

# Geneetikast ja geneetilisest testimisest meditsiinigeneetiku pilgu läbi

Katrin Õunap<sup>1,2</sup>

Kuni praeguse ajani on meditsiinigeneetikute peamiseks ülesandeks olnud monogeensete ehk Mendeli seaduste järgi päranduvate pärilike haiguste, kaasasündinud anomaaliate ja kromosoomihaiguste diagnoosimine ning teatud juhtudel ka ravi. Paljud komplekshaigused, näiteks diabeet, südame isheemiatõbi, vähk ja skisofreenia, on teatud geneetilise eelsoodumusega. Samas ei tegele Eesti arstid praegu oma igapäevatöös nende komplekshaiguste geneetilise testimisega. Kindlasti aga muutub see olukord tulevikus, sest tänapäeval on ülimalt kiiresti suurenenud geneetiliste testide kasutamine ja kättesaadavus nii Euroopas kui ka USAs. Geneetilise testimise laiapäevajalisem kasutus meditsiinis peaks olema kompleksne ja sisaldama 3 olulist komponenti: nõustamine testimise eel ja järel, geneetiline testimine (tehniline teostus ja tõlgendamine) ning testi tulemuste põhjal ravi või ennetusmeetmete kättesaadavus tervishoiusüsteemis. Kõik need kolm komponenti peavad olema võrdset arendatud ning rahastatud.

Me oleme kõik pärinud oma vanematelt ainulaadse geenide kombinatsiooni. See-sugune originaalne päritolu ja mitmed keskkonnast tulenevad mõjutused määravad selle, et me oleme erinevad nii välimuse, ravivastuse kui ka soodumuse poolest teatud haiguste tekkeks. Teaduslike avastuste tulemusena on võimalik uurida inimese genoomi ning seal olevat infot. Kõik laboratoorsed analüüsid, mille eesmärk on uurida inimese geneetilist staatust kindla aspekti suhtes, on geneetilised testid (1) (geneetiliste terminite seletused on toodud tabelis 1). Kas need aga vastavad kõigile meie tervise probleemidele ja annavad lahendused, mida me otsime, et olla terve ja elada kaua?

Kui vaadata ajalugu, siis 1866. aastal kirjeldas munk Gregor Mendel pärandumise seadusi, mis on tänapäeval monogeensete haiguste pärandumise alustalaks (2). Koos Archibald Garrodi inimese füsioloogia ja patoloogia kirjeldusega pärilike ainevahetushaiguste kontekstis sai alguse inimesegeneetika teaduse areng (3). Pool sajandit hiljem, 1953. aastal avastasid James D. Watson ja Francis Crick DNA kaksikheeliksi struktuuri (4). Sellele järgnes 1970. aastatel DNA uurimise erinevate tehnoloogiate areng

alates DNA eraldamisest kuni kindlate genoomipiirkondade järjestuse uurimiseni (Sangeri sekveneerimise meetod) (5). Pärilike haigustega tegelevatel arstidel-meditsiinigeneetikutel on ajalooliselt olnud võimalik pärilikke haigusi diagnoosida kolmel moel: esmalt hoolikas kliinilise sümptomatoloogia väljaselgitamine, seejärel kahtlustatava haiguse metaboliitide ehk vaheproduktide uurimine biokeemiliste meetodite teel ja/või ensüümi aktiivsuse määramine ning lõpuks genoomi uuringud (vt joonis 1). Genoomi mõiste võttis kasutusele juba Hans Winkler 1920. aastal ja see tuleneb kahest ingliskeelsest sõnast „*gene*“ ja „*chromosome*“, tähistades pärilikkuseainet ehk geene, mis on järjestatud inimese kromosoomides. Kõige kauem ehk siis 1959. aastast alates on arstidele kliinilises praktikas kättesaadav olnud kromosoomide analüüs, kus on võimalik nende arvu ja struktuuri uurida mikroskoobis (6). Ka Eestis on see esimene kasutusele võetud nn genoomiuuring, mis on juurutatud praktikasse 1960. aastate alguses ja mida kasutatakse kuni tänapäevani. Küll aga ei andnud see meetod arstidele teavet selle kohta, mis toimub geenide sees.

Esimene monogeense haiguse – Huntingtoni tõve – geen avastati 1983. aastal (7)

Eesti Arst 2015;  
94(4):211–216

Saabunud toimetusse:  
10.11.2014  
Avaldamiseks vastu võetud:  
02.03.2015  
Avaldatud internetis:  
30.04.2015

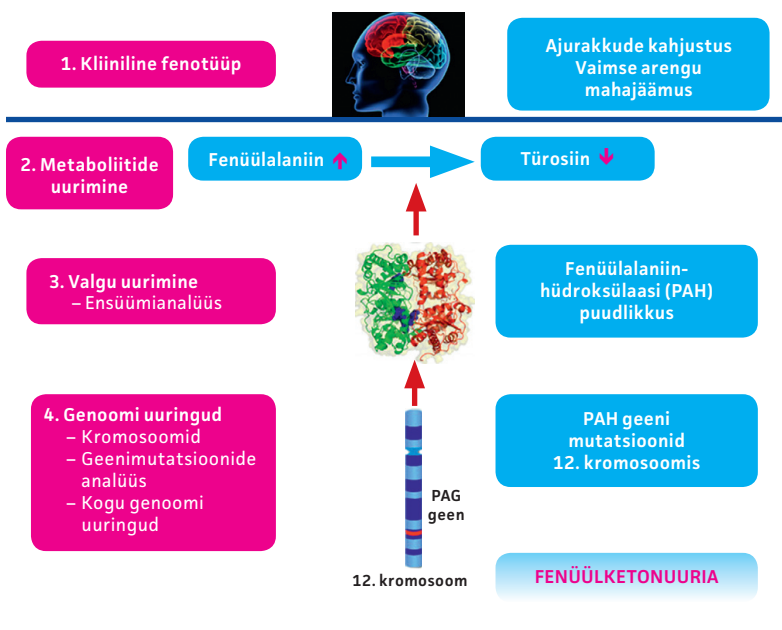
<sup>1</sup> TÜ lastekliinik,  
<sup>2</sup> Tü Kliinikumi ühendlabori  
geneetikakeskus

Kirjavahetajaautor:  
Katrin Õunap  
[katrin.ounap@kliinikum.ee](mailto:katrin.ounap@kliinikum.ee)

Võtmesõnad:  
geneetiline konsultatsioon,  
geneetiline testimine, geen,  
genoom

**Tabel 1.** Kasutatud terminite selgitus (enamiku terminite seletused on võetud A. Heinaru geneetikaõpikust kõrgkoolidele (23), tärniga märgitud terminite seletus on tõlgitud otse inglise keelest)

<b>DNA</b> – desoksüribonukleiinhape. Geneetilist infot kandev polümeer, millest koosnevad geenid.
<b>Eksoom*</b> – genoomi osa, mis koosneb eksonitest.
<b>Ekson</b> – eukarüootse geeni kodeeriv DNA-lõik, mis ühendatakse pre-mRNA kokkupõime teel teiste eksonite mRNA pidevasse järjestusse.
<b>Ensüüm</b> – valk, mis kiirendab spetsiifilist biokeemilist reaktsiooni.
<b>Fenotüüp</b> – organismi vaadeldavad tunnused, mis on määratud tema genotüübi ja keskkonnategurite koostoimes.
<b>Geen</b> – pärilikkuse ühik (DNA segment), mis asub kromosoomi kindlas punktis (lookuses).
<b>Geneetiline konsultatsioon</b> – protsess, kus patsientidele või nende sugulastele antakse infot pärilike haiguste riski kohta.
<b>Geneetiline testimine*</b> – pärilike haiguste ja haiguste eelsoodumuste geneetiline diagnoosimine biokeemiliste, kromosoomi ja/või geenitestide teel.
<b>Genoom</b> – täiskomplekt kromosoomide ja geene, mis pärandub terviküksusena ühelt vanemalt.
<b>Harvikaigus*</b> – harva esinev haigus, mis esineb harvem kui 5 inimesel 10 000-st.
<b>Kliiniline geneetika</b> – kliinilise meditsiini haru, mis tegeleb pärilike haigustega. Sellele spetsialiseerunud nimetatakse meditsiinigeneetikuteks.
<b>Komplekshaigus*</b> – haigus, mis on põhjustatud mitmete geenide, elustiili ja keskkonnategurite koostoimel.
<b>Kromosoomid</b> – eukarüootsetes rakkudes mitoosi või meioosi ajal nähtavad valkudega kondenseerunud DNA-molekulid.
<b>Monogeenne haigus</b> – ühe geeni defektse alleeli määratud haigus.
<b>Polümorfism</b> – kahe või enama geneetilise variandi olemasolu populatsiooni isendite hulgas, kusjuures vähemalt kahe variandi sagedus on suurem kui 1%.
<b>Sekvenerimine</b> – koondnimetus meetoditest, millega määratakse nukleiinhappe nukleotiidne järjestus ja polüpeptiidide aminohappeline järjestus.
<b>Varieeruvus</b> – tunnusväärtuste muutlikkus ümber populatsiooni keskmise.



**Joonis 1.** Päriliku haiguse diagnostika neli tasandit fenüülketonuuria näitel: kliiniline fenotüüp, metaboliitide analüüs, ensüümianalüüs ja genoomi uuringud.

ja sellele on järgnenud tõusvas joones monogeensete haiguste geenide n-ö kaardistamise ajastu. USA Teaduste Akadeemia algatas 1990. aastal inimese genoomi grandioosse projekti (*Human Genome Project*), mille tulemusena avaldati 2004. aastal inimese DNA molekuli primaarse struktuuri nukleotiidse järjestuse andmed (8). Nende andmete alusel on teada, et 99,9% ulatuses on erinevate inimeste DNA järjestus identne. Me erinevate inimeste DNA järjestus erineb ainult 0,1% varieeruvuse poolest ning need genoomsed varieeruvused võivad olla nii meil esinevate komplekshaiguste kui ka harvadel juhtudel monogeensete haiguste põhjustajaks (9). Eri teadlased on kiiresti asunud selgitama neid varieeruvusi, millest kõige sagedasemad on üksiku nukleotiidi polümorfismid, mille hulk ulatub juba üle 2 miljoni. Praktilises meditsiinis teeb aga keeruliseks nende tõlgendamise see, et me ei tea paljude varieeruvuste korral, kas nad mõjutavad geeni funktsiooni ning seeläbi avaldavad mõju ka meie tervisele või mitte.

Inimese genoomi projekti rahvusvahelise eetikakomitee juht Bartha Knoppers on öelnud „Kui meie teadmiste raadius suureneb, siis seda ümbritsev teadmatus suureneb veelgi“ (inglise keeles „*As the radius of knowledge gets longer, the circumference of the unknown increases even more*“) (10). Seda näevad ka meditsiinigeneetikud oma igapäevatoos. Näitena võib tuua kromosomaalse mikrokiibi analüüsi rakendamise kliinilisse praktikasse Eestis alates 2009. aastast. Selle analüüsiga on võimalik tänapäeval uurida inimese kromosoomi 10 kuni 100 korda suurema lahutusvõimega võrreldes tavapärase kromosoomianalüüsiga (6, 11). Kaasasündinud väärarengute, vaimse arengu mahajäämuse ja/või autismilaadsete tunnustega isikute uurimisel leidsime ajavahemikul 2009–2012 ligikaudu 25%-l uuritavatest ebanormaalseid koopiaarvu muutusi (12), nagu on ka kirjanduses viidatud (11, 13). Samas on aga väga tähtis rõhutada, et ainult 11%-l patsientidest arvati leitud muutused kliiniliselt oluliseks. Ülejäänud 14%-l patsientidest jäi leitud koopiaarvu muutus kliiniliselt ebaselgeks või peeti seda normi variatsiooniks. Samas teavitati nende 14% patsientide pereliikmeid enamikul juhtudel leiust ja uuriti neid kandluse suhtes ning see põhjustas neile palju küsimusi, liigset ärevust ning murelikkust. Ning lõppkokkuvõtteks, pikaajalistele uuringutele

vaatamata jäi haiguse tekkepõhjus tegelikult ikkagi selgusetuks.

7. novembri 2014. a seisuga on V. McKusicku loodud pärilike haiguste andmebaasis (*Online Mendelian Inheritance in Man*, OMIM, <http://omim.org>) 4280 geeni, mille puhul teatakse kindlalt, et nad põhjustavad mingi kindla päriliku haiguse fenotüüpi. Samas arvatakse et inimesel on ligikaudu 20 000 – 30 000 geeni (8) ning eespool nimetatud andmebaasis on kirjeldatud ainult ligikaudu pooled neist (14 746 geeni). Seega ei ole praegu kahjuks meile teada mitte kõikide inimesel esinevate geenide täpne järjestus, rääkimata väga mitmete pärilike haiguste täpsest tekkepõhjustest.

Siiani on meditsiinigeneetikute peamiseks ülesandeks olnud III etapi raviastutustes monogeensete ehk Mendeli seaduste järgi päranduvate pärilike haiguste, kaasasündinud anomaaliate ja kromosoomihaiguste diagnostika ning teatud juhtudel ka ravi. Klassikalised meditsiinigeneetiku konsultatsioonile suunamise näidustused Eestis 2014. aastal on toodud tabelis 2. Samas on paljud komplekshaigused, näiteks diabeet, südame isheemiatõbi, vähk ja skisofreenia, teatud geneetilise eelsoodumusega (14). Seega ei tohiks pärilikkuse osakaal enamiku haiguste tekkes meile olla enam üllatav ega revolutsiooniline. Kui me aga küsime perearsti või mõne teise eriala arsti käest, kas nende töö sisaldab geneetikat ja geneetilisi haigusi, siis enamik neist vastaks „ei“. Küll on aga enamikule arstidest teada, et kõige suuremaks komplekshaigusesse haigestumise riski määrab perekonna anamnees (10). Seetõttu me ei tohiks oma igapäevatoos unustada kõige lihtsamat ehk perekonna anamneesi kohta andmete kogumist, hõlmates vähemalt kolme põlvkonda. Samas ei tegele Eesti meditsiinigeneetikud oma igapäevatoos praegu nende komplekshaiguste geneetilise testimisega. Kindlasti aga muutub see olukord tulevikus.

Tänapäeval on tohtu kiirusega suurenenud geneetiliste testide kasutamine ja kättesaadavus nii Euroopas kui ka USAs (15). Selle tõttu on vaja lähiajal muuta oma käsitlust ning seadustega reguleerida geneetilist testimist kliinilises meditsiinis nii riiklikul kui ka Euroopa Liidu tasandil. Samas on enamikus riikides tervishoiusüsteemi rahalised võimalused piiratud. Kuigi tänu teaduse ja tehnoloogia arengule on mitmete geneetiliste testide hind langenud, ei ole tegelikult

**Tabel 2.** Meditsiinilis-geneetilise konsultatsiooni näidustused Eestis 2015. aastal

1.	Perekonnas haige laps (lapsed)
	a) vaimse arengu mahajäämus või hilinenud arengutähis
	b) kaasasündinud väärarengud, kasvuhäire (liigkasv või kasvupeetus)
	c) sensoorsed häired: kuulmislangus, nägemishäire
	d) käitumishäired, autism
2.	Probleemid järglaste saamisega: lastetus, korduvad spontaansed abordid ja/või surnult sünd
3.	Rasedate nõustamine positiivsete rasedusaegsete sõeltestide tõttu
4.	Pärilike ainevahetushaiguste diagnostika ja ravi
5.	Isikute testimine geneetiliste haiguste kandluse suhtes suurenenud riskiga perekondades
6.	Päriliku haiguse kahtlus täiskasvanueas
7.	Kasvajate esinemine – onkogeneetika

senini näidatud, et geneetiliste testide suurem kasutuselevõtt tooks tervishoiusüsteemis rahalist kokkuhoidu (16). Veelgi enam on näidatud, et andmete analüüsi ja säilitamise, testide tulemuste tõlgendamise, isikute geneetiline nõustamine ning edasise jälgimise kulud suurendavad üldisi tervishoiusüsteemi kulusid, mis on seotud geneetilise testimisega (17, 18). Seetõttu on hädavajalik langetada otsuseid, milliseid geneetilised testid tuleks kinni maksta riiklikust tervishoiueelarvest. Prioriteetide määramiseks on oluline teada, et geneetiline testimine koosneb kolmest osast: testi tehniline läbiviimine (nt biokeemiline analüüs, kindla geeni DNA analüüs, kogu eksoomi sekveneerimine), tulemuste tõlgendamine ja tulemuste edastamine patsiendile, andes teada, kuidas testi tulemus mõjutab tema elu (geneetiline konsultatsioon).

Seetõttu on Euroopa Inimesegeneetika Ühingu juures töötav PPPC (*Public and Professional Policy Committee*) hiljuti välja andnud oma soovitusel geneetiliste testide teostuse kohta kliinilises meditsiinis, mis on toodud ka tabelis 3 (19). Kokkuvõtvalt võib öelda, et geneetilise testimise meditsiinilise näidustuse kaalumisel on vaja esmalt hinnata, kas mingi geneetiline test toob kliinilist kasu testitavale isikule ja tema pereliikmetele või mitte. Siin on aga väga oluline nõustamise käigus küsida, kas inimene ja/või tema perekond planeerib oma elu testi tulemuste põhjal muuta. Näiteks ei ole sünnieelses diagnostikas mõtet teha invasiivset protseduuri, kui naine jätkab rasedust sõltumata sellest, kas oodataval lapsel on raske geneetiline haigus või mitte. Seejärel tuleks kaaluda haiguse avaldumise

tõenäosust ehk siis eelistada tuleks selliste haiguste testimist, mis avalduvad 100% kõigil geenimuutuse kandjatel, ja mitte testida haiguste suhtes, mille kliiniline avaldumine on vähene. Samuti tuleb siin vaadelda ka olukorda igas perekonnas individuaalselt. Näiteks seda, kuidas avaldub kandjatel pereliikmetel rinnavähi eelsoodumust põhjustav geenimuutus kliiniliselt. Oluline on hinnata ajaraami ehk siis teatud geneetilistest testidest on kasu ainult teatud

vanuses. Näiteks vastsündinute skriining, kus me diagnoosime 1. elukuul ravitavaid pärilikke ainevahetushaigusi selleks, et alustada õigeaegset ravi (20, 21). Samasuguse testimise korraldamine oluliselt hilisemas eas ei anna enam head terapeutilist efekti ja/või ei ennetata tüsistuste teket.

Teises osas on vaja hinnata tervise seisundi näidustusi geneetiliseks testimiseks ja üks oluline ning peamine tegur on siin haigusele kättesaadava ravi või ennetus-

**Tabel 3.** Geneetiliste testide prioriseerimise näidustused (tõlgitud Severini jt 2014. aastal avaldatud artiklist (19))

Kriteerium	Selgitus	Hindamise ja kasutamise väljakutsed
<b>Meditisiiniline näidustus geneetiliseks testimiseks</b>		
Kliiniline kasu indiviidile on olemas	Testi tulemusena saab määrata efektiivse ravi või ennetusmeetmed.	Harvikaiguste korral on pikaajalised ravi näidustused veel sageli vähe tõestatud. Isiku individuaalset käitumisviisi tuleks kasu hindamisel arvestada.
Kliiniline kasu testitud indiviidile puudub	Testi kasulikkust tuleks hinnata selle alusel, kas inimene ja tema perekond planeerib oma elu testi tulemuste põhjal.	Vajalikud on enam teaduslikult tõendatud elukvaliteedi paranemise hindamise kriteeriumid. Ebaselge on, kuidas hinnata testitud isiku mittetegutsemist.
Kliiniline kasu on olemas testitud indiviidi pereliikmetele	Alati tuleb hinnata testimise kasulikkust teistele pereliikmetele.	Lähisugulastel on õigus mitte teada oma seisundit ravimatute haiguste suhtes ja seda tuleks arvestada testimise õigustamise hindamises.
Haiguse tekke tõenäosus	Testid, mis annavad patsiendile vastuse suure riskiga haiguse tekke suhtes, on eelistatud testide ees, mis hindavad väikest haiguse tekke riski.	Riski hindamisel tuleks hinnata mittetäieliku avaldumist (penetrantsust), ja kui see on väike, siis tuleks seda arvestada testimise kaalumisel. Kliinilises praktikas tuleks eelistada suure haigusriskiga isikute testimist mõõduka riskiga isikute ees.
Testi tegemise aeg	Alati tuleb arvestada, et testi kasulikkus võib olla ainult teatud vanuses.	Kriteerium on oluline iga riigi kontekstis ja peaks sisaldama konkreetseid tervishoiusüsteemi pakutavaid ravi ja/või ennetusmeetmeid.
<b>Tervise seisundi näidustus geneetiliseks testimiseks</b>		
Haiguse raskusaste	Testid, mis kinnitavad raske kuluga geneetiliste haiguste esinemist, peaksid olema eelistuses nende testide ees, mille alusel kinnitatakse kerge kuluga haigusi.	Haiguse raskusastet tuleks hinnata eluea lühendamise ja/või kvaliteetselt elatud eluea pikkuse alusel. Haiguse raskusastme hindamisel tuleks kasutada erinevaid hindamisviise, kuna ainult ühe kriteeriumi alusel hindamisel võib olla otsus ebatäpne.
Haiguse progresseerumine	Nende haiguste testimine, mis arenevad alguses hiilvalt või täiesti varjatult, peaks olema eelistatud tervete isikute testimise ees, keda testitakse enne haiguse algust.	Kriteeriumi tuleks hinnata iga konkreetse haiguse kontekstis. Teatud juhtudel on haigus nii kaugelt arenenud, et diagnoosida saab paremini kliinilise pildi alusel ning geenitesti tegemise vajadus puudub. See kriteerium on pöördvõrdeliselt seotud meditsiinilise kasulikkusega ehk ennetusmeetmete kättesaadavusega tervetele või presümptomaatilistele kandjatele.
<b>Geneetilise testi hind</b>		
Hind	Madalama hinnaga geneetilised testid peaksid olema eelistatud kõrge hinnaga testide ees.	Geneetilise testi hinna hindamisel tuleks kaaluda ka kokkuhoiu ja kulutusi teistes tervishoiuvaldkondades. Täiendavad tõendusmaterjalid ja hästi korraldatud majandusliku aspekti hindamise uuringud on vajalikud. Testi hind ei tohiks olla domineeriv kriteerium, vaid üks paljudest.
Kriteeriumide osatähtsuse ehk kaalu hindamine	Testid erinevad üksteisest erinevate kriteeriumide alusel ehk siis iga kriteeriumi tuleb iga juhu puhul eraldi kaaluda. Soovituslik on mõõta ja hinnata kindla punktisüsteemiga kriteeriumide alusel. Siiski on praegu liiga vara luua kvantitatiivset hindamise algoritmi, kuna on liiga vähe tõendusmaterjali, kuidas mingi kriteerium mõjutab efektiivsust, ja samuti ei ole selged empiirilises analüüsis kasutatavad hindamiskaalad.	

meetmete olemasolu. Eelistada tuleks raske kuluga ja ilma ravita eluiga lühendavate geneetiliste haiguste testimist kergema kuluga ja ravimatute haiguste ees. Siin on aga puuduseks see, et paljude harvikaiguste korral ei ole meile teada haiguse pikaajalise prognoosi kohta laialdast infot või puudub see üldse. Samuti tuleks arvestada haiguse progressiooni, mis tavaliselt korreleerib negatiivselt kasuga tervisele. Mõni pärilik haigus võib olla nii kaugele arenenud, et ta on juba lihtsalt kliiniliselt diagnoositav ning testimine ei anna enam mingit kasu. Samas on mõne ravimatu geneetilise haiguse testimine ülioluline perekonna liikmete nõustamisel, kordusriskide hindamisel ning sünnieelse diagnostika pakkumise võimaldamisel.

Geneetilise testi hinna kriteeriumi rakendus sõltub eelkõige iga riigi tervishoiusüsteemist ehk sellest, millises mahus suudetakse geneetilist testimist rahastada. Ideaalis peaks riiklikus tervishoiusüsteemis rahastama seda komplekselt. s.t lisaks testi hinnale tuleb arvestada geneetilise nõustamise, hilisema jälgimise ja ravi kuludega. Ennetavate geneetiliste sõeltestimiste üheks oluliseks kriteeriumiks on ravi olemasolu ja selle kättesaadavus riiklikus tervishoiusüsteemis (22). Teisisõnu ei ole mõtet testida haigusi või eelsoodumust haiguste tekkeks, kui meil ei ole loodud struktuuri nende suurenenud riskiga inimeste nõustamiseks, jälgimiseks ega raviks. Samas võib see kompleksne geneetiline testimine olla küll kulukas, kuid teatud haiguste varajase diagnostika korral ei teki haigetel suuri tüsistusi ning see võib lõppkokkuvõttes tuua kokkuhoiu mujalt. Siiski tõdetakse praegu, et kokkuhoiu olemasolu ja suuruse hindamiseks on tulevikus vaja teha hästi korraldatud tervishoiuökonomilisi uurinuid (17). Lõpetuseks, hinna kriteeriumi arvestades ei tohiks harvikaiguste testimist vähem rahastada selle tõttu, et nad esinevad harva.

**Kokkuvõtteks** võib öelda, et nii Eestis kui ka teistes riikides on avalik diskussioon teemal, millised geneetilised testid peaksid olema tervishoiusüsteemis prioriteetsed alles algusjärgus. Enamik diskussiooni osapooltest tunnetab survet kulude suurenemisele. Seetõttu on kindlasti vaja selles valdkonnas välja töötada riiklik õiguslik alus. Praegu Eestis see puudub. Välja on antud ainult inimgeeniuringute seadus

(redaktsioon jõustunud 01.06.2002), mis reguleerib TÜ Eesti geenivaramu tegevust, mitte aga geneetilist testimist ja nõustamist meditsiinilises kontekstis laiemalt kogu Eestis. Kindel on aga see, et geneetilise testimise laiapõhjalisem kasutus meditsiinis peaks olema kompleksne ja sisaldama kolme olulist komponenti: nõustamine testimise eel ja järel, geneetiline testimine (tehniline teostus ja tõlgendus) ning testi tulemuste põhjal ravi või ennetusmeetmete kättesaadavus riiklikus tervishoiusüsteemis. Kõiki neid kolme komponenti peab võrdselt arendama ning rahastama.

#### VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvide konflikt.

#### SUMMARY

### Genetics and genetic testing through the eyes of a medical geneticist

Katrin Õunap<sup>1,2</sup>

Until today the main purpose of medical geneticists was to diagnose and sometimes to treat monogenic inherited diseases, congenital anomalies and chromosomal disorders. At the same time, many common diseases such as diabetes, coronary heart disease, cancer and schizophrenia have genetic predisposition. Presently physicians in their everyday practice in Estonia do not use genetic testing for common diseases. However, this situation will change in the future as the use and availability of genetic testing are rapidly increasing in the European Union and the USA. Large-scale use of genetic testing in clinical medicine should be complex, consisting of three main components: counselling before and after testing, genetic testing (technical performance and interpretation), and finally, offering of treatment or preventive measures after testing within the public health care system. All these three components should be equally developed and financed.

#### KIRJANDUS/REFERENCES

1. Geneetilised testid meditsiinilistel näidustustel (Genetic Tests for Health Purposes). European Union. [http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/07\\_Human\\_genetics\\_en/](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/07_Human_genetics_en/).
2. Henig RM. The monk in the garden. New York: Houghton Mifflin; 2000.
3. Garrod AE. The croonian lectures on inborn errors of metabolism. Lancet 1908;172:1-7.

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, University of Tartu, Tartu, Estonia

<sup>2</sup> Centre of Genetics, United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Katrin Õunap [katrin.ounap@kliinikum.ee](mailto:katrin.ounap@kliinikum.ee)

Keywords: genetic consultation, genetic testing, gene, genome

4. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953;171:737–8.
5. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *PNAS* 1977;74:5463–7.
6. Tijo HJ, Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas* 1956;42:1–6.
7. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 1983;306:234–8.
8. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931–45.
9. Collins FS, Guyer MS, Charkravarti A. Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science* 1997;278:1580–1.
10. Collins FS, McKusick VA. Implications of the Human Genome Project for medical science. *JAMA* 2001;285:540–4.
11. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86:749–64.
12. Žilina O, Teek R, Tammur P, et al. Chromosomal microarray analysis as a first-tier clinical diagnostic test: Estonian experience. *Mol Genet Genomic Med* 2014;2:166–75.
13. Hochstenbach R, van Binsbergen E, Engelen J, et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. *Eur J Med Genet* 2009;52:161–9.
14. Collins FS. Shattuck lecture--medical and societal consequences of the Human Genome Project. *N Engl J Med* 1999;341:28–37.
15. Javaher P, Kaariainen H, Kristoffersson U, et al. EuroGen-test: DNA-based testing for heritable disorders in Europe. *Community Genet* 2008;11:75–120.
16. Assasi N, Schwartz L, Tarride JE, Goeree R, Xie F. Economic evaluations conducted for assessment of genetic testing technologies: a systematic review. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16:1322–35.
17. Rogowski W. Current impact of gene technology on healthcare. A map of economic assessments. *Health policy* 2007;80:340–57.
18. Mardis ER. The \$1,000 genome, the \$100,000 analysis? *Genome Medicine* 2010;2:84.
19. Severin F, Borry P, Cornel MC, et al. Points to consider for prioritizing clinical genetic testing services: a European consensus process oriented at accountability for reasonableness. *Eur J Hum Genet* 2014. doi: 10.1038/ejhg.2014.190. [Epub ahead of print].
20. Burgard P, Rupp K, Lindner M, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2. From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:613–25.
21. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:603–11.
22. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;65:281–393.
23. Heinaru A. Geneetika. Tallinn: TÜ kirjastus; 2012.

## Ravi antibiootikumidega imikueas suurendab ülekaalulisuse riski hilisemas elueas

Antibiootikumravi mõjutab otseselt soole mikrofloorat ja organismi metabolismi. Mitmete uuringutega on näidatud, et antibiootikumid suurendavad kaaluivet ka inimestel.

Soomes tehtud uuringus jälgiti alates esimesest elukuust 12 062 vastsündinut. Esimese eluaasta lõpuks hinnati nende kehakaalu ja pikkust võrdlevalt kahes rühmas. Esimese grupi vaatluselused olid saanud ravi antibiootikumidega enne 6. elukuud või ka hiljem

korduvalt. Teise rühma lapsed polnud antibiootikumravi saanud. Analüüsi võeti lapsed, kel ei olnud mingeid tegureid, mis oleksid võinud mõjutada kaaluivet või kasvu.

Esimese eluaasta lõpuks oli iga viies poiss ja iga kümnes tüdruk oma vanuse arvestuses ülekaaluline. Kehakaal oli oluliselt suurem neil lastel, keda oli kas enne 6. elukuud või korduvalt ravitud antibiootikumidega. Poisid olid sagedamini vajanud antibiootikumravi. Võrreldes erinevate antibiootikumide mõju kaalutõusule, ilmses, et makroliitidega ravitud lastel oli see suurem kui penitsilliinipreparaatidega ravituil.

Autorite hinnangul sõltub see sellest, et nendel antibiootikumirühmadel on erinev farmakokineetika. Makroliidid erituvad sapiga ja seetõttu mõjutavad enam soole mikrofloorat kui penitsilliinid, mis erituvad neerude kaudu.

Uuringust järeldub, et imikutele tuleb antibiootikume ordneerida kindlalt tõestatud näidustustel ja sealjuures eelistada kitsama toimespektriga preparaate.

## REFEREERITUD

Saari A, Virta LJ, Sanlilampi U, et al. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics* 2015;134:617–26.

## LÜHIDALT