

# Pärilike haiguste diagnostika – olevik ja tulevik

Sander Pajusalu, MD, PhD

Kliinikujuht, arst-õppejõud meditsiinigeneetika erialal  
Kaasprofessor

TÜK geneetika ja personaalmeditsiini kliinik  
TÜ kliinilise meditsiini instituut

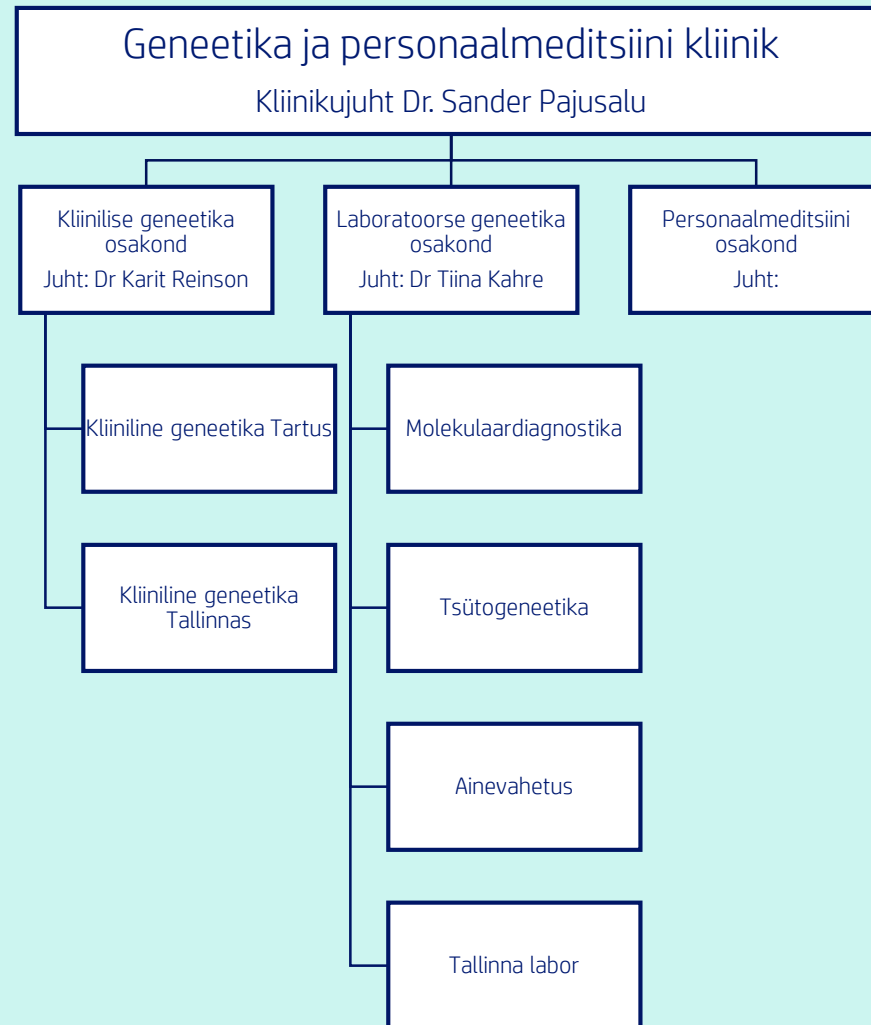


# Natuke endast

- TÜ Arstiteaduskond (MD) 2013
- Residentuur meditsiinigeneetika erialal (TÜ/TÜK) 2017
- Doktorikraad (PhD) arstiteaduses (TÜ) 2017
- Järeldoktorantuur 2018-2020 Yale'i ülikool, USA
- Alates 01.03.2022 TÜK geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku juht
  
- Töötanud paralleelselt nii kliinilise geneetikuna kui ka molekulaardiagnostika laboris.



# TÜK geneetika ja personaalmeditsiini kliinik



TÜK harvikaiguste kompetentsikeskus  
Nõukogu esimees  
prof. Katrin Õunap

TÜ kliinilise meditsiini instituudi  
kliinilise geneetika keskus  
Keskuse juhataja  
prof. Katrin Õunap



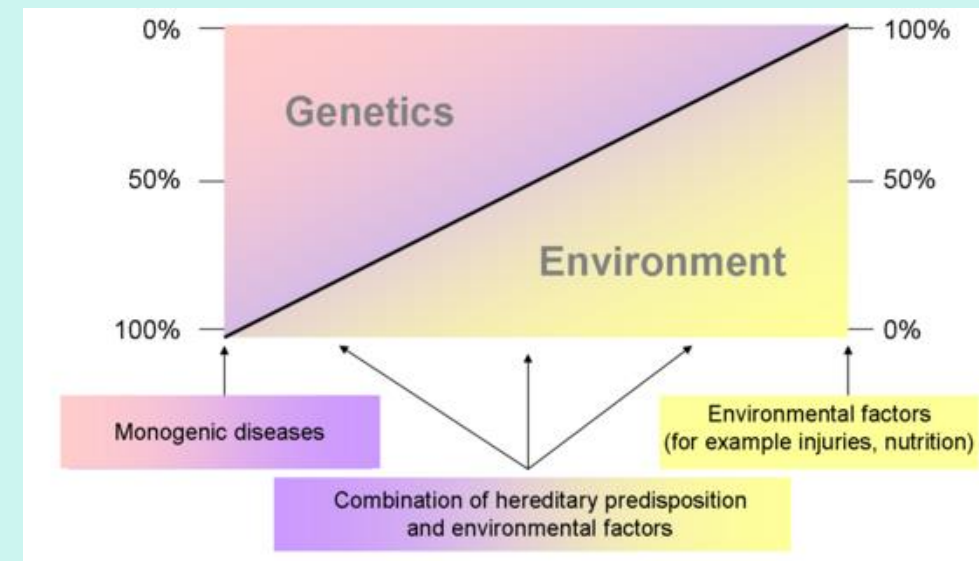
# Meditsiinigeneetika – kellele ja miks?

- Meditsiinigeneetika kui diagnostiline eriala
  - Täpne molekulaarne diagnoos!
  - Õigel ajal, õigele inimesele!
    - Õige aeg võib olla enne haiguse avaldumist!
- Meditsiinigeneetika kui ravi eriala
  - Üha rohkematele pärilikele haigustele on ravi!
  - Ravi ja jälgimine võivad olla eluaegsed, aga väga tõhusad!
- Meditsiinigeneetika kui ennetav eriala
  - Pärilike haiguste ennetus
  - Pärilike riskide hindamine ja vastavate sekkumiste tegemine
  - Ravimite kõrvaltoimete ennetus
- Meditsiinigeneetika kui teadussuund
  - Uute pärilike haiguste kirjeldamine
  - Teadaolevate haiguste alased uuringud (epidemioloogia, ravi jne...)
  - Geeniteraapiate arendamine



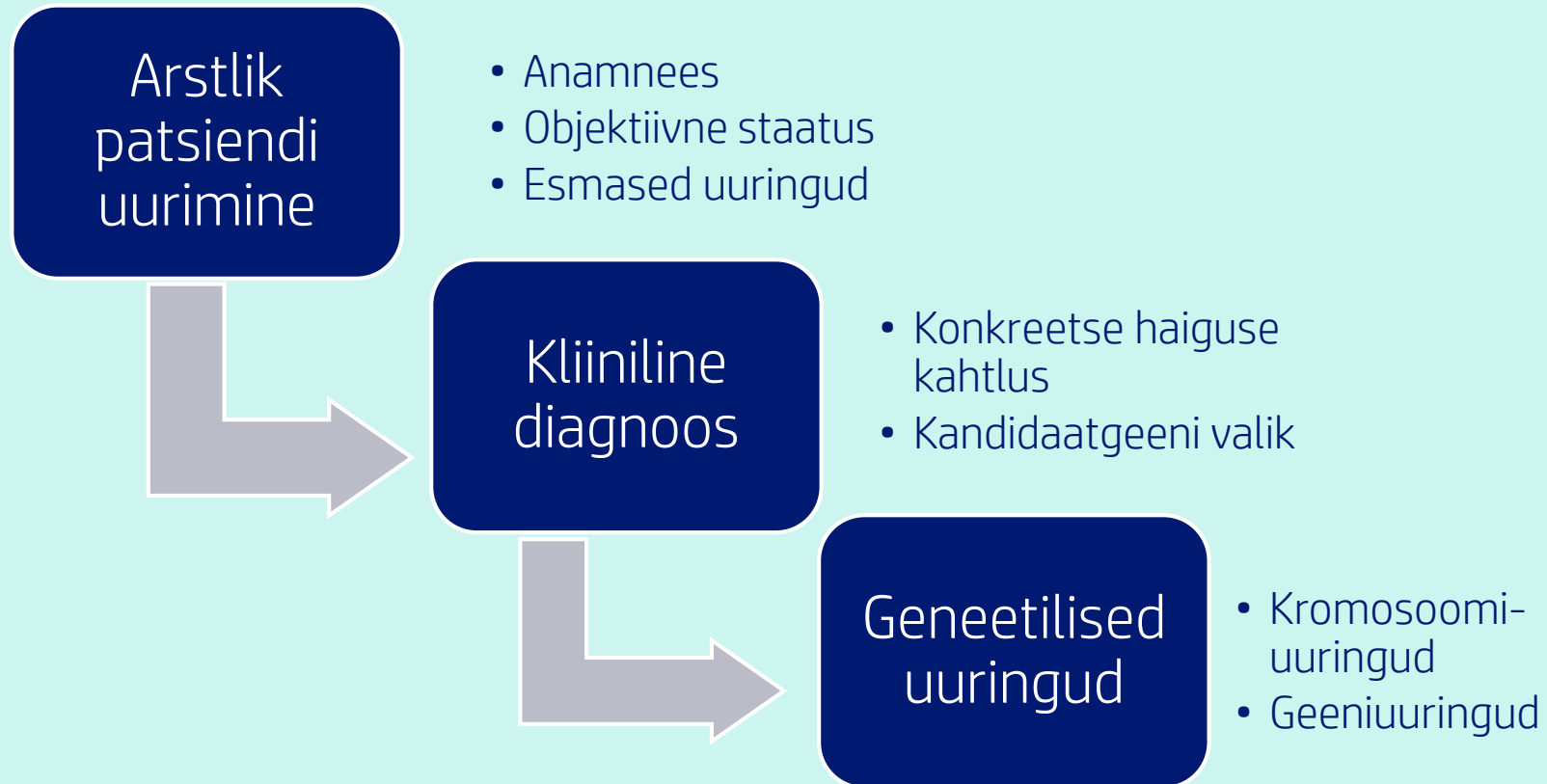
# Geneetika meditsiinis

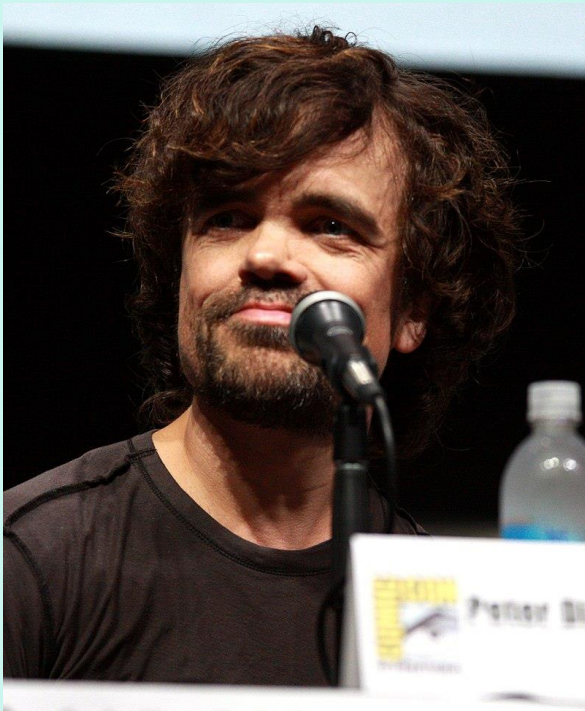
1. Monogeensete ja kromosoomihaiguste diagnostika (sh sünnieelne diagnostika)
2. Geneetilise riski määramine mitmeteguriliste haiguste korral
3. Kasvajate molekulaarne ja tsütogeneetiline profileerimine
4. Farmakogeneetilised uuringud
5. Bakterite ja viiruste geneetika





# Klassikaline geneetiline diagnostika





Gage Skidmore  
Peter Dinklage at the 2013 San Diego Comic Con  
International in San Diego, California.



*FGFR3* geenis  
c.1138G>A (p.Gly380Arg)



80% *de novo*



50% kordusrisk

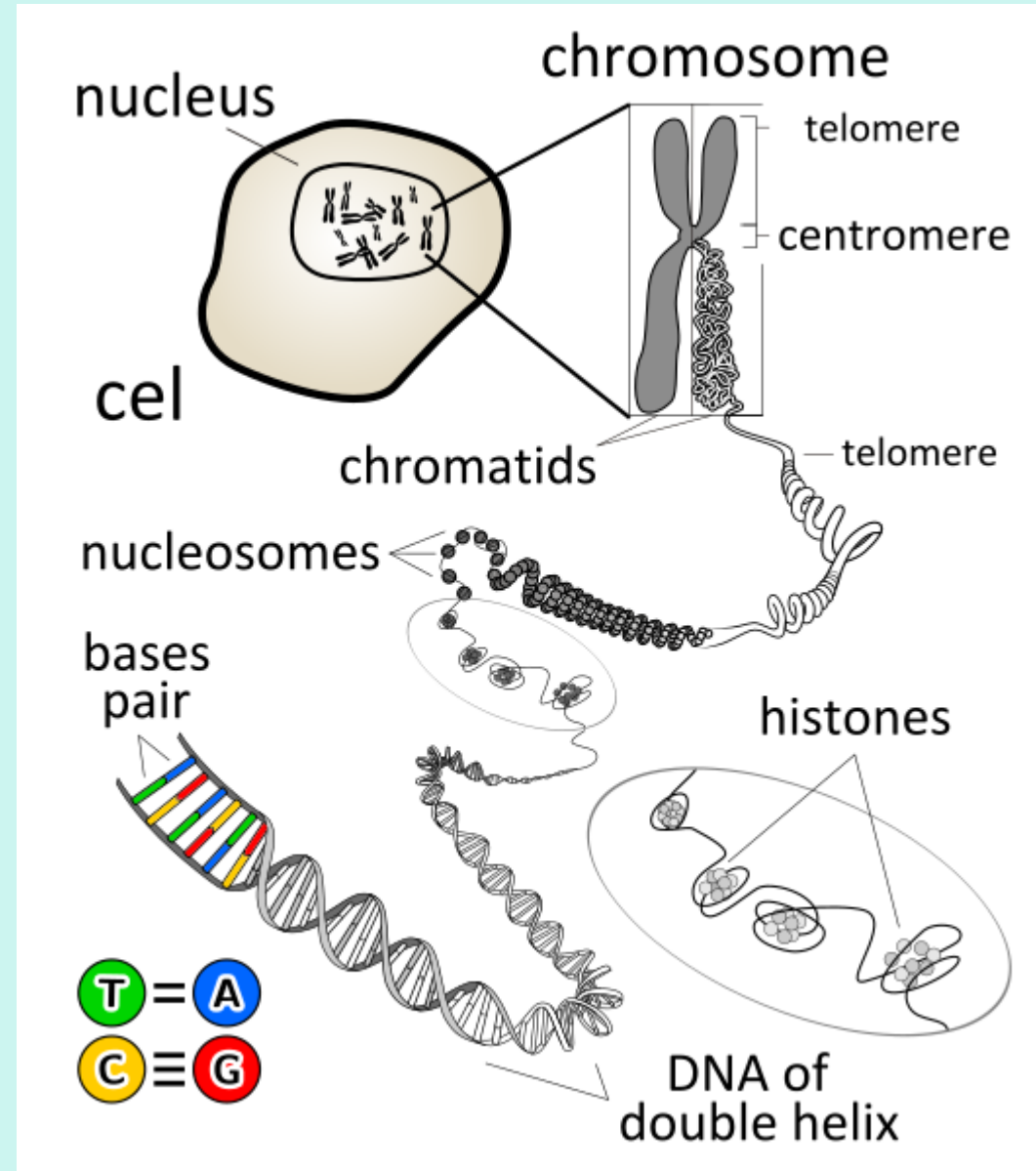


# Tavaliselt elu nii lihtne ei ole

- 1 geen, palju erinevaid mutatsioone
  - Pompe tõbi
  - Marfani sündroom
- Palju geene, veel rohkem erinevaid mutatsioone
  - Kardiomüopaatiad
  - Pärilik vähi eelsoodumus
- Sama haigus võib olla põhjustatud erinevatest muutustest
  - Angelmani sündroom – punktmutatsioon, deletsioon, vermimise häire



# DNA erinevad tasemed



# Kliinilises geneetikas kasutatavad uuringud

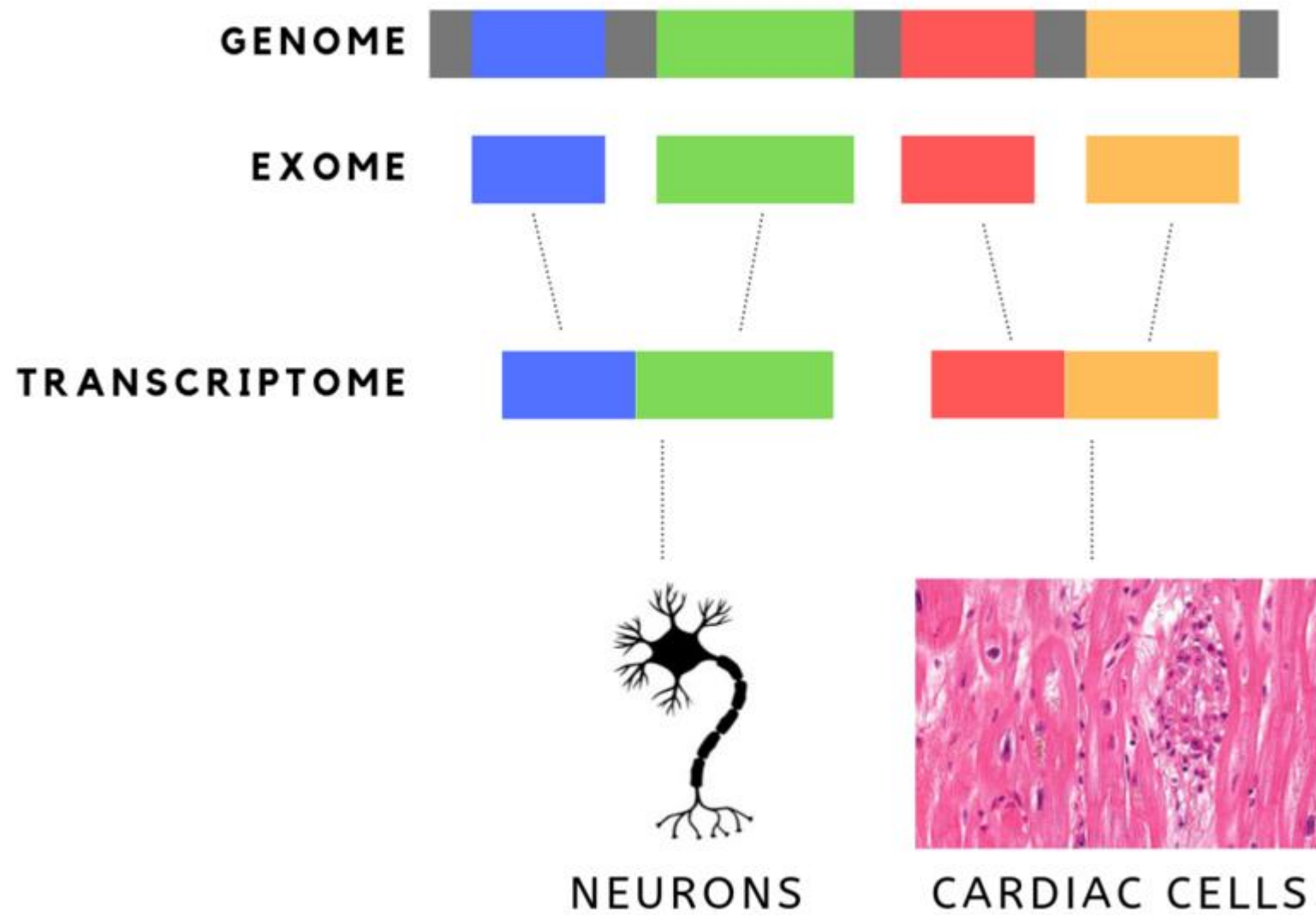


- Kromosoomiuuringud
  - Tavakromosoomiuuring ehk karüotüüp
  - FISH
  - Kromosomaalne mikrokiip ehk submikroskoopiline kromosoomiuuring
- Geeniuuringud
  - Mutatsiooni uuringud
    - PCR, restriksiooni jne
    - Perekondliku mutatsiooni uuring
  - **Sekveneerimine**
    - Sanger, **NGS**
  - Imprintingu uuringud
- Sünnieelne diagnostika (nii kromosoomi- kui ka monogeensete haiguste diagnostika)
  - Skriiningud
  - Loote DNA uuringud – amniotsenteesi või koorionibiopsia materjalist
- Ensüümuuringud
- Ainevahetusuuringud, metaboliitide määramine

# Mõisted



- **Genoom** – kogu ühe indiviidi DNA järjestus ehk kõik kromosoomid ja seal olevad geenid ja geenidevahelised alad. Inimesel  $3 \times 10^9$  aluspaari ( $2 \times 3 \text{ Gb} = 2 \times 3000 \text{ Mb}$ ).
  - Kaks isikut erinevad omavahel u 3 miljoni aluspaari osas.
  - u 80 uut muutust võrreldes vanematega!
- **Eksoom** – kõigi eksonite kogum ehk kogu (valke) kodeeriv DNA järjestus. 180 000 eksonit, 30 Mb.
  - Iga indiviidi eksoomis on u 30-40 000 referentsgenoomist erinevat geenivarianti.
  - 0-5 uut muutust võrreldes vanematega!

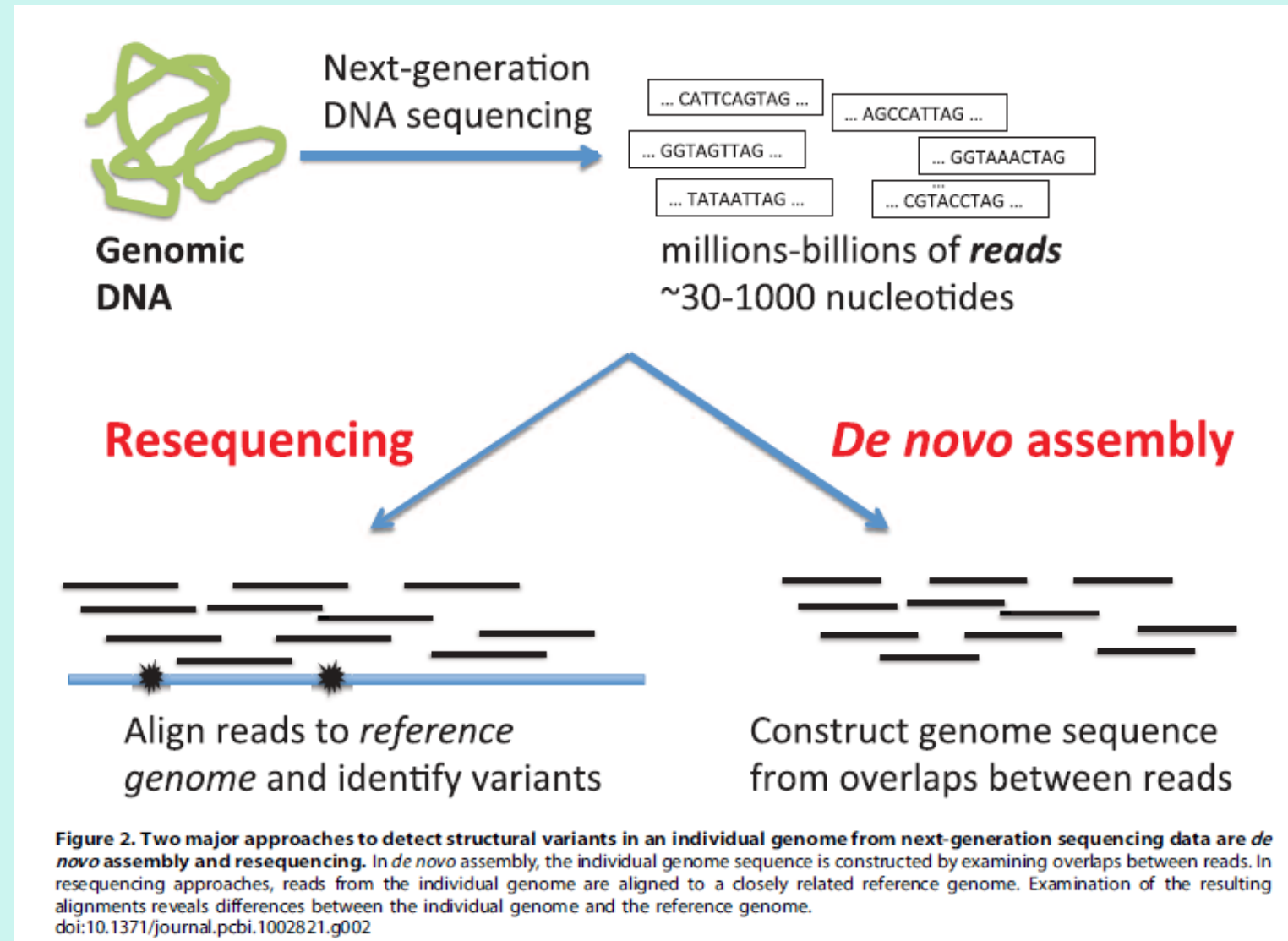


# Mida me saame genoomist lugeda?



- Aluspaariline järjestus peaaegu kogu genoomi osas
- Koopiaarv
- Struktuursed muutused
  
- Olemas referentsgenoom
  - Geenivariant = erinevus referentsgenoomist

## 2. põlvkonna sekveneerimine



# NGS platvormid



<https://www.illumina.com/systems/sequencing-platforms/novaseq.html>



<http://www.nhkbioscience.com/ngs.html>



<https://flxlexblog.wordpress.com/2011/06/22/more-longer-longest-new-reads-from-three-ngs-platforms-available-online/>

# Ka väiksemaid masinaid on olemas...



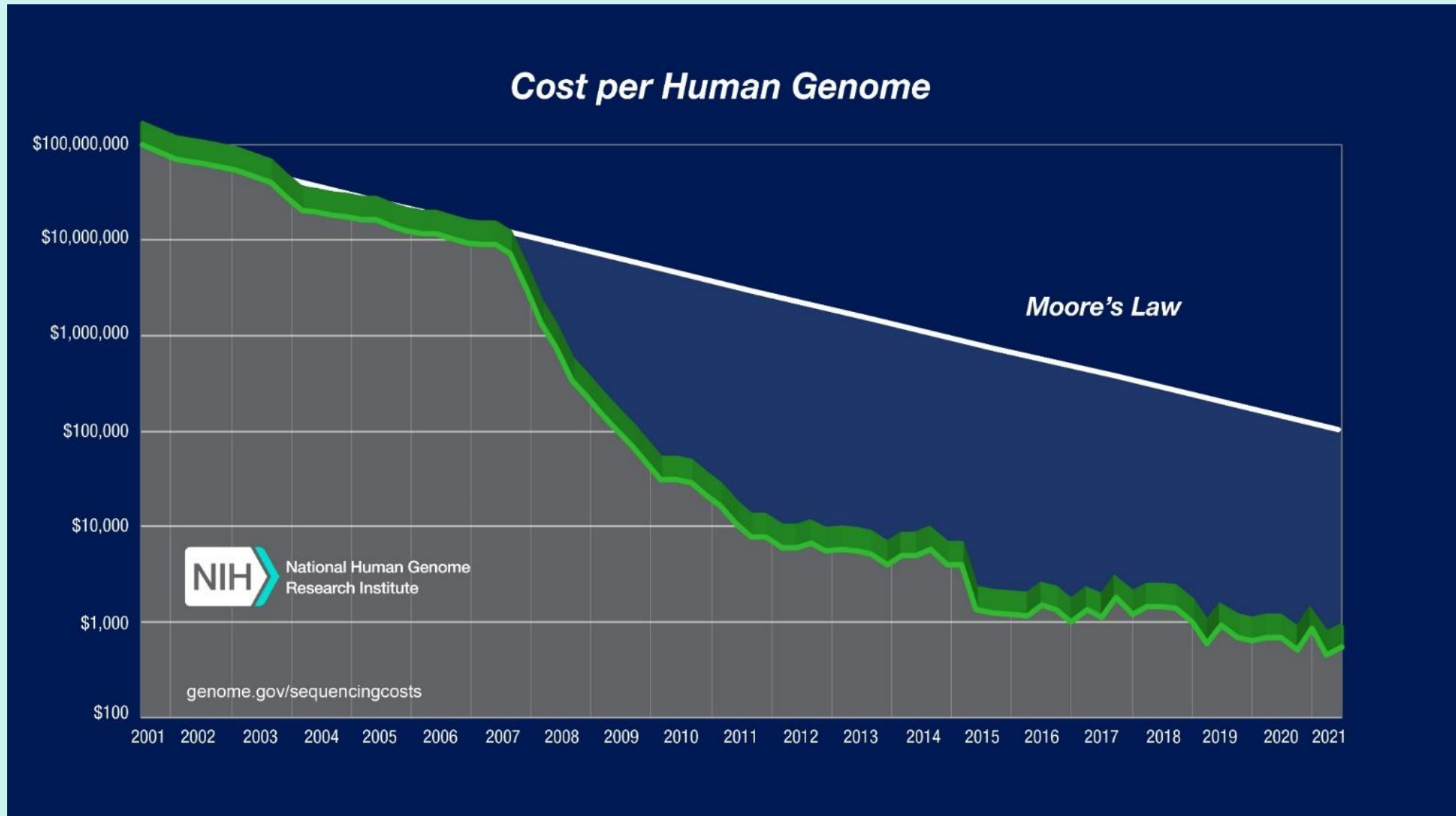
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Oxford\\_Nanopore\\_MinION\\_connected\\_to\\_a\\_Mac\\_via\\_USB.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Oxford_Nanopore_MinION_connected_to_a_Mac_via_USB.jpg)

CC  
SOME RIGHTS RESERVED





# Genoomi hind



## 2. põlvkonna sekveneerimine kliinikus

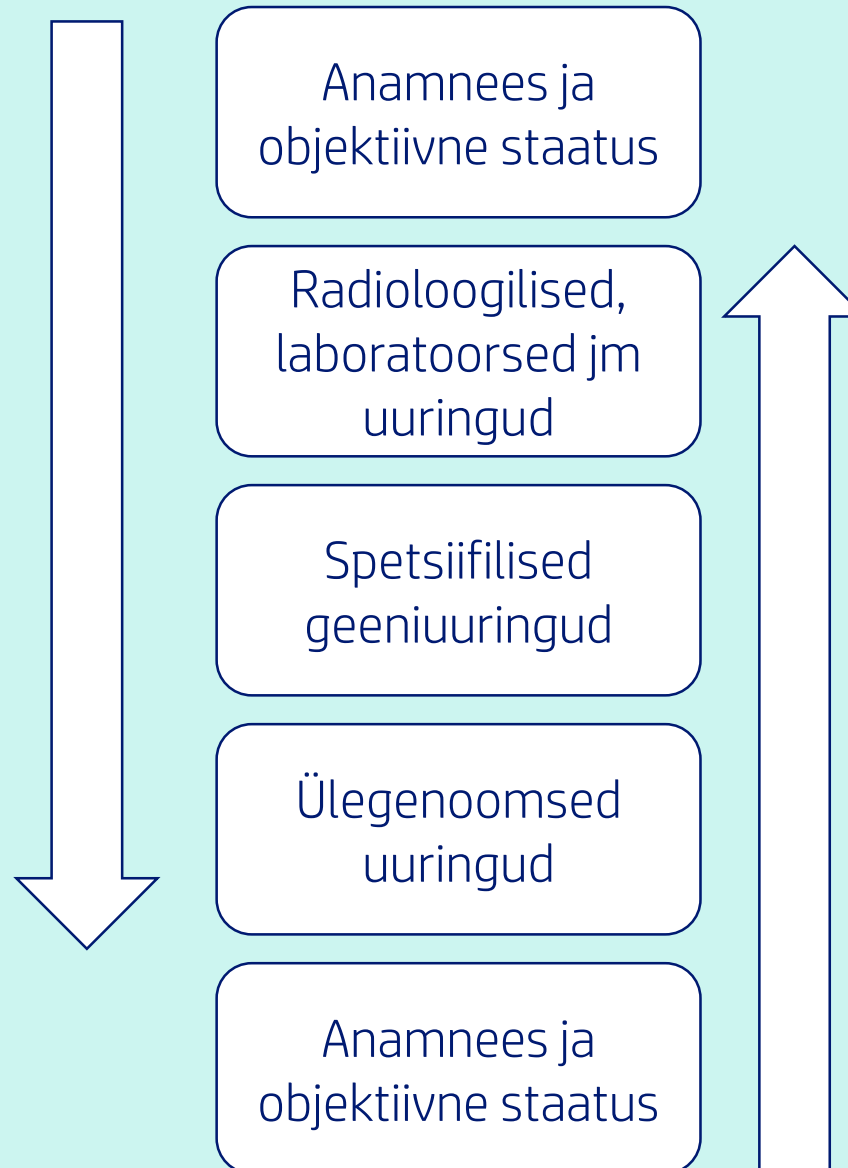


- 2009 esimene eksoomi sekveneerimine inimesel
- 2011 esimene diagnostiline test ja diagnoositud patsient
- 2014 Eesti Haigekassa rahastus eksoomile, kaasa arvatud triona
  - Üks esimesi riike maailmas, kus solidaarses tervishoiusüsteemis ligipääs eksoomi sekveneerimisele
- Viimased aastad: eksoom jt laiad sekveneerimisuuringud on kättesaadavad igale patsiendile Eestis, kellele on neid meditsiiniliselt vaja.
- Üleminek täisgenoomile?

# Kaasaegne geneetiline diagnostika

Klassikaline geneetiline diagnostika

Kaasaegne geneetiline diagnostika





# Kliinilise geneetika tulevik

- Lähem tulevik (praegune teadustöö kliinilisse praktikasse):
  - Polügeensed riskiskoorid
  - Farmakogeneetika
  - Laialdasem kasvajate molekulaarne uurimine
  - Laiendatud sünnieelne/preimplantatsiooni/paaride testimine
  - Genoomi ja RNA sekveneerimine jt oomikate kasutamine haruldaste haiguste kliinilises diagnostikas
  - Diagnostika kiiremaks
- Kaugem tulevik:
  - Genoomi sekveneerimine vastsündinute skriininguna?
    - Genoomi andmed kui loomulik terviseloos osa?
  - Tõeliselt personaliseeritud ravimid (geeniteraapia) kättesaadavaks

# Otse tarbijale suunatud geenitestid



- Direct-to-consumer testing
- Eri riikides erinev seadusandlus
- Eestis turul mitmeid pakkujaid
- Osades riikides lubatud vaid mitte-tervise alane testitulemuste edastamine
- Peab igal juhul hindama, kas tegemist on tervishoius kasutatavate andmetega? St kas osutatakse tervishoiuteenust või mitte.
- NB! Kuidas on tagatud, et proovi on andnud just see isik, kes peaks olema?

# Otse tarbijale suunatud geenitestid



- Probleem:
  - Kuidas saada aru tehnilisest valiidsusest?
  - Kuidas hinnata tõenduspõhisust?
  - Kas tulemuse seos on statistiliselt oluline või kliiniliselt oluline?
- Väga palju esineb nõrkade seoste ülevõimendamist.
- Probleem on testitulemusest arusaamine:
  - Nt patsiendil ei leitud kõrget riski X haiguse osas...
    - Mida üldse uuriti?
    - Kui suure osa riskist antud test võimaldab hinnata.
- Üldiselt, kui te ei ole kindel, mida test teeb, siis ärge selle põhjal professionaalseid tervisesoovitusi andke!

# Otse tarbijale suunatud geenitestid



- Kasud
  - Teadlikkuse tõus geneetikast
  - Enda võimestamine
  - Lihtsasti tehtavad
  - Privaatsed (+/-)
  - Aitavad teadust edendada
- Kahjud
  - Ei pruugi anda otsitud probleemile vastust
  - Tegelevad tõenäosustega, mida tihti raske interpreteerida
  - Võib juhuleiuna avastada midagi, mis ei klapi kokku teadmiseiga perest või päritolust
  - Väike kontroll kliinilise ja tehnilise valiidsuse osas
  - Andmelekete oht

# Lõpetuseks



**Tartu Ülikooli Kliinikum**

Geneetika ja personaalmeditsiini kliinik



- Oleme avatud igakülgseks koostööks
  - Koostööseminarid
  - Teadusprojektid
  - Uued analüüsid kliinilise vajaduse järgi
  
- Prof Katrin Õunap, Kaasprof Tiia Reimand jt kolleegid!
- Dr Karit Reinson – kliinilise osakonna juhataja
- Dr Tiina Kahre – laboriosakonna juhataja, molekulaardiagnostika
- Pille Tammur – tsütogeneetika
- Hardo Lilleväli – ainevahetushaigused
- Tiiu Roovere – geneetika labor Tallinnas



# Täna tähelepanu eest!

Sander Pajusalu

[Sander.Pajusalu@kliinikum.ee](mailto:Sander.Pajusalu@kliinikum.ee)

Telefon: 7319537