

Polügeensed riskiskoorid kui personaalse ennetuse järgmine samm Eestis

Reedik Mägi – Personaalmeditsiini Tippkeskus, Tartu Ülikool

Eesti tervishoid seisab sarnaselt teiste Euroopa riikidega silmitsi krooniliste haiguste suure koormusega ning kasvavate kuludega. Selleks, et säilitada tervishoiu jätkusuutlikkus, peame osa tähelepanust ja ressursist nihutama haiguste ravilt nende ennetusele ja võimalikult varajasele avastamisele. Ennetus ei ole alati automaatselt odavam kui ravi, kuid paljude rahvatervise sekkumiste majandusanalüüsid näitavad, et ennetus võib olla kulutõhus ning eeskätt on ennetusse investeerimise põhiväärtus tervisekasu ja välditud haiguskoormus (Masters jt 2017).

Sellest tulenebki personaalmeditsiini praktiline eesmärk: suunata intensiivsem ennetus ja tihedam jälgimine täpsemalt defineeritud riskirühmadesse ning samal ajal vältida madala riskiga inimestel ebavajalikke uuringuid, ülediagnoosimist ja tervishoiusüsteemi koormamist. Rinnavähi sõeluuringu näide on siinkohal eriti kõnekas – mammograafiline sõeluuring vähendab rinnavähisuremust, ent üksnes vanusel põhinev programm ei arvesta individuaalset riski ning seetõttu jääb osa nooremaid kõrgema riskiga naisi hõlmamata, samas kui osa madala riskiga naisi saavad uuringuid, millest netokasu võib olla väike.

Eestil on unikaalne lähtepositsioon, mida ei ole paljudel suurematelgi riikidel: rahvastikupõhine geenivaramu ning tugev genoomika ja bioinformaatika kompetents. Tartu Ülikooli hallatav Eesti geenivaramu on kasvanud üle 210 000 osalejani ning hõlmab ligikaudu viiendikku Eesti täiskasvanud rahvastikust (Milani jt 2025). See tähendab, et meil on olemas 1) bioloogiline alusandmestik, 2) teadus- ja arendussuutlikkus riskimudelite loomiseks ja valideerimiseks ning 3) digiriigi eeldused otsustustoe, riskikommunikatsiooni ja teenuse mudelite rakendamiseks. Personaalmeditsiini arengukavade ja juhtprojektide eeluuringute

tasandil on Eestis teemat käsitletud juba vähemalt kümnendi vältel ning riiklikud lähteanalüüsid on rõhutanud just individuaalsete andmete (sh genoomiandmete) kasutamist ennetuse ja otsustustoe sihipärasemaks muutmisel.

Komplekshaiguste riski panustavad tuhanded (ja sageli kümned tuhanded) väikese mõjuga geenivariandid koosmõjus keskkonna ja käitumuslike teguritega. Niinimetatud omnigeenne mudel pakub välja, et haigusrelevantsetes koos aktiivsed geenid võivad läbi regulatoorsete võrgustike mõjutada „tuumprotsesse“, mistõttu suur osa haiguse pärilikust komponendist jaotub laiali üle genoomi (Boyle jt 2017). Tänu sellele on polügeenne riskiskoor (*polygenic risk score*, PRS) kokkuvõtlik mõõdik, mis summeerib suure hulga levinud geneetiliste variantide koondmõju üheks arvuks, mida saab siduda haiguse absoluut- ja suhtelise riskiga. Geneetilise informatsiooni kasutamine tervishoius võiks olla kulutõhus, sest genotüpiseerimine (või sekveneerimine) on enamasti ühekordne ja sama genoomiandmestiku pealt saab tulevikus arvutada mitmete haiguste riskiskoorid, kui tõendus ja mudelid paranevad. Teiseks on arvutuste tegemine ise võrreldes paljude muude meditsiiniliste mõõtmistega odav ja hõlpsalt rakendatav, eriti kui see tegevus integreeritakse digitaalsesse otsustustoesse (Torkamani jt 2018).

Siinkohal on oluline rõhutada, et PRS ei asenda kliinilisi otsustusprotsesse ega traditsiooniliste riskitegurite kasutamist. Selle väärtus tekib siis, kui PRS liita vanuse, soo, perekondliku anamneesi, elustiili ja (vajaduse korral) monogeensete patogeensete variantide (MPV) infoga ühte riskiprognosti ja ennetusplaani. PRSide peamise kliinilise kasuna näen nende kasutamist riskipõhistes skriininguprogrammides. PRSe arvesse võttes saab täpsemini hinnata



Reedik Mägi

individuaalseid riske ning seeläbi valida igale isikule sõeluuringu optimaalse algusea, intervalli ja meetodi. Rinnavähi puhul on probleem selge – mammograafilise sõeluuring vähendab rinnavähisuremust 20–30%, kuid tüüpilised Euroopa programmid keskenduvad enamasti vanusele 50–69 ning ei arvesta riskierinevustega. Samal ajal diagnoositakse oluline osa rinnavähkidest naistel enne 50. eluaastat, s.t väljaspool standardset sõeluuringut (Esserman jt 2025, Padrik jt 2026).

Oluline on ka riskistatistitseerimise teine pool – väga madala riskiga rühmades võib varajase ja tiheda skriiningu kasu-kahju suhe olla ebasoodsam (valepositiivsed leiud, ebavajalikud protseduurid, kiirguskoormus, ärevus). Mudelanalüüsid on näidanud, et PRSe hõlmavad riskipõhised strateegiad võivad parandada nii kulutõhusust kui ka kasu-kahju tasakaalu, sh võimaldades madala riskiga naistel alustada sõeluuringut hiljem või teha seda harvemini. Täpne sõeluuringu-programm peab siiski tuginema konkreetse riigi epidemioloogiale ja tervishoiusüsteemi võimekusele, mitte pelgalt ühele PRSile.

Geneetilise riski teadmine võib olla kasulik ka siis, kui esmase ennetuse võimalused on piiratud ja haigust pole võimalik ära hoida. Näiteks on vastsündinutel I tüüpi diabeedi riski määramiseks kasutatud geneetilisi riskiskooore (Sharp jt 2019). Kõrgema riskiga laste perede varasem teavitamine ning autoantikehade mõõtmisel põhinevatesse jälgimisprogrammidesse suunamine võib aidata haigust varem märgata ja vähendada raske metaboolse dekompensatsiooni (sh ketoatsidoosi) riski (Winkler jt 2012).

PRSide kasutamisel tuleb võtta arvesse ka mitmeid probleeme ja keerukusi:

- 1) PRS kirjeldab statistilist riski, mitte bioloogilist mehhanismi. Omnigeenset mudelit arvestades ei ole see üllatav: riskisignaal jaotub paljude variantide vahel ning bioloogiline seos jääb sageli ebaselgeks;
- 2) PRSi põhine riskiennustus võib inimesele anda n-ö vale turvatunde, kui ei võeta arvesse harvu kliiniliselt olulisi geenivariante. Rinnavähi puhul on monogeensete patogeensete variantide (nt BRCA1/2 jt) mõju üksikisiku riskile sageli suurem kui PRSil. Kui hinnata ainult PRSi, võib inimesel olla madal polügeenne risk, kuid ta kannab samal

ajal kõrge penetrantsusega patogeenset varianti (sh võimalik ka, et tegemist on *de novo* variandiga, mida ei esine ka perekondlikus anamneesis). Seetõttu rõhutavad nii BRIGHT teenusemudel kui ka kliiniline juhend, et ideaalis tuleks hinnata polügeenset ja monogeenset komponenti koos;

- 3) PRSid on sageli kõige täpsemad populatsioonides, mille andmetel need on loodud ja valideeritud. Kui kasutada näiteks Euroopa-keskset PRSi teist päritolu inimesel, võib risk olla süsteemselt valesti hinnatud. See seab PRSide kasutamisele nii teaduslikke kui ka õiglus- ja ebavõrdsusest tulenevaid piiranguid (Martin jt 2019, Kachuri jt 2024);
- 4) kui inimene saab teada, et tema risk on keskmisest kõrgem, tekib tal küsimus, mida see tema jaoks päriselt tähendab. PRS annab tõenäosusliku hinnangu, mis vajab konteksti (absoluutrisk, vanus, riskiprotsentil, mida teha teisiti). Selle kommunikatsiooni kvaliteet määrab, kas tulemus motiveerib mõistlikult või tekitab tarbetut ärevust. BRIGHT-uuringu kogemus viitab, et paljudel juhtudel piisab hästi koostatud kirjalikust infost ja soovitustest ning lisakonsultatsiooni vajab vähemus, kuid süsteem peab olema valmis toetama neid, kes nõustamist soovivad (Tamm jt 2026);
- 5) tänu aina lisanduvatele biopankadele, meetoditele ja uutele ülegenoomsetele seoseuuringutele tekivad aina põhjalikumad alusandmestikud PRSide arvutamiseks. Kuigi inimese geenivariandid ei muutu, võib uue mudeli alusel arvutatud riskihinnang olla erinev eelmise mudeli alusel leitud (Abramowitz jt 2025). See tähendab, et muutuda võib ka riskipõhine sekkumisstrateegia ning see võib omakorda tõsta ärevustaset ja tekitada segadust. Seega on oluline kommunikeerida ka, et riskihinnangud põhinevad hetke parimal teadmisel ning võivad uute andmetike ja mudelite lisandumisel muutuda;
- 6) Euroopa Liidus käsitletakse haigusrisiki hindavaid geeniteste *in vitro* diagnostika meditsiiniseadmetena, millele rakendub vastavate seadmete määrus IVDR (EL) 2017/746;
- 7) geneetilise info kasutamine kindlustuses on riigiti erinev ning võib mõjutada inimeste valmisolekut teste teha. Näiteks

ei tohi Rootsis kindlustusandja nõuda geneetilist infot, kuid riskihinnatud isikukindlustuse puhul on seaduses erand: teatud juhtudel võib kindlustusandja geneetilist infot lepingu sõlmimisel või selle uuendamisel kasutada.

Loetletud PRSidega seotud probleemid ja piirangud ei peaks siiski olema põhjus neid mitte kasutada. Rahvusvahelised konsortsiumid tegelevad standardite loomisega, milles pannakse rõhku riskiskooride valideerimisele erinevates populatsioonides, ning kliinilise kasutuse leidmise ja tulemuste sobiva kommunikeerimisega (Abu-El-Haija jt 2023). Eesti kontekstis tähendab see vähemalt nelja paralleelset sammu:

- 1) skriiningu riskistatistitseerimine peab põhinema kohalikul epidemioloogial ja kulutõhususe analüüsil;
- 2) teenusemudel peab liitma PRSi, perekondliku anamneesi ja vajaduse korral harvade kliiniliselt oluliste geenivariantide testimise ühtseks kliiniliseks abivahendiks;
- 3) digitaalse otsustustoe keskne roll – riskitõlgendus – peab jõudma arsti ja patsiendini selgelt, üheselt ja standardiseeritult;
- 4) selged peavad olema ka eetilised ja juriidilised aspektid, mis võtavad arvesse andmekaitse, teavitamise ja ebavõrdsuse vältimise teemad.

PRSid ja muud lisanduvad andmekihid võimaldavad teha ennetust ja sõeluuringuid targemalt, pöörates varem ja intensiivsemalt tähelepanu neile, kes seda kõige tõenäo-

lisemalt vajavad. Eestis on harukordselt tugev eelduste komplekt – geenivaramu, teaduskompetents ja digitaristu –, mis moodustavad toimiva teenuste arendusraamistiku. Usutavasti muutuvad PRSid järgmistel aastatel arstide igapäevaseks tööriistaks, toetades otsustamist ning aidates suunata piiratud ressursid sinna, kus tervisekasu on suurim.

KIRJANDUS

1. Abramowitz SA, Boulier K, Keat K, et al. Evaluating Performance and Agreement of Coronary Heart Disease Polygenic Risk Scores. *JAMA*, issue Jan 2025. doi: 10.1001/jama.2024.23784.
2. Abu-El-Haija A, Reddi HV, Wand H, et al. The clinical application of polygenic risk scores: points to consider. *Genet Med*. 2023;25(5):100803. doi:10.1016/j.gim.2023.100803.
3. Boyle EA, Li Yi, Pritchard JK. An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic. *Cell*. 2017;169(7):1177–1186. doi:10.1016/j.cell.2017.05.038.
4. Esserman LJ, Fiscallini AS, Naeim A, et al. Risk-Based vs Annual Breast Cancer Screening: The WISDOM Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025 Dec 12:e2524784. doi: 10.1001/jama.2025.24784.
5. Kachuri L, Chatterjee N, Hirbo J, et al. Principles and methods for transferring polygenic risk scores across global populations. *Nat Rev Genet*. 2024 Jan;25(1):8–25. doi: 10.1038/s41576-023-00637-2.
6. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, et al. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet*. 2019;51(4):584–591. doi:10.1038/s41588-019-0379-x.
7. Milani L, Alver M, Laur S, Reisberg S, et al. The Estonian Biobank's journey from biobanking to personalized medicine. *Nat Commun*. 2025. doi: 10.1038/s41467-025-58465-3.
8. Padrik P, Tõnisson T, Hovda T jt. Rinnavähi polügeense riskiskoori kliinilise kasutamise juhend. *Eesti Arst* 2026;105:151–2.
9. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, et al. Improved Type 1 Diabetes Genetic Risk Score for Use in Newborn Screening and Incident Diagnosis. *Diabetes Care*. 2019;42(2):200–207. doi:10.2337/dc18-1785.
10. Tamm M, Padrik P, Ojamaa K jt. Geneetilisel riskil põhineva rinnavähi sõeluuringu kliiniline rakendusuuring. *Eesti Arst* 2026;105:148–50.
11. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet* 2018;11038/s41576-018-0018-x.
12. Winkler C, Schober E, Ziegler AG, Holl RW. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(4):308–313. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00829.x.