei saa terveks ravida, aga väga harva on selliseid juhtumeid, kus geenileiust mitte midagi ei olene. Väga oluline on perekonna nõustamine ning pärilike haiguste puhul kaskaadskriiningud, kus tuvastatakse ka teisi pereliikmeid, tihti veel sel ajal, kui saab kasutada ennetusmeetmeid, et haigus ei kujunekski välja. Kui aga vaadata, kui palju Eestis geeniteste tehakse, siis ega suuri takistusi tavapärasel geenidiagnostikas pole ilmselt kuskil.

Kui nüüd rääkida laiadest kogu rahvastikule mõeldud geenitestidest ja nende rakendamiseks, siis siin on keerukust rohkem. Kui tahta teha teste väga suurele hulgale inimestest ning lähtuda põhimõttest, et geenianalüüsi võiks tekitada üks kord, aga siis neid ära kasutada erinevate haiguste diagnostikas ja ennetuses, siis see loob suuri väljakutseid. Oluline on selgeks rääkida, kuidas tagada optimaalne geenianalüüsi säilitamine nii, et need oleksid ligipääsetavad ja taaskasutatavad, kuid samas

turvaliselt hoiustatud. Samuti on oluline geneetilise nõustamise nõue – vajame Eestis geeninõustajate eriala loomist.

Keeruliseks on muutunud ka meditsiini-seadmete regulatsioon, kus uuele Euroopa regulatsioonile vastavalt sertifitseeritud meditsiiniseadmeid on nii vähe, et neid on raske kasutusele võtta. Kindlasti oleks Eestiski olulist potentsiaali laiendada meie tervisetehnoloogiate sektorit ja asutada uusi tarkvaralisi meditsiiniseadmeid tootvaid ettevõtteid. See on soe soovitus ja üleskutse ettevõtlikele eestimaalastele.

Kus me asetseme personaalmeditsiini arendamisega võrreldes muu maailmaga?

Geenitestide kättesaadavus on Eestis väga hea. Paljud täppisravimid aga ei ole Eestis kättesaadavad. Seega võib samale küsimusele vastata väga erineval viisil. Siiski on Eestis hästi see, et inimesed üldiselt usaldavad uusi ja innovaatilisi lahendusi, ning see on kogu personaalmeditsiini arengu võti.

Olete aasta algusest olnud TÜ meditsiiniteaduste valdkonna arendusprodekaan. Toona ütlesite, et teie prioriteediks on tegeleda akadeemilise järelkasvu probleemiga. Palun selgitage seda probleemi.

Nii akadeemilise kui ka kliinilise töö järelkasvuga on kindlasti tõsine probleem. See ei ole probleem, mille tekkimises oleks mõtet süüdlast otsida, vaid see on probleem, millega tuleb tegeleda, olgu siis esimeseks sammuks selle teadvustamine.

Eesti süsteemi järgi on möödapääsmatult vajalik teadustöö tegemiseks ja akadeemiliseks karjääriks omada doktorikraadi PhD tähenduses. Meil on liiga vähe doktoriväitekirja kaitsnud arste ning veelgi väiksem arv jätkab aktiivset teadustööd pärast doktorantuuri lõppu. Miks see nii on? Eks siin on selgemaid ja vähem selgemaid põhjuseid, aga üheks probleemiks on meie arstide väga suur kliinilise töö koormus. Kui tihti töötatakse osakondades, kus peaks olema oluliselt rohkem personali, siis selliste asjade peale mõtlemiseks nagu teadus ja arendus ei jää lihtsalt aega.

Teine probleem on arst-teadlase töömuudeli mõtestamine. Seni, kuni klinitsiste nähakse väärtuslikuna ainult 100% koormusega kliinilist tööd tegemas, mahub teadus sinna juurde parimal juhul hobina.

Peaksime jõudma selleni, et teadus- ja arendustegevus on arsti töö täiesti normaalne osa, eriti kõrgema etapi haiglates. See ei tähenda, et kõik peaksid seda võrdses mahus tegema, aga meie töökoormus peaks olema paindlikum ja dünaamilisem. Näiteks võiks uue teadusprojekti rahastuse saanuna olla võimalik projekti täitjatel kliinilist koormust vähendada. See ei ole ju praegugi võimatu, aga praktikas tekib paratamatult küsimus, kes siis kliinilise töö ära teeb. Kui teadus põhineb üksikutel projektidel, siis on tööjõudu tõesti raske juhtida, aga suund sinna tuleb võtta.

USAs on klassikaline arst-teadlase töömudel 20% kliinilist tööd ja 80% teadustööd. Need protsendid võivad olla ka teistsugused, kui nii parajasti kokku lepitakse, aga selge on see, et midagi kokku lepitakse. Peaksime samuti sinna jõudma. Siis olekski arst-teadlaseks arenemise motivatsiooniks pigem lihtsalt enda jaoks põnevam töö, sest teadus peab olema ja ongi põnev. Kui teadlase jaoks tema enda teadus põnev ei tundu, siis on midagi väga valesti.

Mida saab meditsiiniteaduste valdkond ära teha, et Eestis oleks rohkem teaduse tegijaid?

Kindlasti saab meditsiiniteaduste valdkond luua pinnast, et kõrgel tasemel teaduse tegemine oleks kättesaadavam. Oleme praegu väga tugevalt suunatud doktorantuuri arendamisele. Näiteks toimus just meditsiiniteaduste valdkonna doktorantide ühine kirjutamislaager. Üritame selliste praktiliste ühistegevuste kaudu hoida doktorandid ühtsena ja tekitada jõudu juurde. Oluline muutus on see, et doktoriõppe reformi käigus muutusid doktorandid üliõpilastest nooremteaduriteks ning nad on töölepingulised töötajad, mis annab neile sotsiaalseid garantiisid ja parema sissetuleku. Muidugi jääb väljakutse selle ühildamiseks kliinilise tööga alles.

Meditsiiniteaduste valdkond teeb head koostööd kõigi Eesti raviasutustega ja oleme nendega doktorantuuri teemasid arutanud. Meditsiiniteaduste valdkonnal on Eestis unikaalne roll olla ühendav lüli. Seejuures on Eesti haiglad praegu kuidagi väga innustunud teadusprojektidest ja oma inimeste koolitamisest, et doktorikraadiga inimesi oleks rohkem. Kuigi see on praegu rohkem ideede tasandil, näen siin positiivset muutust.