



Harvikhäigused - uute häiguste avastamine, jälgimine ja ravivõimalused Eestis

Prof. Katrin Õunap

TÜ Kliinilise meditsiini instituut

SA TÜ Kliinikumi vanemarst õppejõud meditsiinigeneetika erialal

1 aprill 2022.a.

Sissejuhatus - harvikaigused



- Euroopa Liidu tasandil defineeritakse haruldast haigust ehk harvikaigust kui haigust, mis esineb kuni **5 inimesel 10 000-st**.
- Harvikaigusi iseloomustab nende väga väike esinemissagedus, kuid samas on erinevaid harvikaigusi palju, millest tulenevalt on harvikaigust põdevate inimeste arv suhteliselt suur.
- Hinnanguliselt arvatakse olevat **7000–8000 harvikaigust**, mis mõjutab 6–8% kogu elanikkonnast nende eluperioodi jooksul.
- **Enamik harvikaigusi on geneetilise päritoluga (>80%)**, kuid esineb ka kasvajaliste haiguste haruldasi vorme, autoimmuunse geneesiga harvikaigusi.

Sisukord



1. Uute haiguste avastamine
2. Jälgimine ja nõustamine – harvikaiguste kompetentsikeskus
3. Harvikaiguste ravivõimalused Eestis



1. Uute haiguste avastamine

- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), www.omim.org, 25.03.2022



- 16,705 geeni kirjeldust



- 6335 kliinilise fenotüübi kirjeldust, mille molekulaarne tekkepõhjus on teada

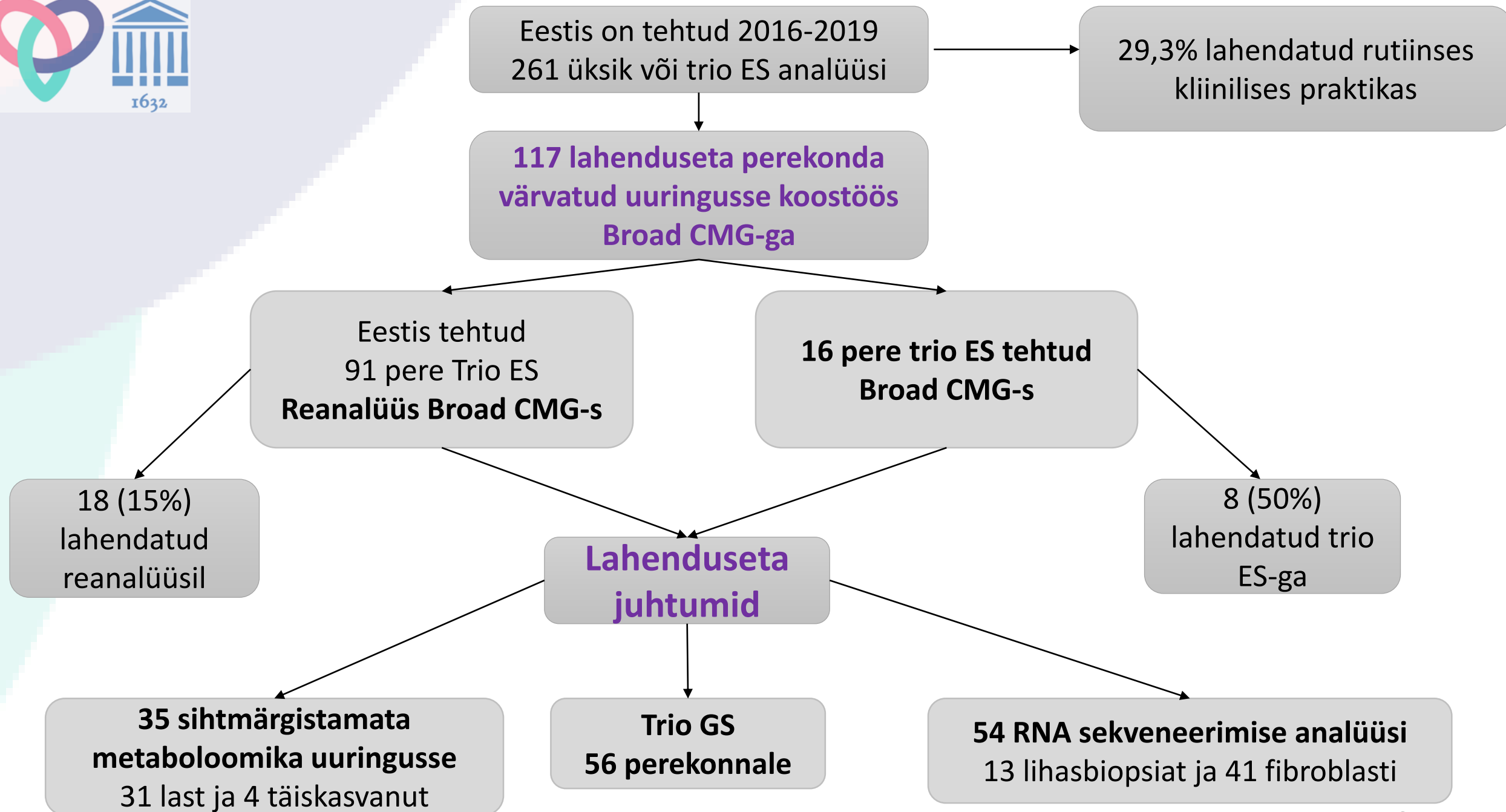
Kliinilises töös on NGS geenipaneelide ja eksoomi sekveneerimise saagikus 25-30%*
Hoolikalt valitud fenotüüpide korral 50-60%#

1. Uute haiguste avastamine – rahvusvaheline teadustöö

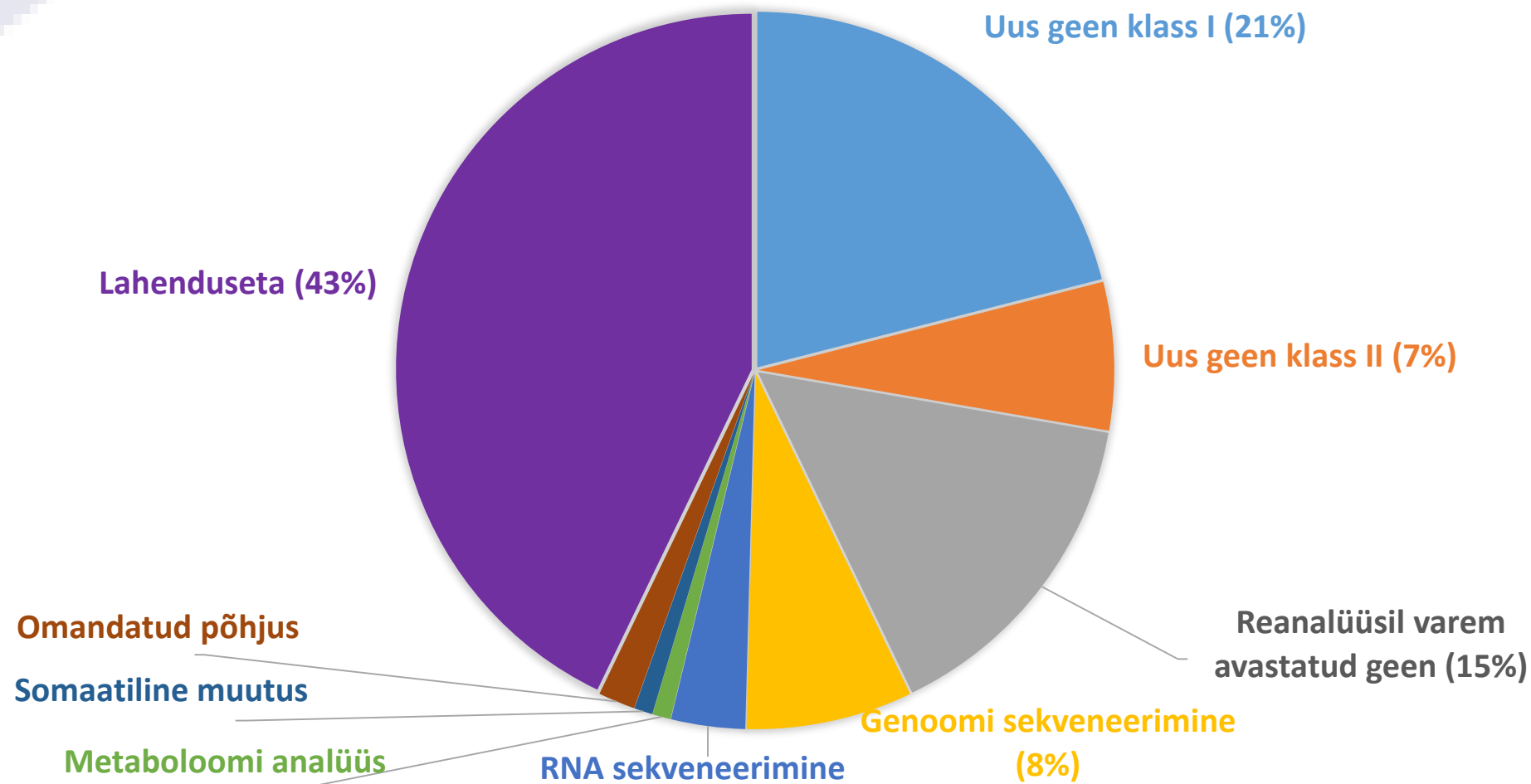


- 2016.a. algas koostööprojekt Massachusettsi Tehnoloogiainstituudi, Harvardi Ülikooli Broad Instituudi Mendeleeruva Genoomika Keskusega (Broad CMG)
- Broadi CMG-s loodud tarkvaraprogrammi Seqr kasutuselevõtt eksoomi sekveneerimise (ES) reanalüüsiks teadustöös
- Kombineeritud oomika lähenemine
 - Trio genoomi sekveneerimine (GS)
 - RNA sekveneerimine
 - Sihtmärgistamata metabooloomi analüüs

The screenshot shows a profile page for Daniel MacArthur on the Broad Institute website. At the top left is the Broad Institute logo. To the right of the logo is a navigation menu with links for 'ABOUT US', 'PEOPLE', 'SCIENCE', 'DATA AND TOOLS', 'CENTERS', 'COMMUNITY', 'CONTACT', and 'NEWS AND MEDIA'. Further right are links for 'Careers', 'Giving', 'Intranet', and 'Search'. Below the navigation is a header section with the text 'HOME » PEOPLE' and 'DANIEL MACARTHUR' in large, bold letters. Below the header is a portrait photo of Daniel MacArthur. To the right of the photo is his title: 'Daniel MacArthur, Ph.D. Institute Member, Co-Director of the Medical and Population Genetics Program'. Below the title is a paragraph of text describing his role and research interests. At the bottom of the page, there is a small section of text mentioning 'MacArthur's team has assembled the largest collection of sequences of the protein-coding region (exome) of the human genome, creating a resource called the Genome Aggregation Database (gnomAD). This'.



1. Uute haiguste avastamine – teadustöös lahendame täiendavalt üle 50% juhtudest lisaks eelnevale



1. Uute haiguste avastamine – haigusjuht 1



- 6 aastane poiss
- Arengus mahajäämus
- Kergelt düsmorfsed näojooned
- Lihashüpotoonia, kehatüve ataksia
- Tserebellumi hüpoplaasia



RORA

GTEx

gnomAD

GeneSearch

GENE LIST: High_p ..

□ HK007_0021

C / C

96

○ HK007_0020

C / C

99

■ HK007_0019

C / G

99

SHOW READS

chr15:60823972

C>G

missense

HGVS.C c.374G>C

HGVS.P p.Gly125Ala

google | pubmed

Note

Tags

Fxn1

● POLYPHEN probably damaging

● SIFT damaging

● MUTTASTER disease causing

● FATHMM damaging

● CADD PHRED 26.4

1KG WGS 0.0

EXAC 0.0

GNOMAD EXOMES 0.0

GNOMAD GENOMES 0.0



pLI-score: 0.9532

Nõusolek

Leitud trio ES reanalüüsil

Andmevahetus

Kaks vastet:

- Prof. S. Küry – kogus patsiendi andmeid kellel on variant *RORA* geenis
- Prof. B. Hamilton – töötas varasemalt Rora-null (staggerer) hiiremudeliga – sama fenotüüp

Publikatsioon

0

4 kuud

4k 1nädal

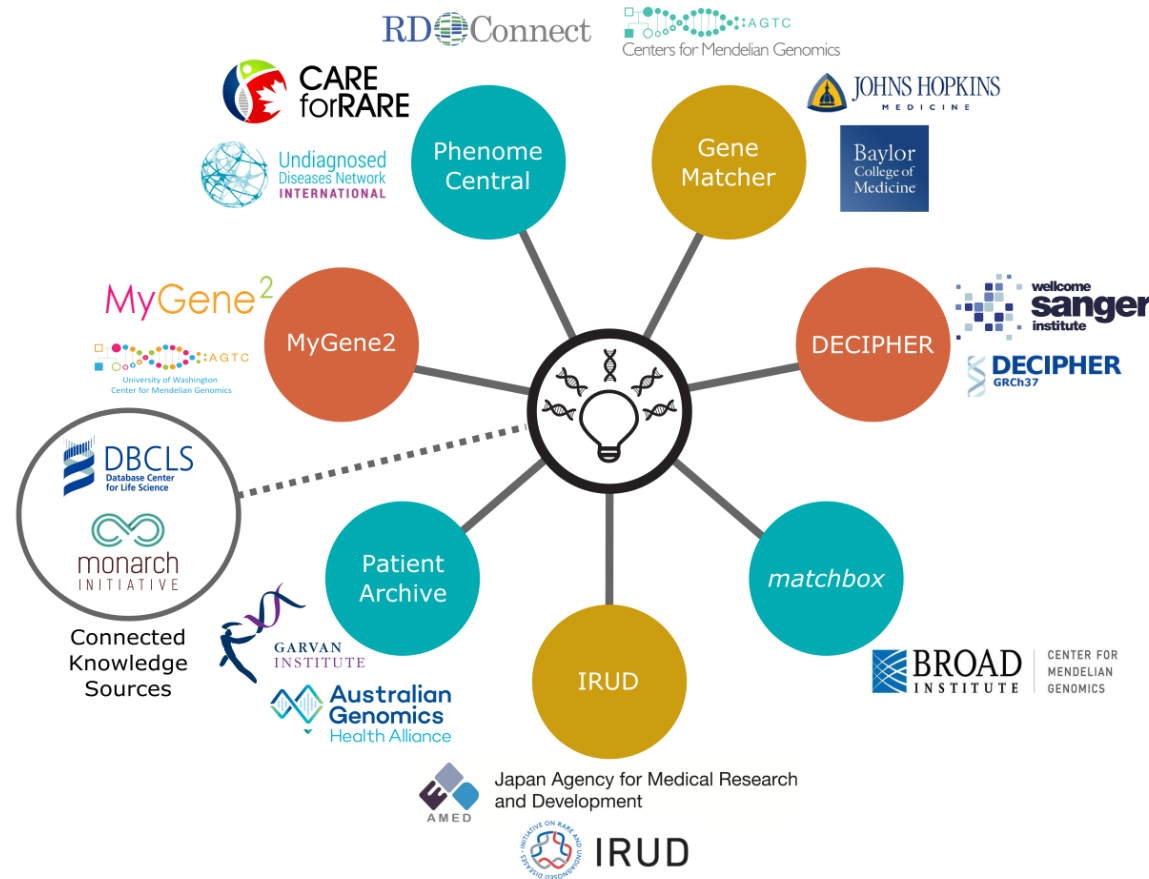
1a 9 kuud

Juuli 2016

Aajajoon

Mai 2018

Rahvusvaheline andmevahetus





Rora-null (staggerer) mice

Gold et al. 2003, Neuron – similar phenotype



1. Uute haiguste avastamine – haigusjuht 1



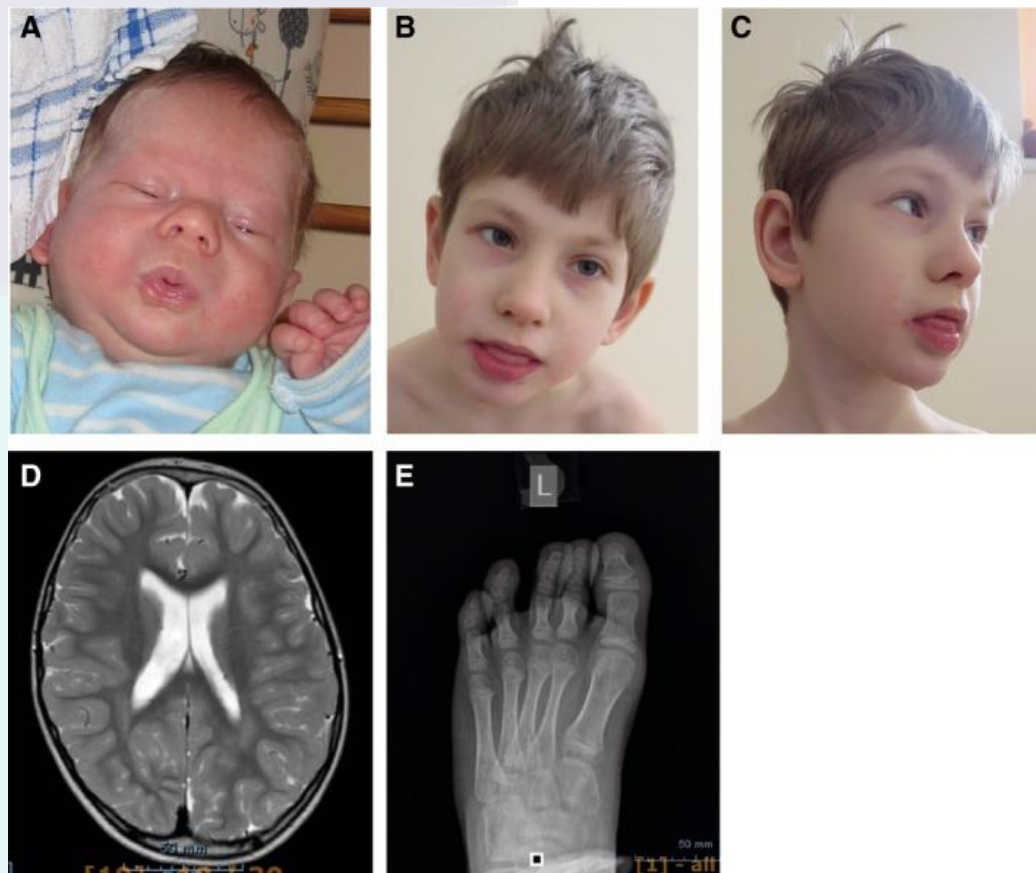
Am J Hum Genet. 2018 May 3;102(5):744-759. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.02.021. Epub 2018 Apr 12.

Dual Molecular Effects of Dominant RORA Mutations Cause Two Variants of Syndromic Intellectual Disability with Either Autism or Cerebellar Ataxia.

Guissart C¹, Latypova X², Rollier P³, Khan TN⁴, Stamberger H⁵, McWalter K⁶, Cho MT⁶, Kjaergaard S⁷, Weckhuysen S⁵, Lesca G⁸, Besnard T⁹, Öunap K¹⁰, Schema L¹¹, Chiocchetti AG¹², McDonald M¹³, de Bellescize J¹⁴, Vincent M⁹, Van Esch H¹⁵, Sattler S¹⁶, Forghani I¹⁷, Thiffault I¹⁸, Freitag CM¹², Barbouth DS¹⁷, Cadieux-Dion M¹⁹, Willaert R⁶, Guillen Sacoto MJ⁶, Safina NP²⁰, Dubourg C²¹, Grote L²⁰, Carré W²¹, Saunders C¹⁸, Pajusalu S¹⁰, Farrow E²², Boland A²³, Karłowicz DH¹³, Deleuze JF²³, Wojcik MH²⁴, Pressman R¹⁷, Isidor B⁹, Vogels A¹⁵, Van Paesschen W²⁵, Al-Gazali L²⁶, Al Shamsi AM²⁷, Claustres M¹, Pujol A²⁸, Sanders SJ²⁹, Rivier F³⁰, Leboucq N³¹, Cogné B⁹, Sasorith S¹, Sanlaville D⁸, Retterer K⁶, Odent S³², Katsanis N⁴, Bézieau S⁹, Koenig M¹, Davis EE³³, Pasquier L³, Küry S³⁴.

- ROR α (*the RAR-related orphan nuclear receptor alpha*) on oluline tserebellumi arenguks.
- 16 indiviidi (9 oli variant *RORA* geenis; 7 oli koopiaarvu muutus mis hõlmas *RORA*)
- Ainult 3 neist oli tserebellumi hüpoplaasia!
- Inimesel:
 - Indiviidid kellel on funktsioonikaoga heterosügootne variant, kujuneb intellektipuue ja autismi spektri häire
 - Indiviidid kellel on uustekkeline dominantne toksiline variant, kujuneb intellektipuue, ataksia ja tserebellumi hüpoplaasia (**meie patsient**).

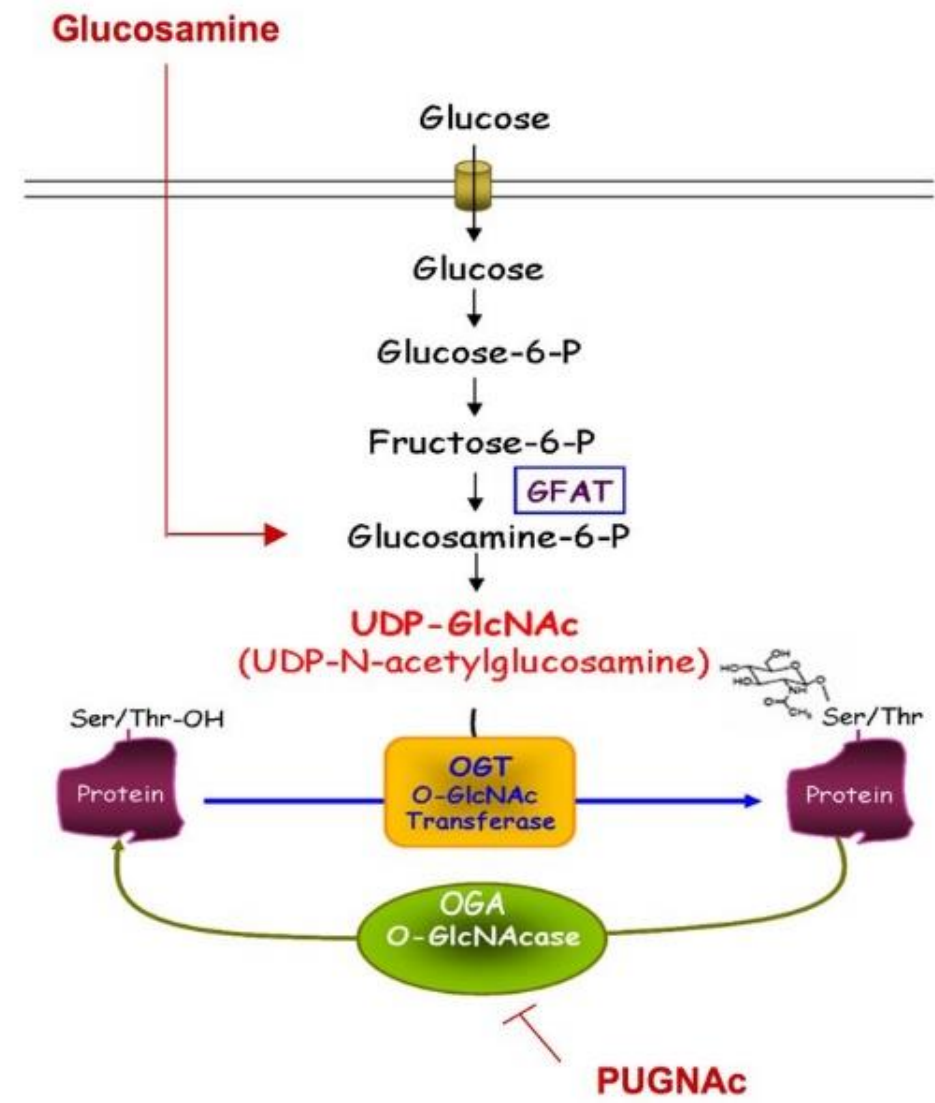
1. Uute haiguste avastamine – Haigusjuht 2



1a 9 kuune ERIK

- Arengus mahajäämus – roomab, ei istu
 - Lihashüpotoonia, ataksia
 - Avatud suu ja suur süljevoolus
 - Jämedad näojooned
-
- Genoomi sekveneerimise analüüs triona:
**OGT geenis *de novo* uudne variant ChrX(GRCh38):
g.71561865A>T; NM_181672.2: c.1942A>T
p.(Asn648Tyr)**

O-glükosüülimise metaboolne rada

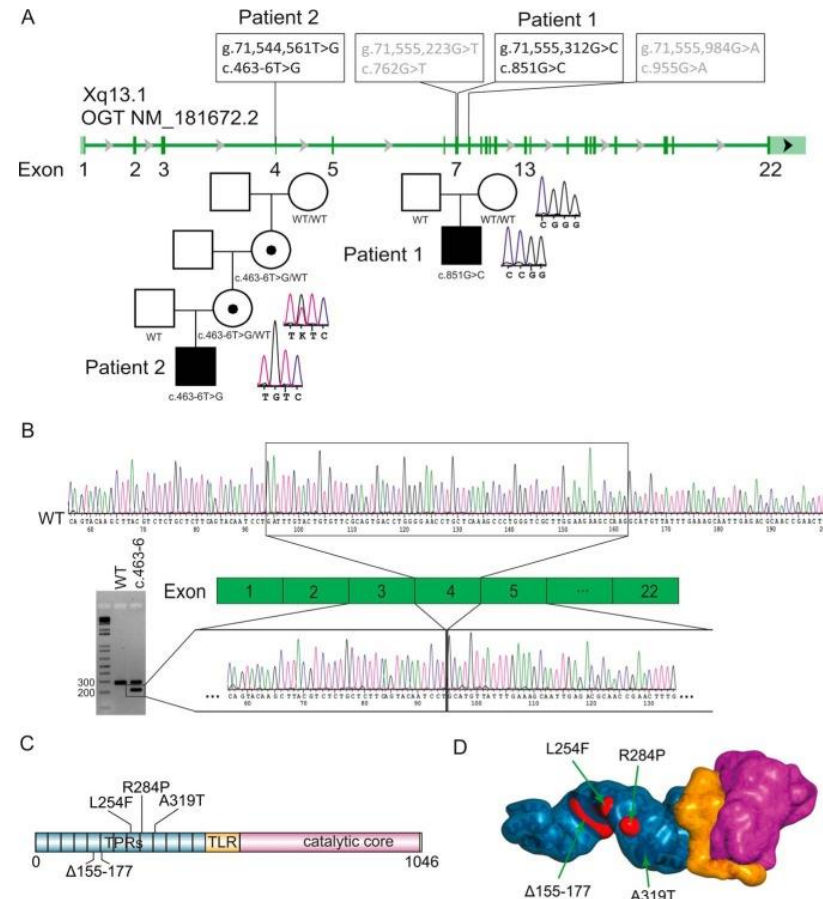
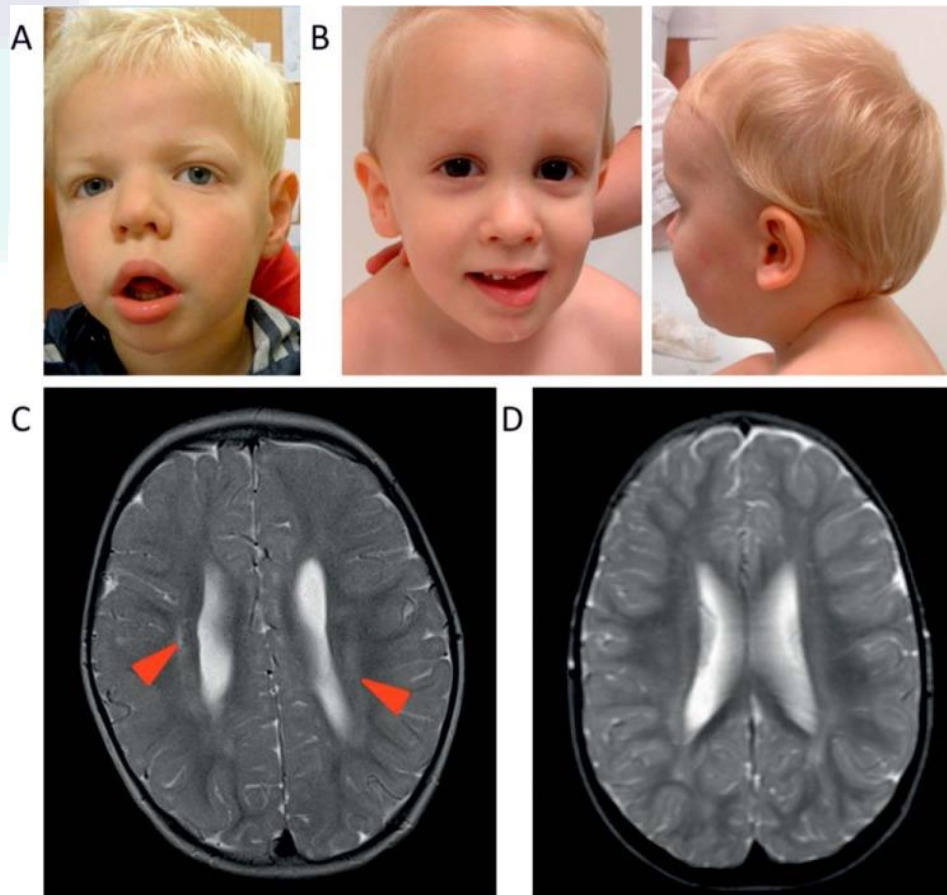




Mutations in *N*-acetylglucosamine (*O*-GlcNAc) transferase in patients with X-linked intellectual disability

Received for publication, April 6, 2017, and in revised form, May 23, 2017. Published, Papers in Press, June 5, 2017, DOI 10.1074/jbc.M117.790097

Anke P. Willems^{†§1}, Mehmet Gundogdu^{†1}, Marlies J. E. Kempers[†], Jacques C. Giltay^{**}, Rolph Pfundt[†], Martin Elferink^{**}, Bettina F. Loza^{††}, Joris Fuijkschot^{§§}, Andrew T. Ferenbach[†], Koen L. I. van Gassen^{**2}, Daan M. F. van Aalten^{†2,3}, and Dirk J. Lefeber^{†§2,4}



1. Uute haiguste avastamine – Haigusjuht 2 – 7 aasta vanuselt



- Aktiveeritud T-lümfotsüüdid % 2.0 ↓ (2.3 .. 7.0 %), leid korreleerub patsiendi immunoloogiliste probleemidega.
- Türeoglobuliin 49.42 ↑ (5.10 .. 43.00 µg/L)
- FSH 3.5 ↑ (<3.0 U/L)
- Me alustasime ravi glükoosaminosulfaadiga 400mg x 3.


Eesti Päevaleht 5.11.2021: <https://epl.delfi.ee/artikkel/95046945/roomusonum-ule-10-000-le-harvikaigusega-inimesele-edaspidi-saab-abi-tartu-tippkeskusest?fbclid=IwAR3KytFFwsF4Afbx6dy2gCnMGBalKhKpdgISSYyNxs-mTwEAMKfGfm7MPVo>

5 novembril 2021.a. loodi Kliinikumis Harvikaiguste kompetentsikeskus (HHKK)



kliinikum.ee/harvikaigused/

Kliinikumi lehele EST ↓ Vaegnäggjale Postkast Sisevõrk f i

 **Tartu Ülikooli Kliinikum**
Harvikaiguste kompetentsikeskus

Hoolivus Pädevus Usaldusväarsus

Tutvustus Patsiendile Kolleegile Kontakt Infomaterjalid Meie partnerid Uudised

Mis on haruldane haigus ehk harvikaigus?

Vastuvõtule pöördumine

2. Harvikaiguste kompetentsikeskuse ülesanded ja tegevuse ulatus



1. Tegeleb haiguste või haigusseisunditega, mille puhul on diagnoosimise keerukuse tõttu vaja eritähelepanu.
2. On oskusteavet omav asutus, mis tegeleb harvikaigusi põdevate patsientidega ja korraldab nende ravi kindlaksmääratud piirkonnas.
3. Tegevus hõlmab kõikide harvikaigusi põdevate patsientide vajadusi.
4. Ühendab ja koordineerib multidistsiplinaarseid teadmisi ja oskusi konkreetsetes tervishoiuasutuses (antud juhul Kliinikumis).
5. On sidemed spetsialiseerunud laborite ja muude diagnostika asutustega.
6. Koostöös patsientide organisatsioonide koguda teavet, mis vastab konkreetsete vajadustega patsientide ja nende perede vajadustele.
7. Aitavad kaasa teadustööle, mille eesmärk on süvendada teadmisi haigustest ning tõhustada diagnoosimisvõimalusi, hooldust ja ravi.
8. Teevad koostööd Euroopa tasandil (ERN- European Reference Network).

SA TÜ Kliinikumi ERN võrgustike esindajad



Endo-ERN
Prof. V. Tillmann
Prof. V. Volke

ERN-BOND
Kaasprof.
K. Maasalu

ERN-ITHACA
Dr. K. Muru
Prof. K. Õunap

ERN EYE
Dr. L. Mauring

MetabERN
Prof. K. Õunap
Dr. K. Reinson

ErnEpiCare
Dr. U. Vaher

ERKNet
Prof. M.
Rosenberg

**ERN
GENTURIS**
Dr. T. Kahre

ERNICA
Dr. J. Nerman

ERN LUNG
Prof. A. Altraja

**ERN
EuroBloodNet**
Dr. A. Kaare

**ERN EURO-
NMD**
Kaasprof.
L. Sabre

**ERN GUARD-
HEART**
Dr. R. Ermel

ERN PaedCan
Dr. Lenne-Triin
Kõrgvee

ERN EURACAN
Kaasprof.
P. Padrik

**ERN
ReConnect**
Dr. C. Pruunsild

ERN RITA
Dr. Tiia Voor



**ERN
TRANSPLANT-
CHILD**
Dr. I. Vainumäe


ERN-RND
Prof. Pille Taba

**ERN RARE-
LIVER**
Kaasprof.
R. Salupere

2. Kontakti võtmine HHKK-ga



Kliinikumi lehele EST ↓ Vaegnärijale Postkast Soovikord  

 **Tartu Ülikooli Kliinikum**
Harvikaiguste kompetentsikeskus

Hoolivus Pädevus Usaldusväärsus

Tutvustus Patsiendile Kolleegile **Kontakt** Infomaterjalid Meie partnerid Uudised

Võta meiega ühendust

[Võta meiega ühendust](#)

[Kontaktandmed](#)

Võta meiega ühendust

Harvikaiguste kompetentsikeskus areneb koostöös inimestega, kelle jaoks keskus on loodud ja kes keskuse arengusse panustavad. Sellest tulenevalt on iga tagasiside, ettepanek ja pöördumine meie jaoks väga olulise tähtsusega. Alljärgneva ankeedi kaudu on võimalik registreeruda nõustamisele, küsida harvikaiguste kompetentsikeskusest informatsiooni, teha ettepanekuid aga ka anda anonüümset tagasisidet. Soovi korral võtame ise Teiega täpsustavalt ühendust. *Ankeedi kaudu edastatud andmeid ei edastata kolmandatele osapooltele ning neid säilitatakse vaid statistilisel eesmärgil.

Palun valige valdkond, mis iseloomustab Teie pöördumist kõige enam. Juhul kui soovite anda tagasisidet mitme valiku osas, siis palun valige üks valikvastus ning kirjeldage pikemalt järgmises küsimuses.

- Registreeruda nõustamisele.
- Küsida informatsiooni.
- Soovitada koduleheküljele info lisamist või selle muutmist.

Täpsustan oma soovi, ettepanekut või tagasisidet:

Soovin, et minuga võetakse ühendust...

- Telefonikõnega
- E-kirjaga
- Ei soovi kontakteerumist

Minu ees- ja perekonnanimi:

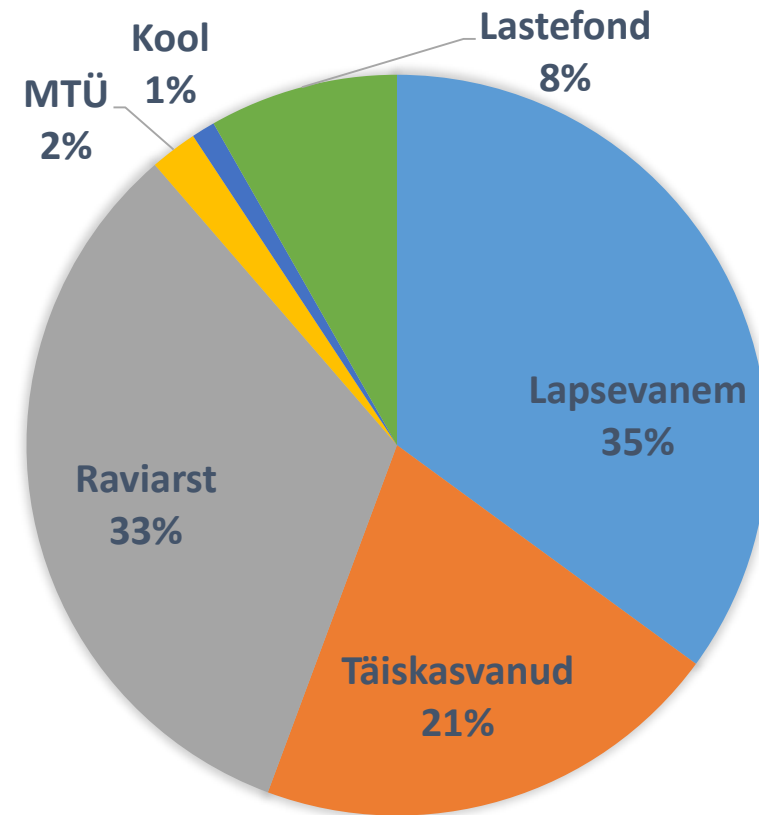
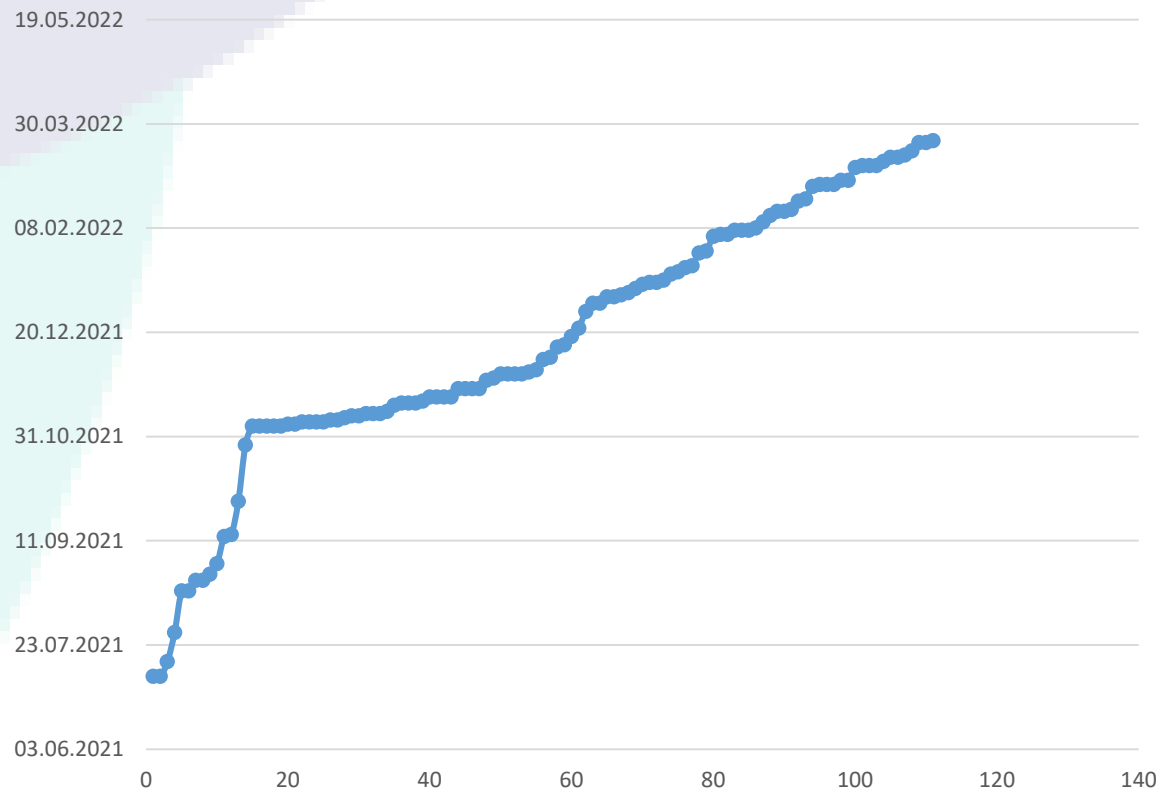
NB! Kui soovisite jääda anonüümseks, siis ei ole vajalik sellele küsimusele vastata.

Minu kontaktandmed:

2. HHKK pöördumiste statistika



HHKK Pöördumised alates 05.11.2021

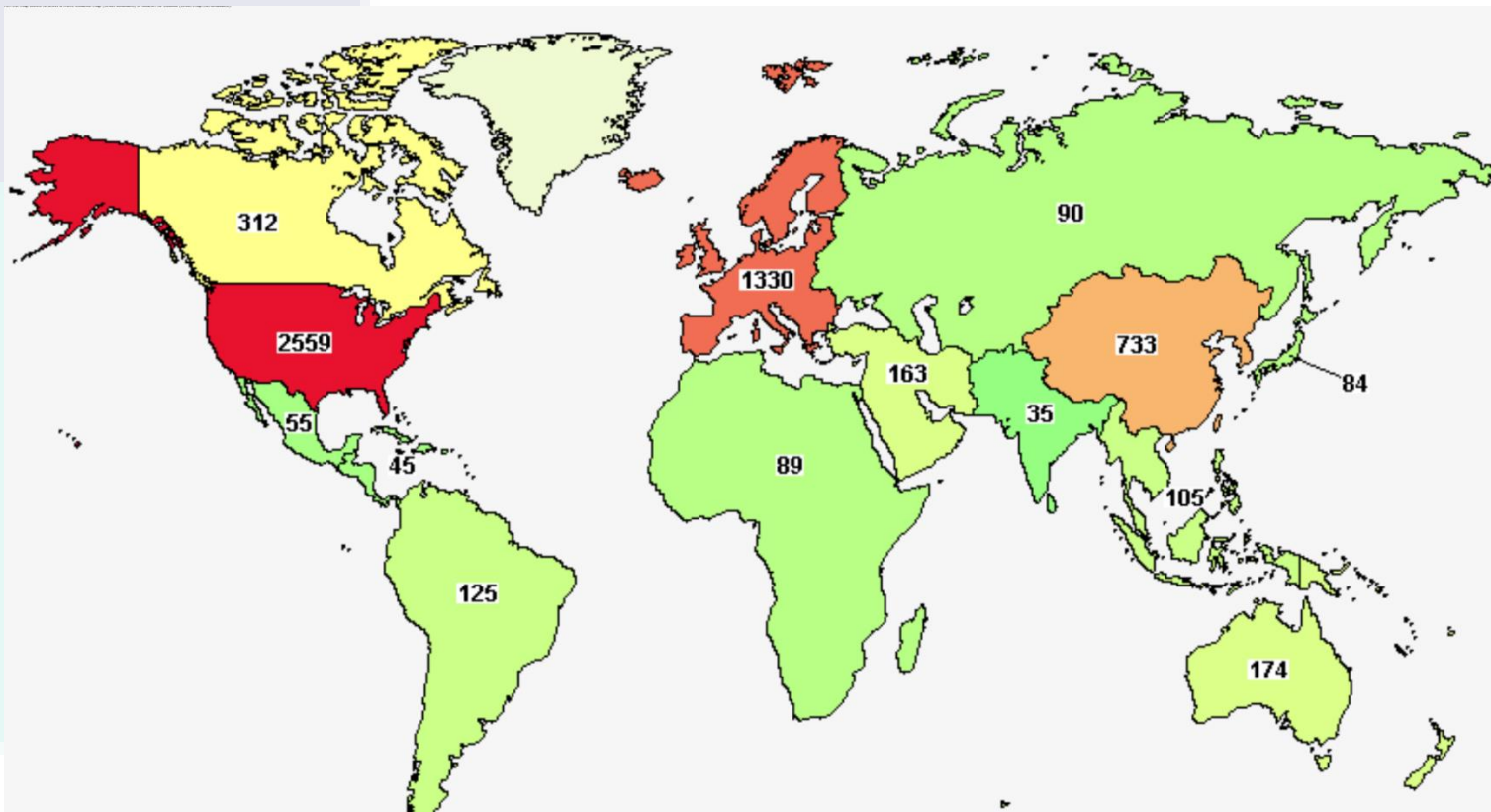




3. Pärilike haiguste ravi Eestis

1. **Ennetavad ravimeetmed ehk elumuse pikendamine**
Näit: *BRACA* geenivariante kandjate regulaarne skriinimine, ennetav operatsioon
2. **Dieetravi** - näiteks fenüülketonuria, klassikaline galaktoseemia
3. **Puudujääva komponendi asendus** – näiteks vitamiin B12 puudulikkus
4. **Kofaktor ehk *chaperone* ravi** – koesüüm Q10, vitamiin B1 ja B2 mitokondriaalsete haiguste korral; biopteriin fenüülketonuuria ravis
5. **Ensüümasendusravi** – Fabry ja Gaucheri tõbi, Pompe haigus, mukopolüsahharidoos II
6. **Tüvirakkude, maksa ja tüümuse siirdamine** (nii Eestis kui ka välismaal)
7. **Geeniteraapia**

Geeniteraapia kliinilised katsed www.ClinicalTrial.gov andmetel



- Silmahaigused (76)
 - Pigmentretiniit
 - Leberi amauroos
- Ainevahetushaigused (137)
 - AADC puudulikkus
 - Sanfilippo haigus
- TNS haigust (243)
 - Parkinsoni tõbi
 - Alzeimeri tõbi
 - Spinaalne lihasatroofia

5,148 geeniteraapia katset on käimas kogu maailmas (11.02.2022)

3. Geeniteraapia – Eesti patsientidel



1. AADC (aromaatsete aminohapete dekarboksülaasi) puudulikkus
2. Sanfilippo haigus ehk mukopolüsahharidoos IIIA
3. Spinaalne lihasatroofia tüüp I

3. Geeniteraapia – AADC puudulikkus – haigusjuht 3

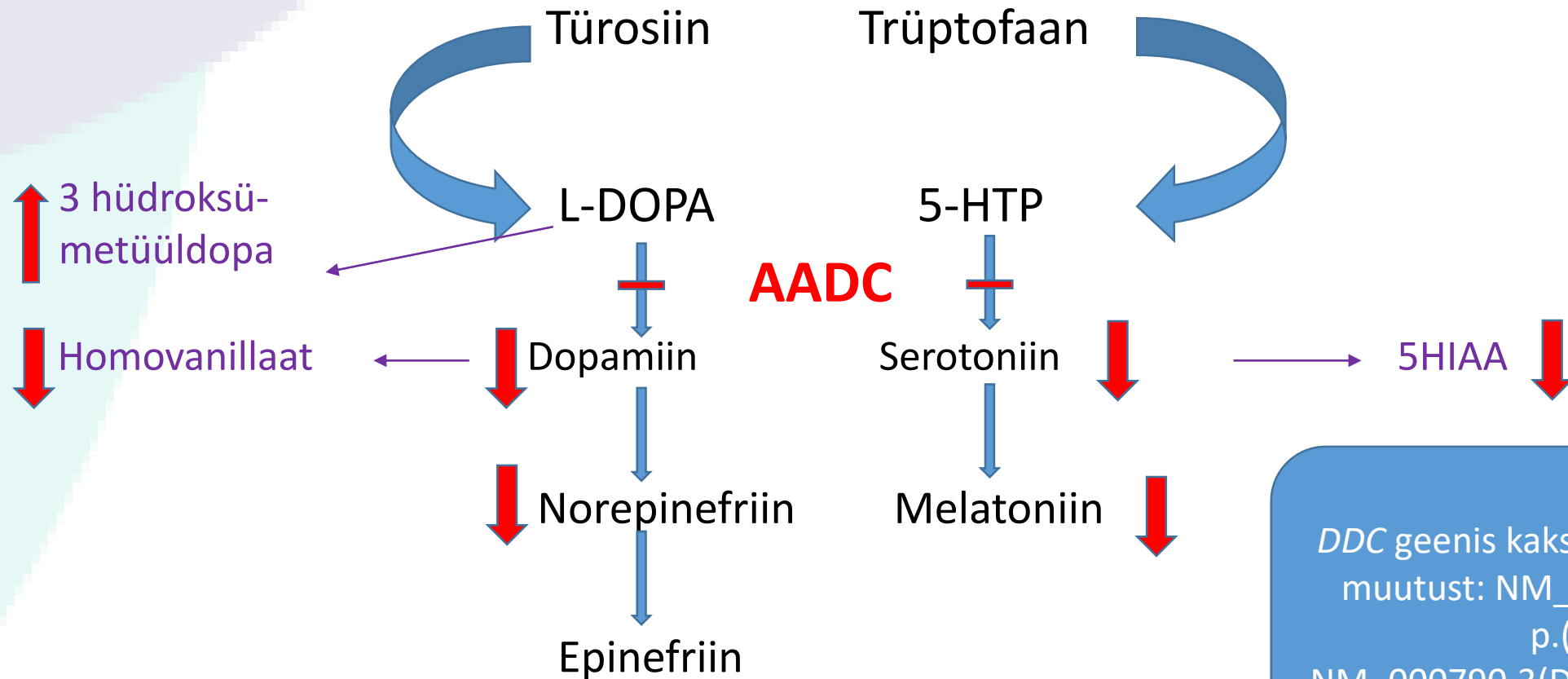


- 2 venda: AADC puudulikkuse diagnoos 9,5 ja 7,5 aastast
- Oluline motoorse arengu mahajäämus: ei istu, rooma ega tõuse püsti
- Kehatüve hüpootoonia, jäsemete spastilisus, elavad k/p refleksid
- Düstooniad, nooremal okulogüürsed kriisid
- Aju MRT vanemal normis, nooremal kerge hüpomüelinisatsioon
- Emotsionaalne areng oluliselt parem, arusaamine hea



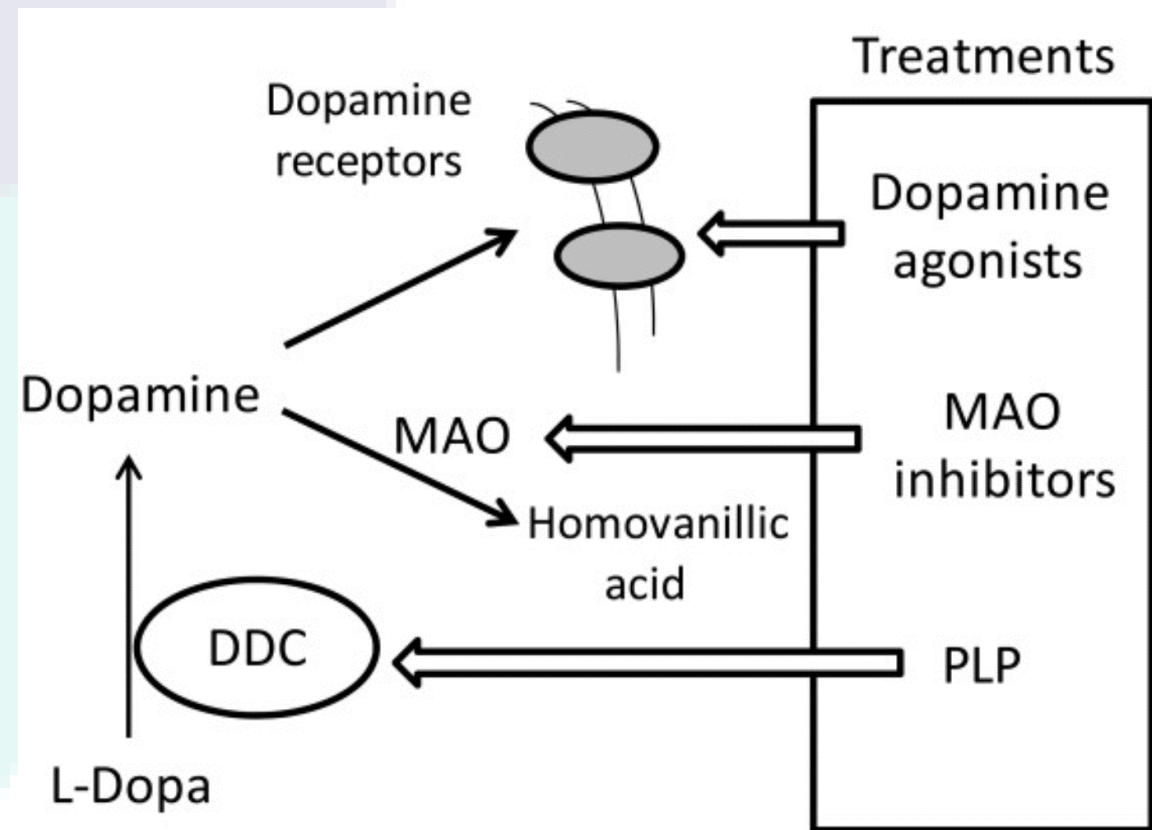
Vanem 9,5 aastane Noorem 7,5 aastane

3. Geeniteraapia – AADC puudulikkuse metaboolne rada



DDC geenis kaks heterosügootset missense muutust: NM_000790.3(DDC):c.304G>C p.(Gly102Arg) ja NM_000790.3(DDC):c.476C>T p.(Ala159Val)

3. Geeniteraapia – AADC puudulikkuse medikamentoosne ravi



- Puudujäävate komponentide asendus:
- Dopamiini agonistid (alates 09.2003)
- MAO inhibiitorid (alates 02.2005)
- Foliinhape (alates 11.2014)
- Kofaktor ravi: Vitamiin B6 (püridoksiin) (alates 09.2003)
- Kõikidele ravimitele on taotletud EHK-st erandkorras 100% soodustus
- Antud ravi ei paranda patsientide motoorset seisundit

3. AADC puudulikkuse geeniteraapia



- Krystof Bankiewicz, University of California, San Francisco: AAV2-hAADC manustamine ajus substantia nigra ja ventraalsesse tegmentumi piirkonda.
- Taastab AADC funktsiooni, dopamiini ekspressiooni putamenis ja parandab motoorset funktsiooni
- Chien et al., 2018: 18 patsienti raske AADC puudulikkusega – kõik oskused puudusid (21 k-8,5a). 2 aasta möödudes: 39% istub abita, 28% tõuseb püsti abiga, neist 2 kõnnib.
- Vanem vend: 27 aastane
- Patsiendile on teostatud 5 septembril 2019.a. Varssavis, Poolas AAV2-hAADC viirusvektoriga geeniteraapia. Vektori sihtmärki jõudmine on kinnitunud aju MRT uuringul.
- Protseduur tehtud ClinicalTrials.gov: NCT02852213 raames tasuta.
- Haiglakulude rahastus tuli TÜK Lastefondist ja perekonna poolt kogutud rahast.

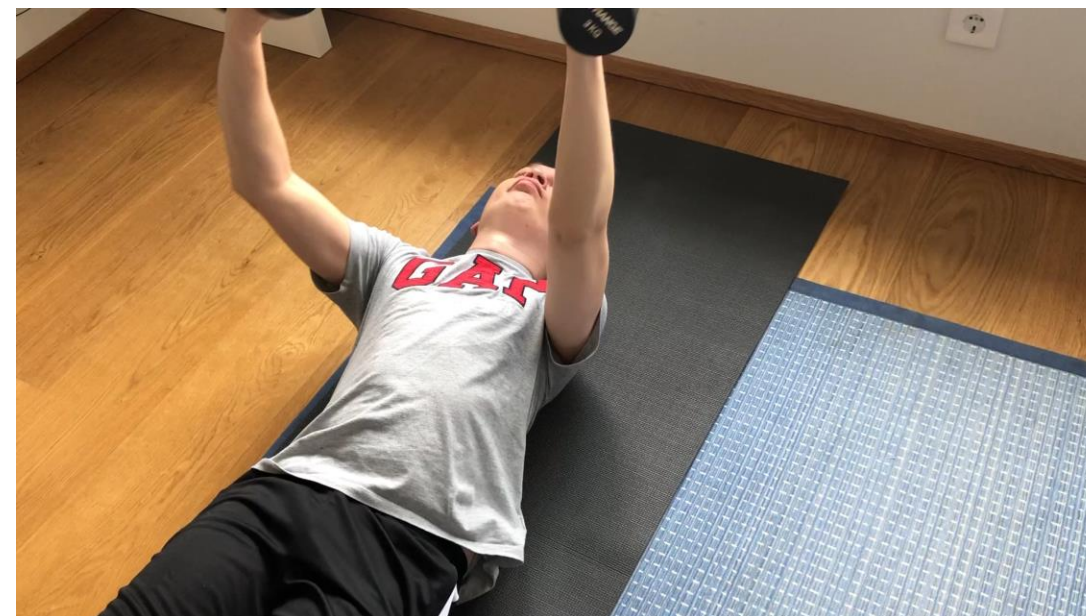


3. Geeniteraapia – AADC puudulikkus – haigusjuht 3



- Patsient on teinud väga suuri edusamme füüsilises arengus. Tema lihastoonus on oluliselt paranenud
- Ta suudab ilma abita iseseisvalt istuda, vabalt tõsta käsi ette, ülesse ja kõrvale, samuti suudab ta tõsta ennast ise ülesse tooli seljatugedele ja voodist. Füsioterapeudi abiga ja kasutades tugesid, suudab ta teha ka mõne sammu.
- Patsient suudab selgelt vastata lihtsamatele küsimustele.
- Biokeemiliselt on aju olulisema virgatsaine dopamiini taset määrava metaboliidi – homovaniilhappe kontsentratsioon ajus juba 6 kuud peale siirdamist 2 korda kõrgem kui enne diagnoosi ehk normi alumisel piiril.
- Patsient on maailmas kõige vanem geeniteraapia läbinud AADC puudulikkusega patsient kuid tema geeniteraapia järgsed tulemused on väga head.

3. Geeniteraapia – haigusjuht 3



3. Geeniteraapia – spinaalne lihasatroofia (SMA)



- Seljaaju eessarve motoneuronite degeneratsioon, mis põhjustab sümmeetrilist lihaste nõrkust.
- Haiguse eest vastutab *SMN1* (*Survival of motor neuron 1*) geen. Enamus juhtudel kas 7 või 7-8 eksoni homosügootne deletsioon.
- *SMN2* geeni koopiate arv mõjutab haiguse kulgu ja raskusastet.
- Annabelil diagnoositi 3 kuuselt SMA1 alavorm
 - 4 kuuselt teostati Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi) geeniravi USA Nationwide Children's Hospitalis (3. juulil 2019)
 - Ravi maksumus on \$2.125 miljonit.
 - Ravi sai võimalikuks tänu Lastefondi kampaaniale

3. Geeniteraapia – SMA ravi Eestis



Name	Stage	Marketed/Developed By	Type of Therapy	Who Can Take it
Spinraza	FDA-approved	Biogen	SMN-enhancing	All ages and types.
Zolgensma	FDA-approved	Novartis Gene Therapies	SMN-enhancing	Patients with SMA up to 2 years of age.
Ervysdi	FDA-approved	Genentech/Roche	SMN-enhancing	Adults and children 2 months of age and older.
Reldesemtiv	Phase 2 trial completed	Cytokinetics/Astellas	Non-SMN (muscle drug)	Trials have tested the drug on patients with SMA types 2, 3 and 4 who are age 12 or older.
LMI070	Phase 2 trial ongoing	Novartis	SMN-enhancing	
AVXS-101 (IT)	Phase 1 trial ongoing	Novartis Gene Therapies	SMN-enhancing	5 years of age with 3
SRK-015	Phase 2 trial ongoing	Scholar Rock	Non-SMN (muscle drug)	type 2 or 3.

2022.a. alates 100% soodustusega

3. SMA diagnostika ja ravi Eestis



Tartu Ülikooli Kliinikum
Harvikaiguste kompetentsikeskus

Hoolivus Päädevus Usaldusväarsus

[Tutvustus](#) [Patsiendile](#) [Kolleegile](#) [Kontakt](#) [Infomaterjalid](#) [Meie partnerid](#) [Uudised](#)



Meist meedias



Mis on haruldane haigus ehk harvikaigus?

Mis on kliinikumi harvikaiguste kompetentsikeskus?

Kuidas kompetentsikeskus töötab?

Millal pöörduda harvikaiguse kompetentsikeskusesse?

Kuidas pöörduda harvikaiguste kompetentsikeskusesse?

- Miks haruldasi haigusi on niivõrd keeruline ravida? 09.03.2022 (artikkel, eesti keeles)
- Rahvusvaheline harvikaiguste päeva seminar "Spinaalne lihaskatroofia (SMA) - uued ravi ja diagnostika võimalused Eestis" 04.03.2022 (video, eesti keeles)
- Harvikaiguste päeva ümarlaud 28.02.2022 (video, eesti keeles)
- Tervist! 27.11.2021 (video, eesti keeles)
- Pere ja kodu 16.11.2021 (artikkel, eesti keeles)
- Med24.ee 5.11.2021 (artikkel, eesti keeles)
- Eesti Päevaleht 5.11.2021 (artikkel, eesti keeles)
- Tervisegeenius 5.11.2021 (artikkel, eesti keel)

Erilised tänusõnad!



Kaasprof. Sander Pajusalu



Dr. Karit Reinson



Dr. Kai Muru



Kaasprof. Tiia Reimand



Dr. Tiina Kahre



Suur tänu!

Patsientidele ja nende perekondadele, kes on lubanud oma kliinilisi andmeid publitseerida!
Kõigile teistele kolleegidele kliinilise geneetika osakonnast, Lastekliinikust ja Tallinna lastehaiglast!