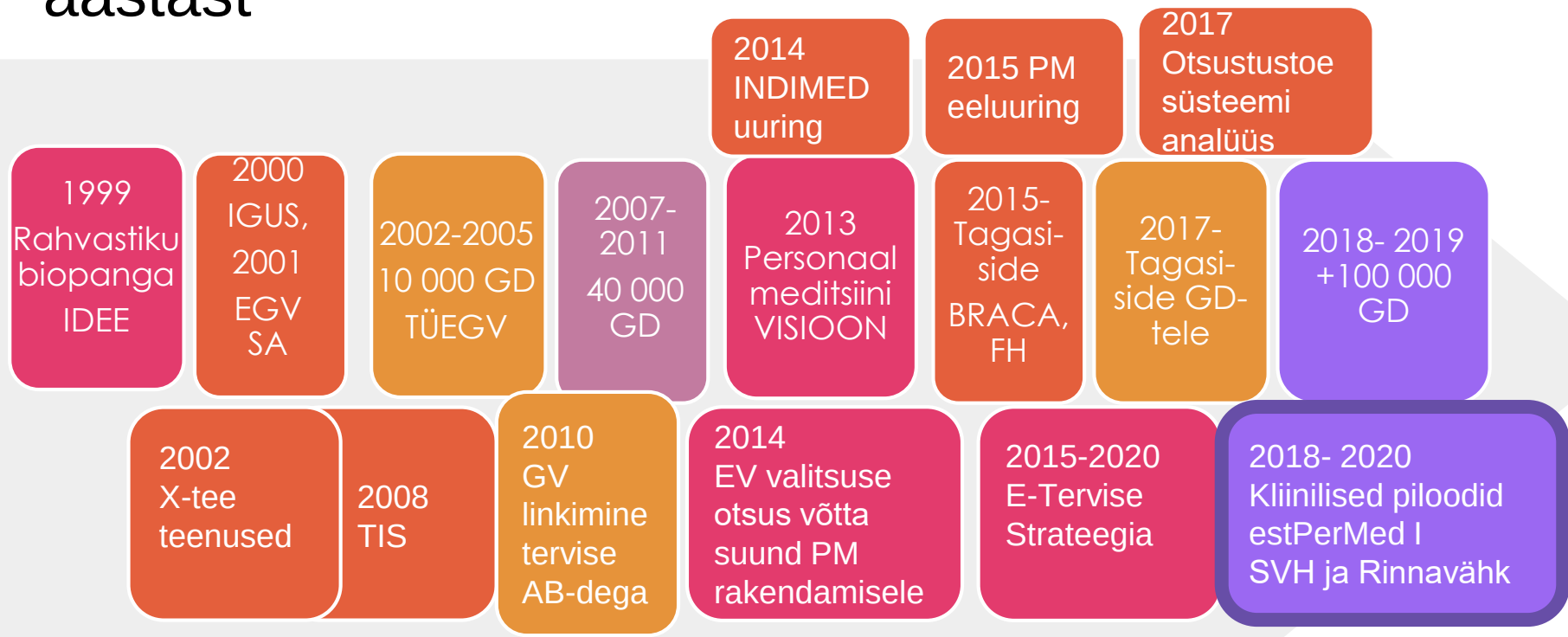


Personaalmehitsiini areng Eestis alates 1999 aastast



Personaalmehitsiini rinnavähi ja südame- veresoonkonna haiguste kliinilised juhtprojektid - geeniandmetest täppisennetuseni

Krista Kruuv-Käo
projektijuht
estPerMed I

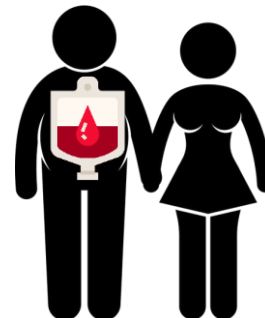
Meditsiin 2019 Täppisrahastus ja –ravi tervishoius
Tallinn, 11. detsember 2018



Kalle ja Ere



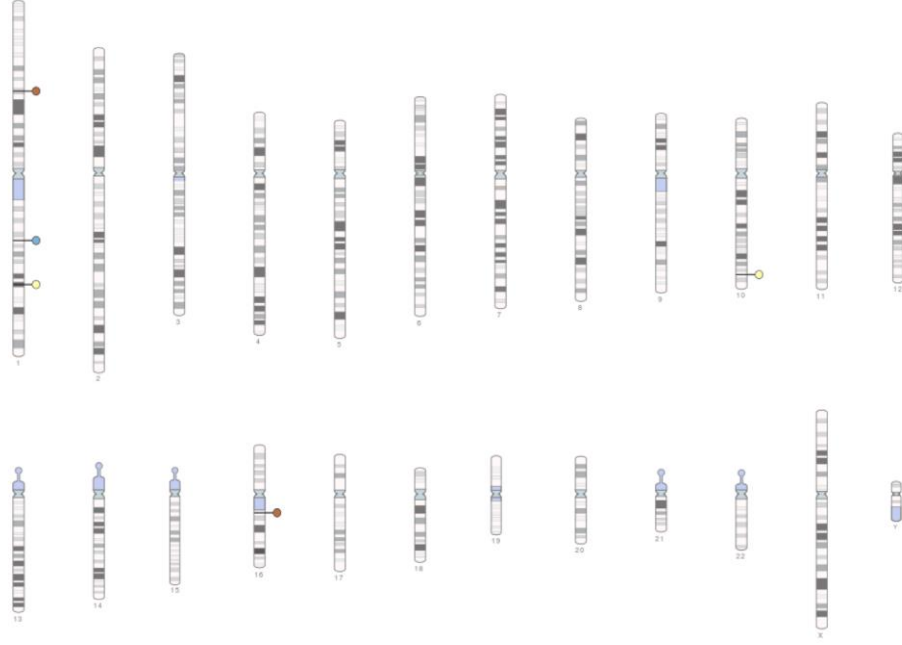
Ain ja Säde



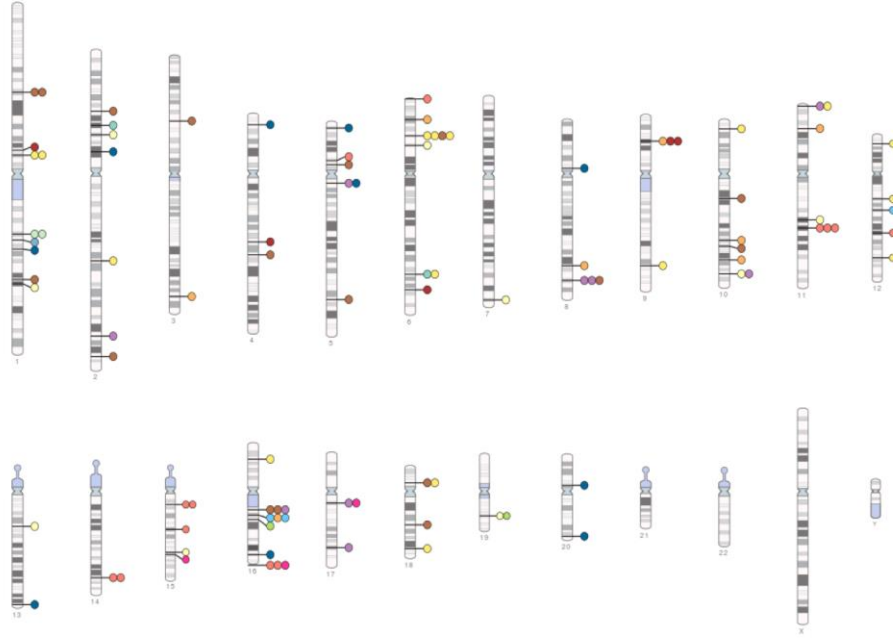
2005



2006



2007



2008



2009



2010



2011



2012



2013



Hetkeseis

- Digestive system disease
- Cardiovascular disease
- Metabolic disease
- Immune system disease
- Nervous system disease
- Liver enzyme measurement
- Lipid or lipoprotein measurement
- Inflammatory marker measurement
- Hematological measurement
- Body measurement
- Cardiovascular measurement
- Other measurement
- Response to drug
- Biological process
- Cancer
- Other disease
- Other trait



Pärilikkusaine mutatsioonide mõju

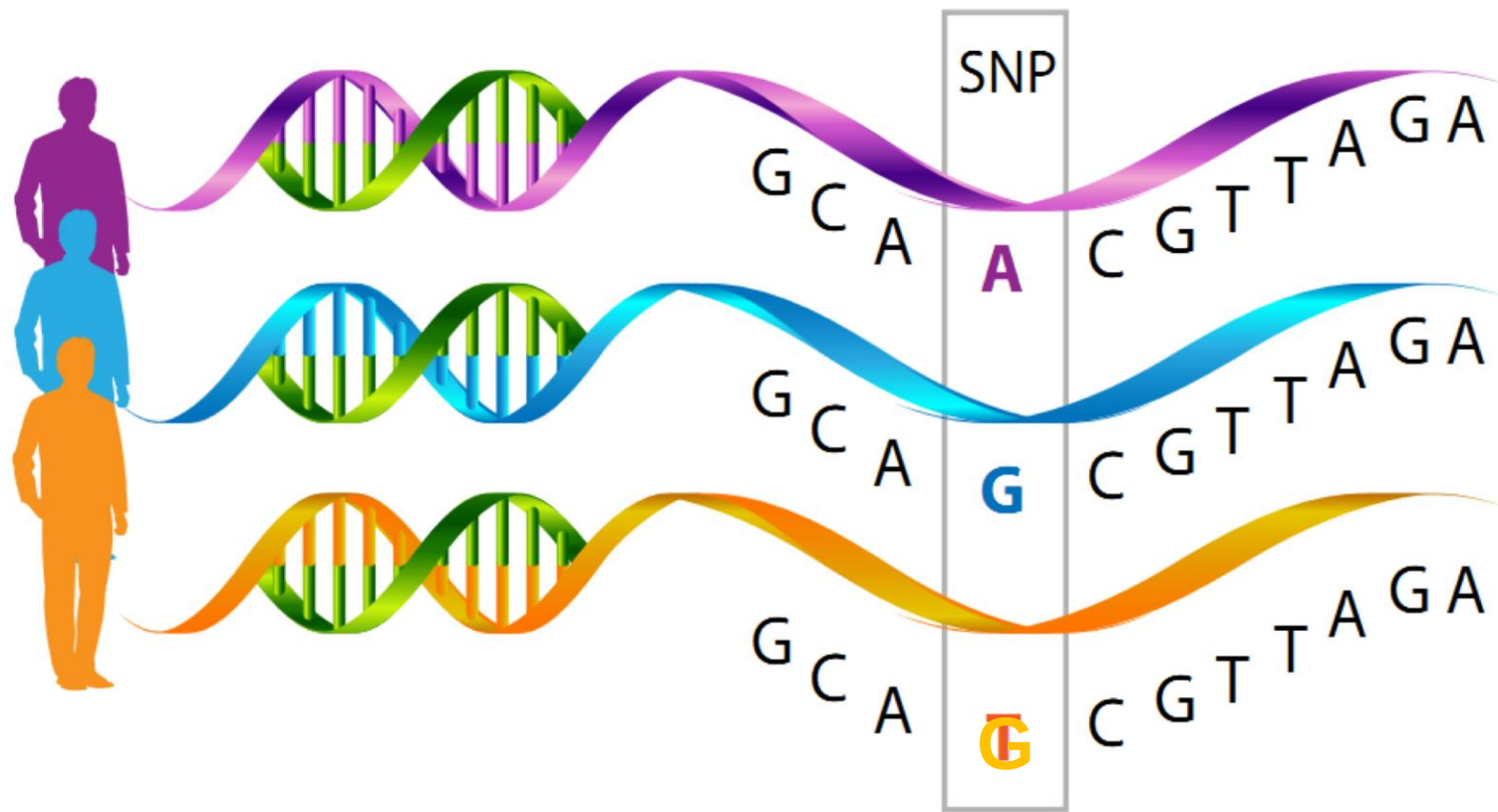
Downi sündroom – muutus kromosoomide arvus, 21xxx (Eestis 1:1100 elussünni kohta)

Tsüstiline fibroos – ühe geeni haigus, geenidefekt 7 kromosoomi pikal õlal (Eestis esinemissagedus 1:4500)

- Pärilik hüperkolesteroleemia (FH) – pärilikud geenivariandid APOB, LDLR, PCSK) (0,5% Eesti elanikkonnast)
- Pärilik rinnavähk BRCA1/2, TP53 jt. (5-10% rinnavähi juhtudest)

Rinnavähk, eesnäärmevähk, koronaarhaigused (CAD), II tüüpi diabeet jt. polügeensed komplekshaigused, mille puhul mutatsioonid on väga paljudes geenides. Iga üksiku geenivariandi mõju on väike, kuid variantide summeerides saadakse haiguste riskiskoor (PRS)

Geenivaramus 50 000 geenikaarti



2019 aastal 150 000 geenikaarti. 100 000 GD projekt - novembri lõpuks kogutud üle 80 000 vereproovi.

GWAS catalog

(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/diagram>)

SNP-trait associations for cardiovascular diseases



Kõrgelt
polügeensed
haigused –
efektiivne
riskiskoor
kombineerib suurt
hulka üksiku
nukleotiidi
polümorfisme
(SNPs)

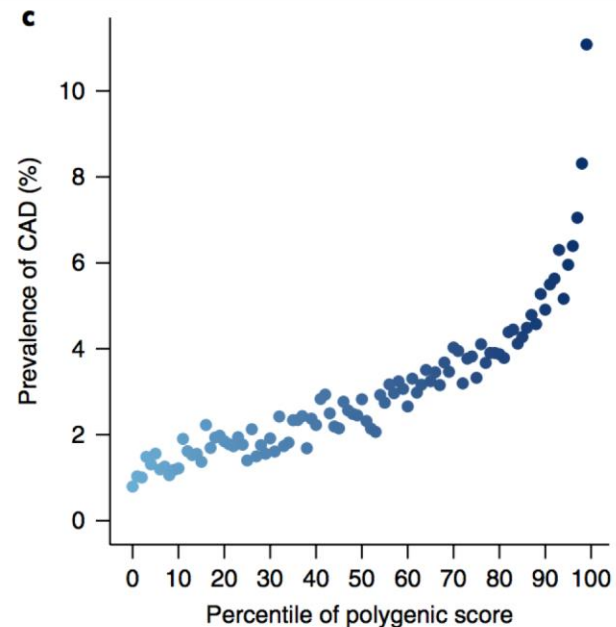
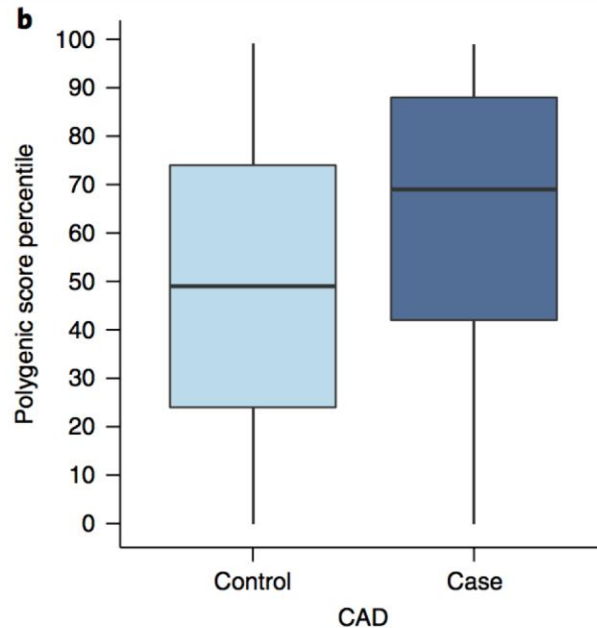
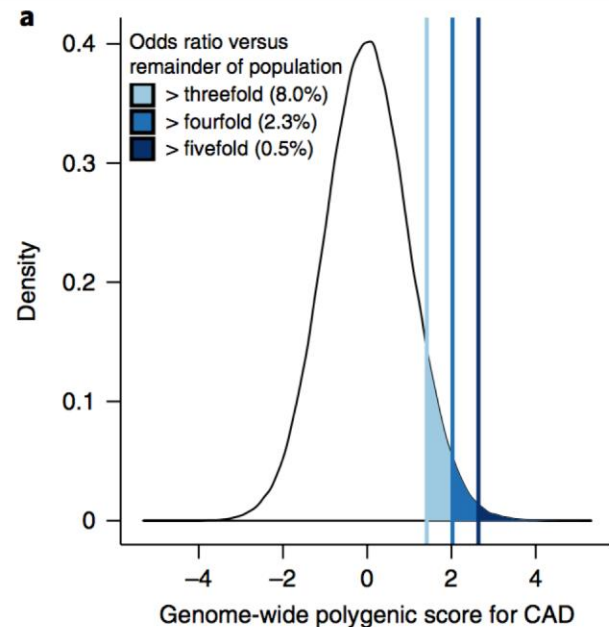
Published 13 August 2018

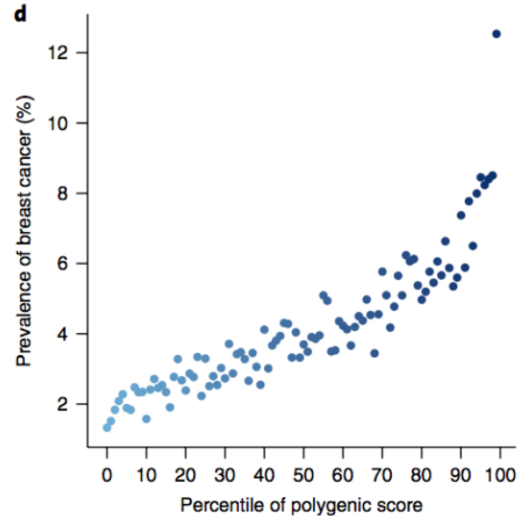
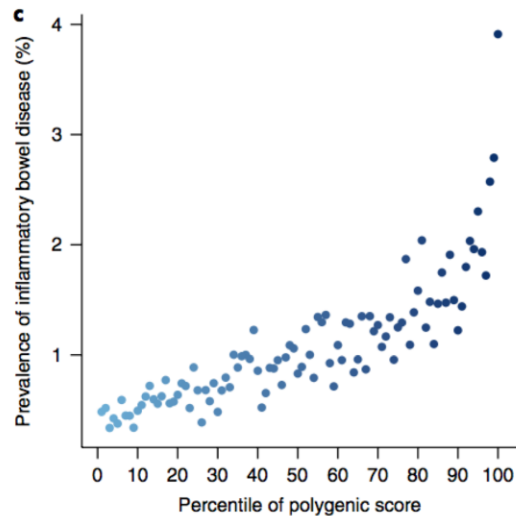
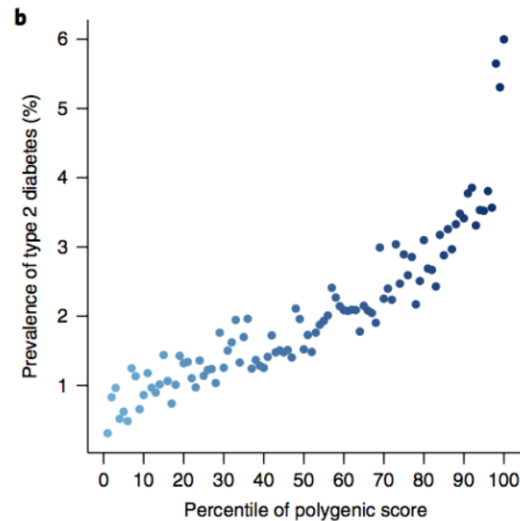
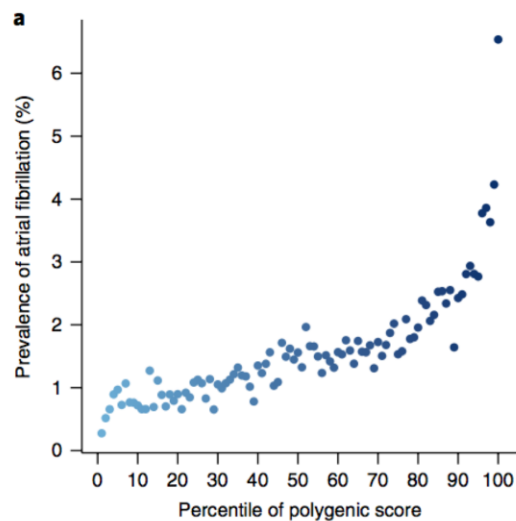
Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations

Amit V. Khera^{1,2,3,4,5}, Mark Chaffin^{4,5}, Krishna G. Aragam^{1,2,3,4}, Mary E. Haas⁴, Carolina Roselli⁴, Seung Hoan Choi⁴, Pradeep Natarajan^{2,3,4}, Eric S. Lander⁴, Steven A. Lubitz^{2,3,4}, Patrick T. Ellinor^{2,3,4} and Sekar Kathiresan^{1,2,3,4*}

A key public health need is to identify individuals at high risk for a given disease to enable enhanced screening or preventive therapies.

CADi polügeenne riski skoor (PRS)

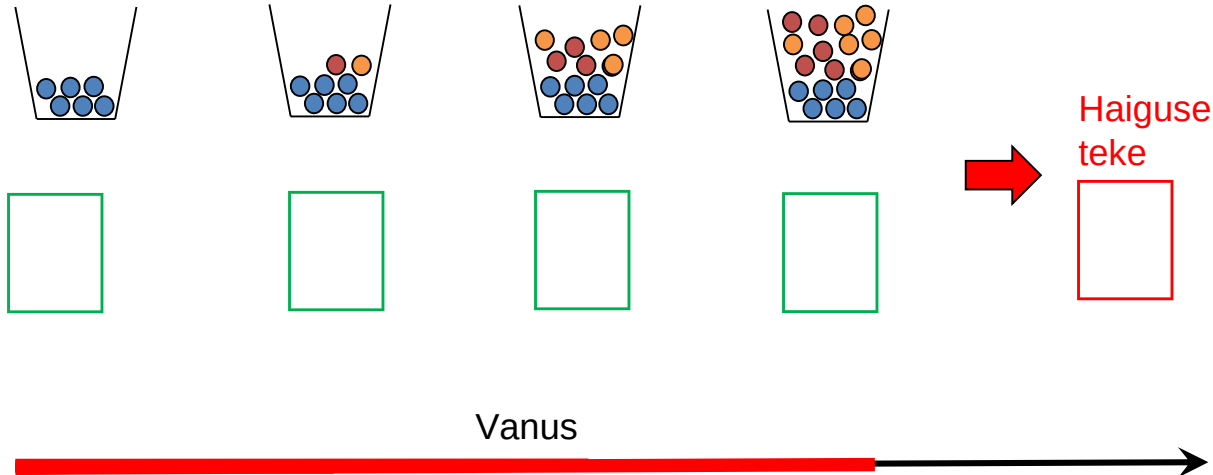




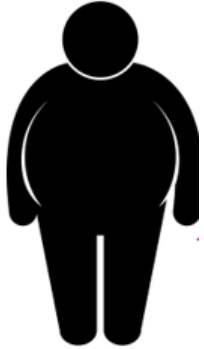
**In UK Biobank
testing dataset
19.8% of
participants were at
 $\geq$ threefold
increased risk for at
least 1 of the 5
diseases studied**

Erinevad riskifaktorid komplekshaiguste tekkimisel (on erineva kaaluga)

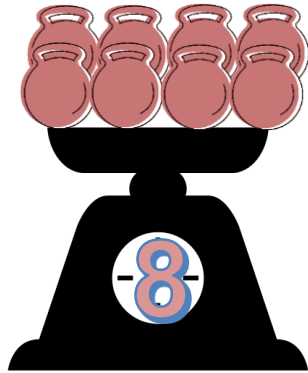
- Geneetiline risk
- Vanus
- Keskkond, tervisekäitumine, **rasvumus**, jne.



Kalle



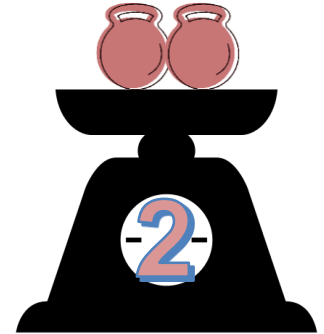
Ere



Ain



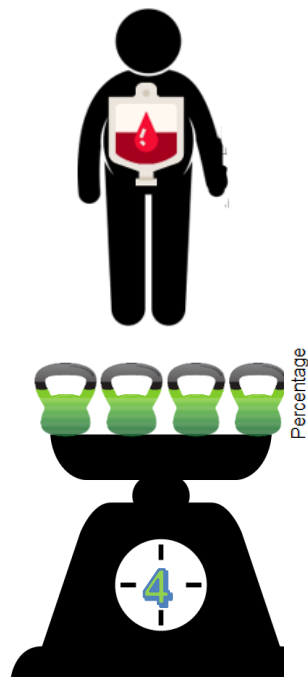
Såde



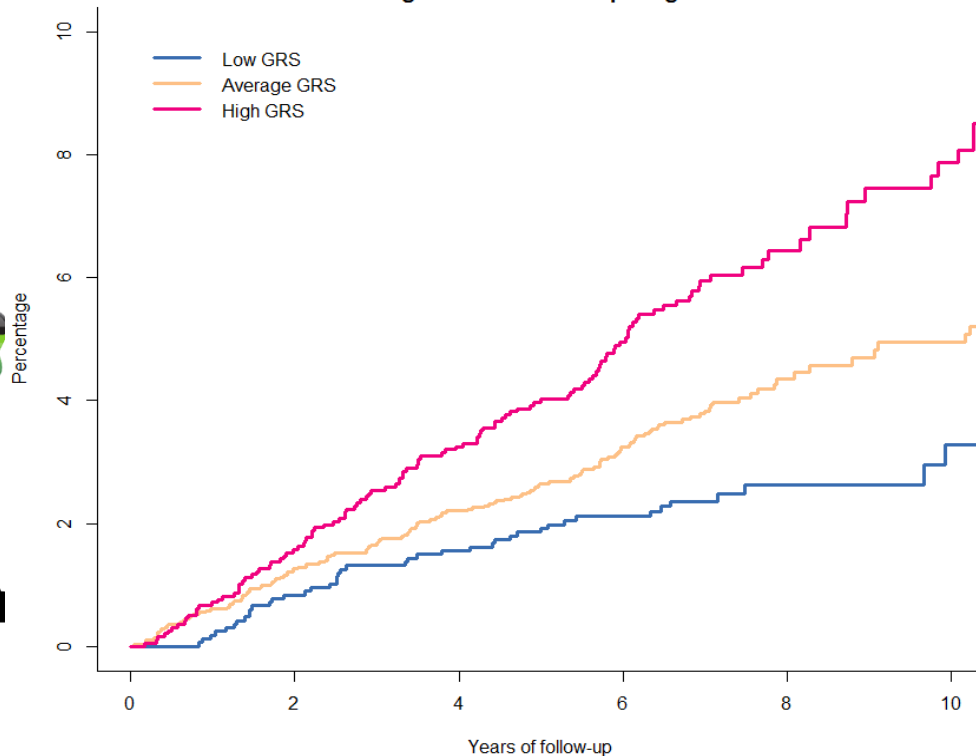
Kõrgeima PRS-ga tervetel meestel on 2,5 x kõrgem risk haigestuda 10 aasta jooksul müokardi infarkti

Cumulative incidence of myocardial infarction among men over 40 years

taking into account competing risks

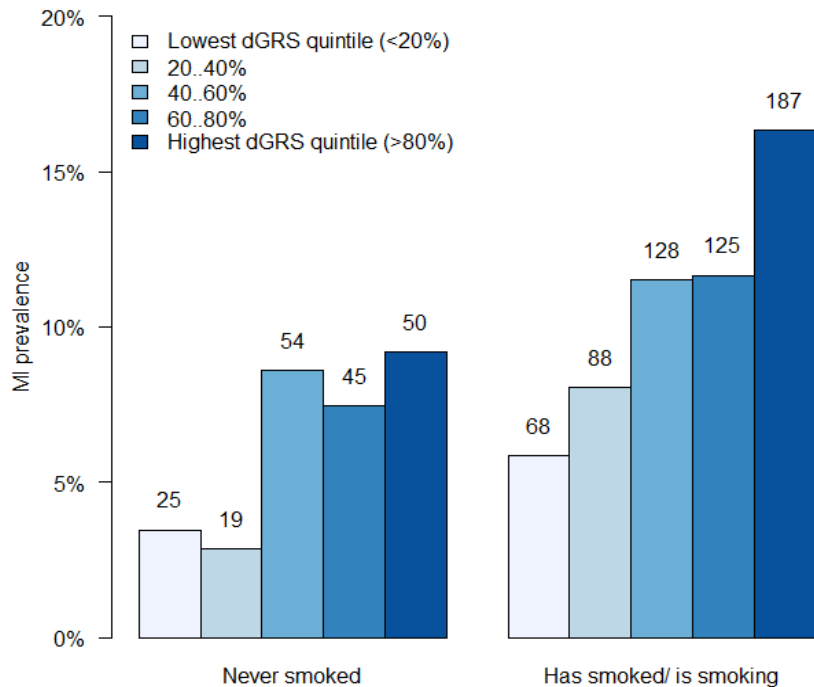


Ain

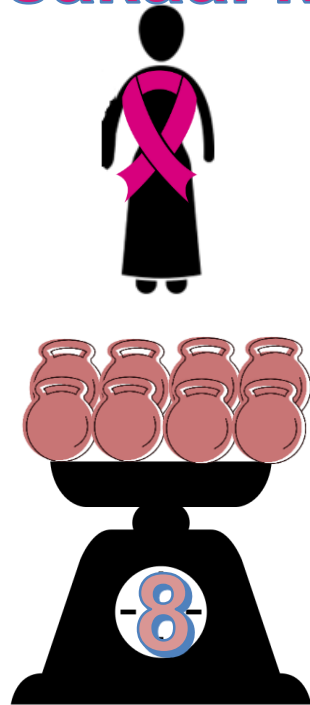


Kalle

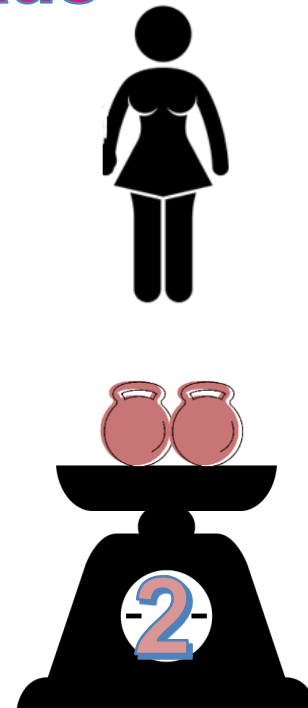
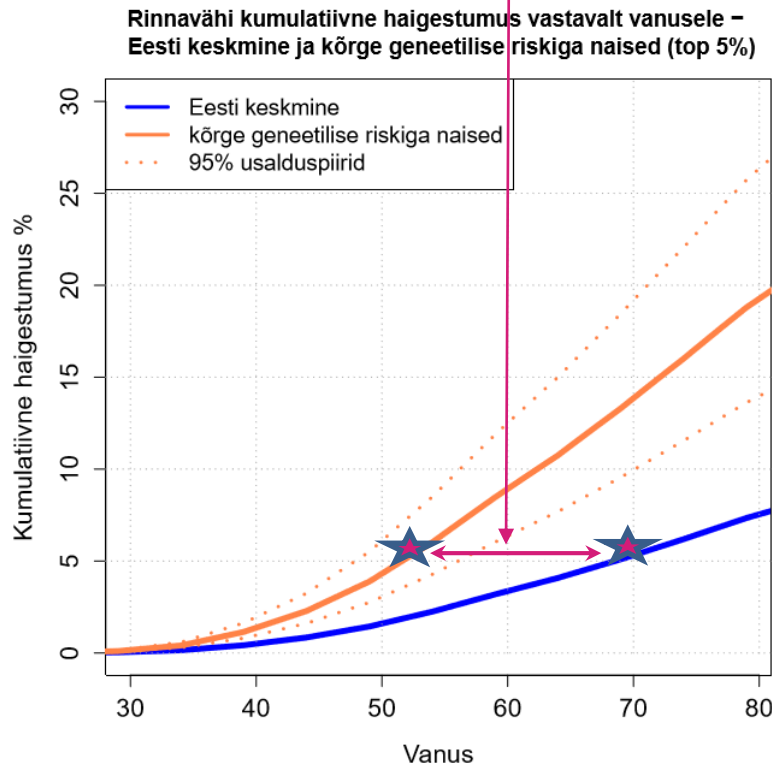
Müokardiinfarkti esinemissagedus 9397 35-37 aastase mehe hulgas arvestades suitsetamise kategooriaid ning PRS



16 aastat varem sama haigestunute osakaal kui 70. eluaastaks rahvastikus



Ere



Säde

Personaalmeditsiini kliinilise juhtprojekti eesmärgid

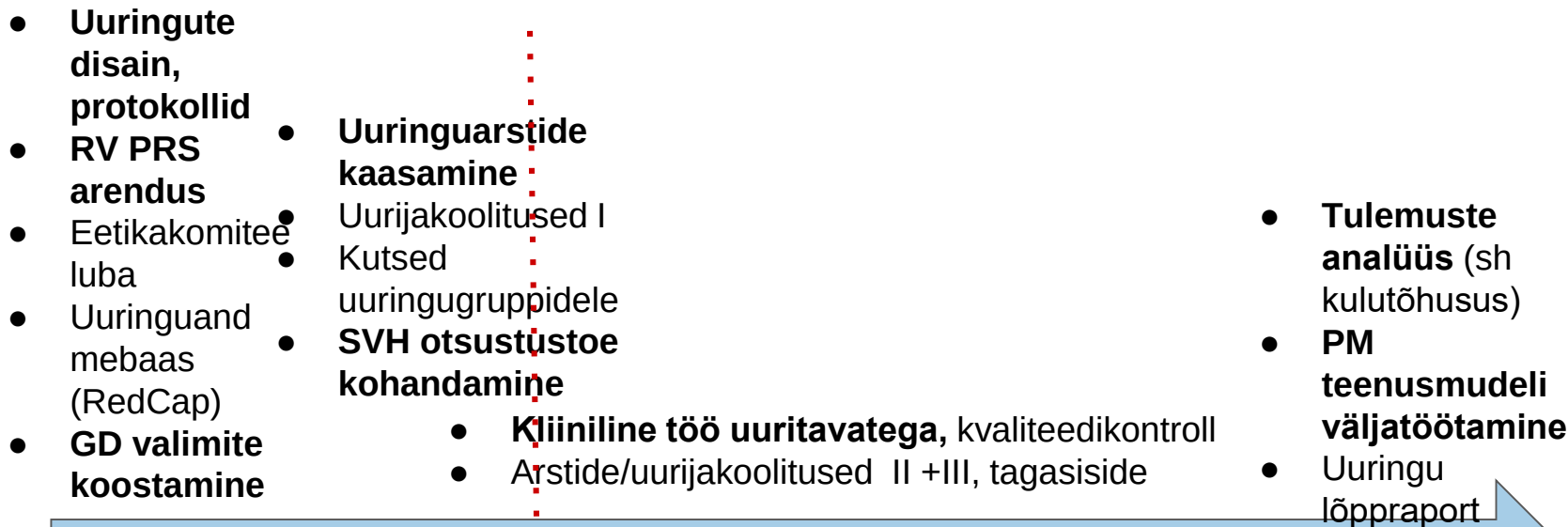
1. Arendada, valideerida ja hinnata uusi geneetilist informatsiooni kaasavaid lähenemisi haigusriskide arvutamiseks ning nende kasutamiseks igapäeva meditsiinis haiguste ennetamiseks ja ravi tõhustamiseks;
2. Töötada välja personaalmeditsiini teenusemudel;
3. Testida personaalmeditsiini andmetaristut ja otsustustuge, kaardistada ilmnevad probleemid ja pakkuda välja kliiniliste komponentidega seonduvaid lahendusi süsteemide täiustamiseks.

Projekti lõpus saab uuringu tulemuste põhjal otsustada, **kuidas juurutada personaalmeditsiini ehk uut tüüpi kliiniline käsitus** **valitud ja uutes lisanduvates valdkondades** Eesti tervishoiusüsteemis.

Uuringu kliinilised alaprojektid

Rinnavähi personaliseeritud riskidel põhineva ennetuse ja sõeluuringu rakendamine	Südame-veresoonkonna haiguste proaktiivse ennetusstrateegia rakendatavus ja tervisemõju kõrge pärilikkusriskiga isikutel
Levimus- ning siirdegenoomika uuring Rakendusuuuring	Randomiseeritud kontrollitud ning siirdegenoomika uuring. Rakendusuuuring
Kõrge või mõõduka RV riski mutatsioonid (pärilik ja perekondlik) + kõrge PRS riskiskooriga (top 5%) N 22-79 EGV andmebaasis (n= 30 473)	Kõrge polügeense SVH pärilikkusriskiga (top 10%) M 30-63 ja N 40-70 EGV andmebaasis (n=28 389)
Uuritavaid 1280 sh (120 pärilikud riskigeenid)	Uuritavaid: 500 intervensioonirühm + 500 kontrollrühm. Uuringukutsed 1400 GD-le
Onkoloogid TÜK + PERH, meditsiinigeneetikud TÜK	Perearstid ~ 80 üle Eesti, kaasatud vastavalt uuringuvalimile (geenidoonorite alusel)
Keskmisest kõrgema detekteeritava geneetilise RV riskiga naiste stratifitseerimine populatsioonis + intervensioon	SVH riskiga patsientide restratifitseerimine e. koguriski kategooria muutus pärilikkusriski arvestamisel + intervensioon

Personaalmehitsiini kliinilise juhtprojekti ajakava



Rinnavähi alaprojekti kliiniline etapp algas oktoobris
(TÜK, PERH onkoloogid ja med.geneetikud), südame-
veresoonekonna alaprojekti uuritavad jõuavad perearstide
konsultatsioonidele jaanuaris 2019

SNP-de polügeenne riskiskoor (PRS)

- Ühendkuningriigi biopanga (UK Biobank) ülegenoomne assotsiatsiooniuuring, Sept. 2017
- Rinnavähi assotsiatsioonikonsortsium (Breast Cancer Association Consortium, BCAC), Nov. 2017
- Onkoloogilise geenide-keskkonna koostööuuring (Collaborative Oncological Gene-environment Study, iCOGS), 2016
- **Valideeritud Geenivaramu andmebaasil**

Artikkel
avaldamisel!

KardioKompassi®

Interaktiivne tööriist südame-veresoonkonna haigustesse haigestumise koguriski arvutamiseks ja visualiseerimiseks arstile ja patsiendile (Eesti projektis suremusrisk)

Arendaja: FIMM, Helsingi Ülikool



[Background information >>](#) [Contact >](#)

YOUR INFORMATION ►

YOUR DISEASE RISK ▼

YOUR CURRENT RISK is average, 7 %

EXPLORE how lifestyle changes may affect your risk. The risk graph below will be updated in realtime to reflect the changes.

Total cholesterol: 6.5



My measured value 6.5
Target value < 5 mmol/l

HDL cholesterol (HDL): 1



My measured value 1
Target value > 1.2 mmol/l

Systolic blood pressure: 150



My measured value 150
Target value < 120 mmHg

Smoker:

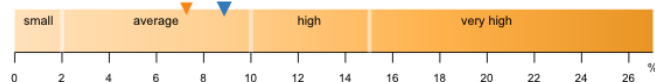


Your genetic risk score for coronary heart disease is -0.3

Deselect this item to show your risk without considering the genetic risk factors.

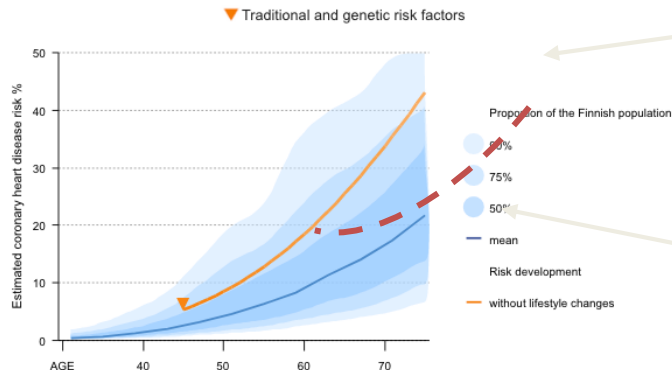


Your risk for coronary heart disease and/or stroke during the next 10 years



▼ Traditional risk factors only ▼ Your risk based on both traditional and genetic risk factors

Your risk for coronary heart disease versus the population risk



[LEARN MORE ABOUT YOUR DISEASE RISK ►](#)

SVH
personaalne
riskihinnang

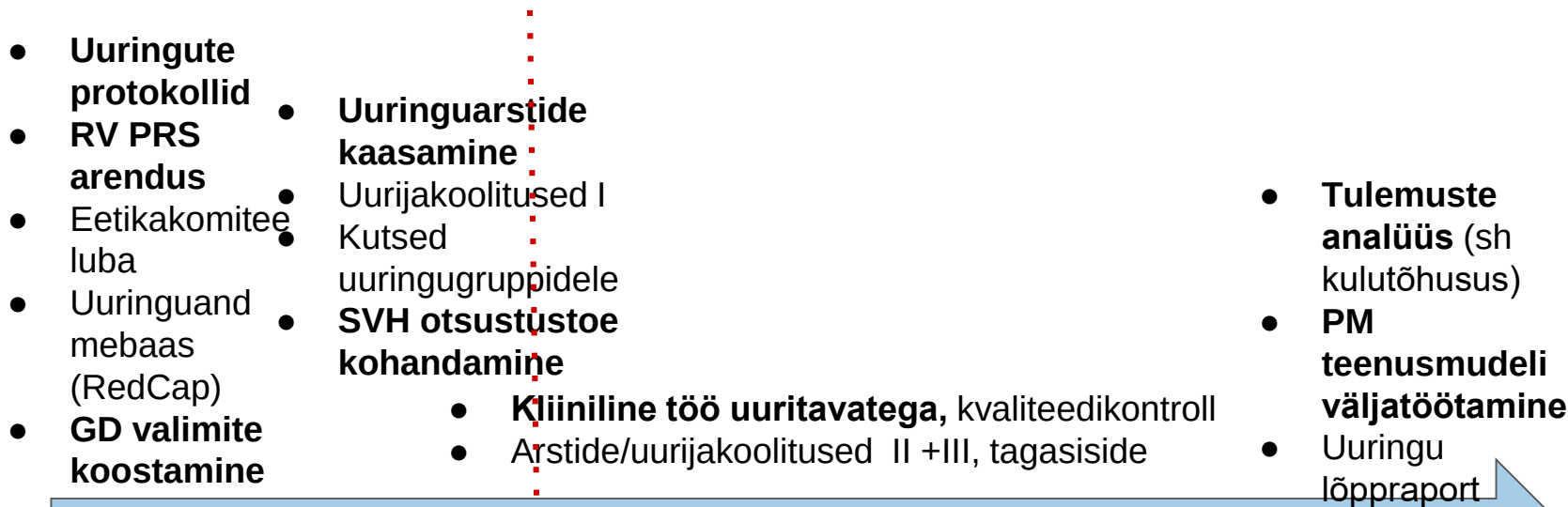
SVH
haigestumis-
riski muutus
ajas

SVH
haigestumise
risk rahvastik

elisabeth.widen@helsinki.fi

Interaktiivsed
muutujad
võimaldavad
jälgida
riskihinnangu
muutust
reaalajas

Personaalmehitsiini kliinilise juhtprojekti ajakava



• Rinnavähi alaprojekti kliiniline etapp algas oktoobris
• (TÜK, PERH onkoloogid ja med.geneetikud), südame-veresoonkonna alaprojekti uuritavad jõuavad perearstide konsultatsioonidele jaanuaris 2019

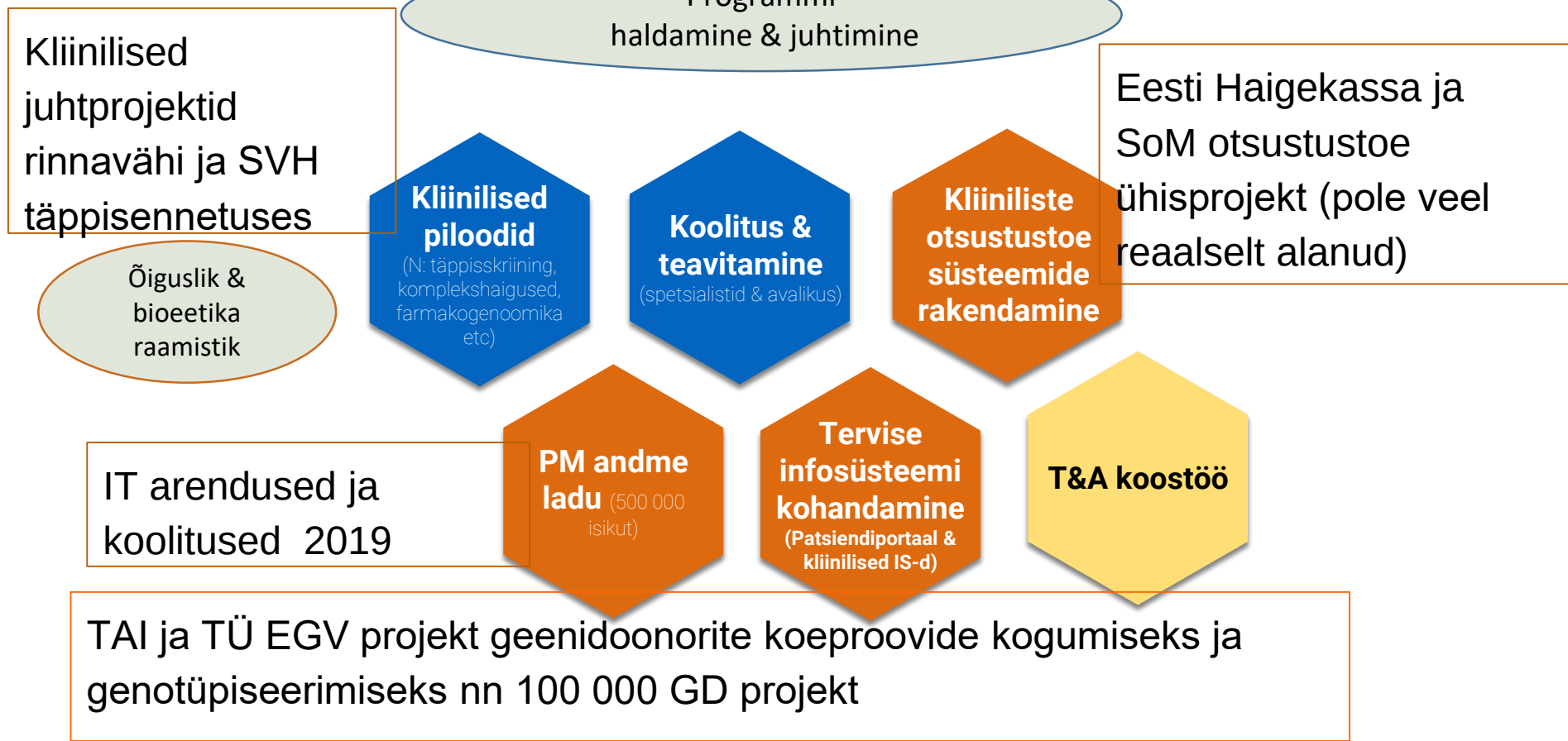
Uuringu alaprojektid – tulemuste rakendamine

Rinnavähi personaliseeritud riskidel põhineva ennetuse ja sõeluuringu rakendamine	Südame-veresoonkonna haiguste proaktiivse ennetusstrateegia rakendatavus ja tervisemõju kõrge pärilikkusriskiga isikutel
Levimus Rakend Kõrge v ja perek 79 EGV Uuritava Onkolo meditsii Keskmisest kõrgema geneetilise RV riskiga naiste stratifitseerimine populatsioonis + intervensioon → Leiame rahvastikust üles kõrge RV riskiga inimesed → Lisaks leiame üles kõrge päriliku RV riskiga perekonnad → Kutsume RV sõeluuringusse kõrgema riskiga naised varem → Ei koorma sõeluuringuga madala riskiga naisi → Rakendame preventsiiooni õigeaegselt (pärilik N 22-	Randor siirdege Kõrge p 63 ja N Uuritava Perears SVH riskiga patsientide restratitseerimine e. koguriski kategooria muutus pärilikkusrisi arvestamisel + intervensioon → Leiame rahvastikust üles kõrge SVH koguriskiga inimesed (SCORE+PRS) → Rakendame personaalset preventsiiooni õigeaegselt (proaktiivsus) → Ravime keskmisest olulisemalt kõrge riskiga isikuid, et ennetada infarktsurmasid A 30-39) le)

Kõik pole veel piisavalt hea....

- Inimgeeniuuringute seaduse piirangud – andmetele ligipääsuõiguste andmine TIS-is geenidoonori poolt
- Geeniriskide jõudmine TIS-i (või seal kuvamine)
- Andmebaaside linkimine (geenivaramu teiste andmebaasidega)
- Terviseandmete kvaliteet (standardiseeritus, struktureeritus... masinloetavus)
- Perearstide aegunud IS
- Otsustustugede süsteem (pole valmis)
- Meditsiinipersonali teadlikkus ja oskused geeniinfot kasutada

Personaalmeditsiini riikliku programmi visioon 2017. aasta alguses ja hetkeseis





Tänan!