

TARTU ÜLIKOOL  
LOODUS- JA TEHNOLOOGIATEADUSKOND  
MOLEKULAAR- JA RAKUBIOLOOGIA INSTITUUT  
BIOTEHNOLOOGIA ÕPPETOOL

Helen Kõpp

**Erinevate ülegenoomseid andmestikke interpreteerivate lahenduste analüüs ja nende  
rakendatavus Eesti personaalse tervishoiu süsteemis**

Bakalaureusetöö

Juhendajad Liis Leitsalu, MSc  
Prof. Andres Metspalu, M.D., PhD

TARTU 2014

## Sisukord

KASUTATUD LÜHENDID .....	3
SISSEJUHATUS .....	4
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE .....	5
1.1. Tartu ülikooli Eesti geenivaramu .....	5
1.2. Geneetiline varieeruvus .....	6
1.3. Genotüüp ja haigusriskid .....	7
1.4. Genotüüp ja ravimid .....	8
1.5. Kliiniline rakendus ja personaalne meditsiin .....	8
1.6. Personaalse genoomianalüüsi tulemuste tõlgendamine .....	9
1.6.1. Miks peatati 23andMe meditsiiniline nõustamine .....	11
1.7. Eesti tervishoiusüsteem ja eeldused personaalse tervishoiu juurutamiseks Eestis .....	12
2. UURIMUS .....	14
2.1. Töö eesmärgid .....	14
2.2. Materjal ja meetodika .....	14
2.2.1. Valim .....	14
2.2.2. SNPedia .....	14
2.2.3. Promethease .....	15
2.2.4. 23andMe .....	17
2.2.5. Coriell Personalized Medicine Collaborative .....	20
2.2.6. Teised interpreteerivad lahendused .....	24
2.3. Tulemused .....	25
2.3.1. Interpreteerivate lahenduste võrdlemine .....	25
2.4. Arutelu .....	30
2.4.1. Rakendatavus Eestis .....	30
KOKKUVÕTE .....	33
SUMMARY .....	35
TÄNUSÕNAD .....	37
KIRJANDUSE LOETELU .....	38
KASUTATUD VEEBIAADRESSID .....	42
LIHTLITSENTS .....	44

## KASUTATUD LÜHENDID

CNV	<i>Copy-number variation</i> , koopiaarvu variandid
CPMC	<i>Coriell Personalized Medicine Collaborative</i>
dbSNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism Database</i> , ühenukleotiidsel polümorfismi andmebaas
DTC	<i>Direct-to-consumer</i> , otse tarbijale
EMR	<i>Electronic Medical Record</i> , elektrooniline terviseinfosüsteem, Eestis digilugu ehk digitaalne terviselugu
FDA	<i>The Food ja Drug Administration</i> , Ameerika Toidu- ja Ravimiamet
GWAS	<i>Genome-wide association studies</i> , ülegenoomne assotsiatsiooniuring
HGP	<i>The Human Genome Project</i> , Inimese Genoomi Projekt
LD	<i>Linkage disequilibrium</i> , ahelduse tasakaalutamatus
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i> , Riiklik Biotehnoloogia Informatsiooni Keskus
NGS	<i>Next generation sequencing</i> , järgmise põlvkonna sekveneerimine
NHGRI	<i>National Human Genome Research Institute</i> , USA Inimgenoomi Uurimisinstituut
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i> , ühenukleotiidsel polümorfism

## SISSEJUHATUS

Kui esimene inimese genoom sai järjestatud 13 aastaga ja projekti maksumus oli 2,7 miljardit dollarit, siis 2013. aastal kulus inimgenoomi sekveneerimiseks ligikaudu päev ja alates 2014. aasta jaanuarist maksab inimese täisgenoomi järjestamine (igat aluspaari skaneeritakse 30 korda) 1000 dollarit<sup>1</sup> (Morey *et al.*, 2013)(Shaer *et al.*, 2014). Genoomiandmete kättesaamine odavneb ning vajadus tervishoiuteenuste paranemise järele ja tehnoloogiate odavamaks muutumisega oleme jõudnud olukorda, kus meil on võimalik genotüpiseerida ja ka sekveneerida tänapäevaste tehnoloogiate abil iga inimese genoomi (Green *et al.*, 2013). Neid andmeid on meil võimalik töödelda ning kasutada personaalses meditsiinis ühe lisainstrumendina, mis on arstile abiks. Lisaks on see ka oluliseks ajendiks patsiendile veenmaks teda rohkem panustama oma tervise hoidmisesse.

Andres Metspalu tutvustas Eestis visiooni tuleviku meditsiinist – personaalne meditsiin – kus genoomiandmed võetakse arvesse koos teiste terviseandmetega (Rajalo, 2013). Jagades genoomiandmete kasutuse kaheks, oleks üks osa genoomi andmete kogumine genotüpiseerimise ja sekveneerimise kaudu ning teine osa genoomiandmete analüüs ja interpretatsioon, mille abil saab andmestiku meditsiinile kasulikuks muuta.

Bakalaureusetöö keskendubki eelkõige genoomiandmete analüüsi ja interpretatsiooni osale. Lõputöö eesmärk on võrrelda olemasolevaid ülegenoomseid andmestikke interpreteerivaid lahendusi ja analüüsida nende rakendatavust Eesti personaalse tervishoiu süsteemis.

Märksõnad: personaalne meditsiin, ülegenoomsed andmed, genoomiandmed, genoomsed andmed

---

<sup>1</sup> <http://phys.org/news/2014-01-illumina-human-genome-sequencing-machine.html>

# 1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

## 1.1. Tartu ülikooli Eesti geenivaramu

Tartu ülikooli Eesti geenivaramu (edaspidi geenivaramu) on populatsioonipõhine biopank, mis hoiustab ja uurib ligikaudu 52 000 doonori tervise- ja sugupuundmeid. See on ligi 5% Eesti täiskasvanupopulatsioonist. Suure andmemahu tõttu on geenivaramu väga hästi sobiv ulatuslikeks populatsioonipõhisteks uuringuteks paljudel erialadel ja mitte ainult genoomikas, vaid ka epidemioloogias, sotsiaalteadustes, biomeditsiinis, psühholoogias ja isegi eetikas. Geenivaramu tegeleb geeniuuringute edendamise, kogub teavet rahvastiku pärilikkuse ja tervise kohta ning rakendab seda tervise-, sugupuu- ja geeniandmete kogu rahva elukvaliteedi ning tervise parandamiseks. Geenivaramu andmed peegeldavad Eesti populatsiooni nii vanuse, soo kui ka elukoha poolest (Leitsalu *et al.*, 2014).

Doonoreid on värvatud üle Eesti koostöös arstidega. Osalejatele tehti küsimustikupõhine terviseuring, kus uuriti nende elustiili, söömisharjumusi, tervislikku seisundit, kliinilisi diagnoose ning võeti DNA jaoks vereproov. Igale doonori proovile anti 16-kohaline kood, mis garanteerib anonüümsuse, ning iga koeproov märgiti vötkoodi ribaga. Iga doonori kohta on olemas DNA, vereplasma ja valged vererakud. Turvalises koodikeskuses asuvad isikuandmed on seostatavad fenotüübiga ja teiste kogutud andmetega. Teadustöö toimub anonüümsete andmetega ja eetikakomitee loa alusel (Leitsalu *et al.*, 2014).

Andmeid geenivaramus uuendatakse pidevalt. Näiteks kutsutakse doonorid tagasi lisainformatsiooni või kordusproovi jaoks, kui on vaja olnud andmeid uuendada ja täiendada pikaajaliste uurimuste jaoks. Lisaks on geenivaramul võimalik doonorite andmeid täiendada riiklikest registritest, näiteks rahvastikuregistrist, surma põhjuste registrist, vähiregistrist ja tuberkuloosiregistrist. Terviseandmeid täiendatakse geenivaramus ka haiglaregistritest ja terviseandmebaasidest (Leitsalu *et al.*, 2014).

Geenivaramu teeb koostööd ka paljude teiste ülikoolide, instituutide ja teadlastega, et arendada edasi uusi projekte ja rikastada sellega geenivaramu andmekogu (Leitsalu *et al.*, 2014). Tulevikus on plaanis arendada tagasiside andmist geenidoonoritele ning genotüüpiseerida iga doonori genoom (Leitsalu *et al.*, 2012). Edasi oleks vajalik luua IT-lahendus, mis võimaldaks patisentide andmeid interpreteerida personaalse tervishoiu tarbeks. Doonorite andmed saaks sisestada E-tervise süsteemi, mille abil on võimalik patsientide haigusriskide ennetamist, diagnoosimist ja ravimist läbi IT-võimaluste nii nagu tänane arstiabi Eestis toimib (Kaasik *et al.*, 2011).

## 1.2. Geneetiline varieeruvus

Inimeste omavaheline geneetiline sarnasus on 99,5%. Selle alusel on meil 0,5% erinevusi inimeste vahel, mida on meil võimalik uurida ja millest lugeda välja andmeid, mis on geneetiliselt omased ühele indiviidile. Inimesi eristavad genoomis mitmed regioonid, näiteks SNPd ehk ühenukleotiidsed polümorfismid genoomis, mis annavad sellele inimesele spetsiaalsed omadused ning määravad tema genotüübi (Pettersson *et al.*, 2009).

Iga inimese genoomi on võimalik kõrvutada referentsgenoomiga (Tripp ja Grueber, 2011). Inimeste geneetilise kombinatsiooni uurimine sai alguse Inimese Genoomi Projektist (HGP – *Human Genome Project*), mille käigus kavatseti kaardistada kogu inimese genoom ja tuvastada DNA järjestus. Aastal 2003 jõudis HGP lõpule ja inimese genoom oli sekveneeritud<sup>2</sup>. Lisaks käivitus ka 1000 Genoomi Projekt, mille raames uuriti vähemalt 1000 indiviidi genoomi 14 populatsioonist (Abecasis *et al.*, 2012). Uue põlvkonna sekveneerimistehnoloogiad (NGS – *next-generation sequencing*) tulid kasutusele 2004. aastal ning see andis võimaluse sekveneerida kogu genoomi kiiremini kui varem võimalik oli. Kui esimese põlvkonna tehnoloogiatega oli sekveneerimine kulukas ja aeganõudev, siis NGS puhul langes ka sekveneerimise hind (Morey *et al.*, 2013). Hinna langus ning sekveneerimise kiirus suurendas genoomiandmete uuringuid veelgi ning andis võimaluse kasutada neid andmeid genoomis kindlate seoste leidmiseks fenotüübiga.

Inimese genoomis olevaid seoseid geneetiliste markerite ja fenotüübi vahel uuritakse ülegenoomsete assotsiatsiooni uuringutega ehk GWASiga (*Genome-wide association studies*). Uuringutel tuvastatakse, mis haigusi määrab mingi konkreetne alleelivariant ja millise omaduse see struktuurne muutus endaga kaasa toob. Uuritakse teatud fenotüübiga inimesi võrreldes neid kontrollgrupiga. Tulemused, mis on tavaliselt toodud markerite sageduse erinevusena (p-väärtusena) kontrollgrupi ja uuritavate indiviidide vahel, avaldatakse ning avaldatud andmeid on võimalik edasi kasutada (Mitchell *et al.*, 2014). GWAS uuringute tulemused on esitatud USA Inimgenoomi Uurimisinstituudi (NHGRI - *National Human Genome Research Institute*) GWAS kataloogis, kuhu järjest lisandub uusi haiguste ja muude konditsioonidega seotud alleelivariante. Uuringutes võetakse arvesse ka SNPde omavahelist seotust ehk ahelduse tasakaalustamatust (LD – *linkage disequilibrium*). GWAS uuringutes uuritakse hetkel rohkem SNPe, praegu veel koopiaarvu variante (CNV – *copy-number variation*) uuritakse vähem (Welter *et al.*, 2014).

---

<sup>2</sup> <http://www.genome.gov/11006943>

Saadud andmete hulk on juba piisavalt suur, et genoomi sekveneerimisel või genotüpiseerimisel saadud informatsiooni interpreteerida ning selle alusel selgitada inimesele omaseid tunnuseid. Seetõttu saab mõnedel juhtudel (näiteks rinnavähi eelsoodumus) arvutada haigusriske (Francke, 2013). Interpreteerivad lahendused keskenduvad enamasti SNPde uurimisele genoomis. SNP erinevuse järgi saab kalkuleerida inimese haigusteriske ning SNPd määravad ära ka kindla tunnuse. Tekkis võimalus pakkuda tarbijale genoomiandmete testimise teenust (DTC – *direct-to-consumer* – otse tarbijale) ning tekkisid esimesed DTC genoomiandmete testimise teenust pakkuvad firmad, mis arvutavad välja haigusriskid, eellasteinformatsiooni ja muid võimalikke andmeid, üks esimesi oli näiteks 23andMe (Wojcicki, 2013).

### **1.3. Genotüüp ja haigusriskid**

Erinevalt Mendeli seaduse järgi päranduvatest haigustest on komplekshaiguste, nagu näiteks vähi, diabeedi ja südame-veresoonkonna haiguste riski prognoosida keerulisem, kuna nende haiguste avaldumine on seotud mitmete erinevate geenide omavahelise vastastikuse mõjuga, keskkonnast tuleneva mõjuga ning inimese eluviisiga. Teades inimese terviseandmeid ja geneetilisi eelsoodumusi teatud haigustele, on võimalik neid ennetada, haigestumist edasi lükata või vähemalt võimalikult varakult haigestumist kindlaks määrata. Paljusid päritavaid haigusi näeb ka suguvõsa uurides, kuid inimese enda genotüüp annab täpse vastuse haiguste eelsoodumuseks (Manolio *et al.*, 2009). Uue põlvkonna sekveneerimistehnoloogiate kasutamisega saab tuvastada, milliseid geneetilisi variatsioone seostatakse mingi tunnuse või haigusega (McCarthy *et al.*, 2013).

Kui inimesel on konkreetse geenivariatsiooni tõttu suurem risk teatud haigusele, siis tänu haigusriskide uurimisele on teatud juhtudel võimalik nende tekkimist arsti abiga ennetada ja eluviise muuta. Näiteks, kui on leitud, et patsiendil on suurem tõenäosus haigestuda teatud tüüpi vähki, oleks võimalik sagedamini kontrollida neid isikuid, kellel on eelsoodumus haiguseks, mille varajane avastamine tagab edukama ravi (McCarthy *et al.*, 2013). Näiteks rinnavähki põhjustavad mutatsioonide BRCA1 ja BRCA2 geenide kandjatel on otstarbekas teha magnetresonantstomograafia uuring, mis on täpsem ja avastab vähikolde varem kui mammograafia, mida sõeluuringutes tavaliselt kasutatakse (Lowry *et al.*, 2012).

#### **1.4. Genotüüp ja ravimid**

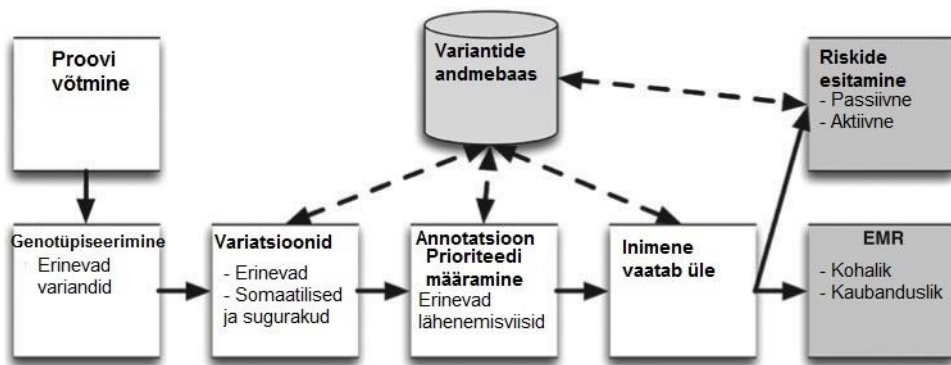
Genoomiandmed võivad olla väärtuslikud ravimi valikul ja doosi määramisel. Nii saab vältida ebaefektiivsete ravimite väljakirjutamist ning kirjutada välja ravimeid, mis parandaksid inimese tervist, koormamata organismi liigselt (Wang *et al.*, 2011). USAs on juba 10% turule tulnud ravimitega kaasas farmakogeneetiline informatsioon (Frueh *et al.*, 2008). Nii jõuavad turule ka ravimid, mis on vajalikud osadele inimrühmadele, kuid mitte kõigile (Hamburg ja Collins, 2010).

Oluline osa genoomiandmete rakendamisest elektroonilisse terviseinfosüsteemi on ka võimalus neid andmeid kasutada ravimite väljakirjutamiseks nagu mainitud varem. Farmakogeneetika on oluline osa tänapäeva meditsiinis ning patsiendile sobivate ravimite leidmise katsetuste hulk väheneb, kui on võimalik patsiendi andmetest välja lugeda, kuidas tema organism ravimeid talub (Peterson *et al.*, 2013).

#### **1.5. Kliiniline rakendus ja personaalne meditsiin**

Tulevikus on plaan jõuda personaalse meditsiini, kus oleks võimalik haiguseid ennetada, varakult tuvastada ja täpsemalt diagnoosida ning ravida, arvestades muuhulgas ka personaalseid genoomiandmeid (Francke, 2013). Teades inimese geneetilist tausta, on võimalik keskenduda olulisematele probleemidele ning teada, mida ennetada ning milliste probleemidega esmajärgus tegeleda (Kawamoto *et al.*, 2009).

Populatsiooni genoomiandmete suurenemisel on andmeid võimalik üha enam kasutada personaalses meditsiinis (Mills ja Haga, 2013). Genotüpiseerimisel saadud tulemusi saab rakendada kliiniliselt haiguste diagnoosimiseks, haiguspildist ülevaate saamiseks ning haigusriskidega tutvumiseks. Selleks on vajalikud geneetilist interpreteerimist teostavad programmid ja töövahendid, mis tõlgendavad ja kalkuleerivad efektiivselt genoomist leitavaid haiguste riske. Selliseid interpreteerivaid lahendusi luuakse ja täiustatakse pidevalt ja et nende efektiivsust maksimaliseerida, tuleks need rakendada elektroonilisse terviseinfosüsteemi. Nii annab haigusriskidest hea ülevaate elektroonilisse terviseinfosüsteemi rakendatud genoomiandmestik, mida kirjeldatakse järgmises alapunktis. Et andmed jõuaks kliinilisse rakendusse, tuleb need viia tervishoiusüsteemi. Kliiniliselt oleks võimalik andmeid kasutada arstil patsiendi uurimiseks. Samuti ka perekonnaplaneeringutel, kui on teada mõlema vanema genotüüp ning selles sisalduvad riskid (Katsanis ja Katsanis, 2013). Joonis 1 kirjeldab ülegenoomseid andmestikke interpreteeritavate lahenduste kasutust.



**Joonis 1. Kliinilise genotüpiseermise uuringud ja ülegenoomseid andmestikke interpreteeritavate lahenduste rakendamine tervishoidu.** Peamine on andmebaas, kus on olemas genoomsetele andmetele vastavad tunnused. Andmete kogumine ehk proovi võtmine DNA eraldamiseks on eelduseks sekveneerimisele ja genotüpiseerimisele. Andmeid saab kasutada genotüpiseerimisel, mille jaoks on erinevaid genotüpiseerimisvõimalusi. Erinevate variatsioonide uurimine sekveneeritud alal. Edasi toimub variatsiooni seostamine tunnusega ehk annotatsioon ning variatsiooni ja tunnuse tähtsuse määramine. Ka inimene vaatab raporti üle. Riskide esitamine on ühenduses nii andmebaasidega kui ka inimese andmete ülevaatega. Inimese andmeid saaks rakendada ka elektroonilistesse terviseinfosüsteemidesse (EMR – *Electronic Medical Record*), Eestis digilukku (Tarczy-Hornoch *et al.*, 2013, kohandatud).

## 1.6. Personaalse genoomianalüüsi tulemuste tõlgendamine

Varem rääkisid patsiendiga Mendeliaalsetest haigustest meditsiinigeneetikud. Nüüd on genoomiandmete hulk suurenenud ning enam ei ole tegemist vaid Mendeliaalsete haigustega, vaid ka muude genoomis sisalduvate riskidega. Selle andmehulga suurenemise tõttu ja genoomi integreerumisega meditsiini tekib vajadus spetsiaalselt väljakoolitatud inimeste järele, kes suudaksid seda andmemahutu hoomata ning läheneda igale patsiendile individuaalselt sõltuvalt tema genoomis olevatest andmetest. Tekib küsimus, kes ja kuidas peaks genoomiandmete tõlgendamisega tegelema. Üks ettepanek genoomiandmetega tegelemiseks oleks genoominõustaja amet: genoomiandmestikku tundev inimene, kes räägib patsiendile tema genoomis olevatest riskidest. Olemas on muidugi ka geeninõustaja, kuid genoomile rõhku pöörates võib rääkida genoominõustajast. Teine võimalus on täiendkoolitus arstidele ning ka perearstidele, kes nõustaksid patsienti, tutvudes tema genoomiandmetega (Mills ja Haga 2013).

Emb-kumb lahendus toimima hakkab, on nõustajate amet oluline mitmete punktide tõttu. Probleem, mille tõttu on vajadus personaalse nõustaja järele, on genoomiandmete ja riski kontseptsiooni mõistmise keerukus. Oleneb, millise populatsiooni põhjal on riskid välja arvutatud ja kui suur see risk inimese enda jaoks on, see võib olla vääriti tõlgendatav ja eksitav. Näiteks rinnavähi eelsoodumuse tuvastamisel (BRCA1/BRCA2 geenimutatsiooni

puhul), võib tekkida isikul psühholoogiline hirm. On oluline silmas pidada tõsiasi, et riskigrupi kuulumine ei garanteeri haigestumist (Collins *et al.*, 2013). Tuleb arvestada, et erinevad riskid mõjutavad üksteist erinevalt ning esineb kompleksseid haiguseid, mille avaldumine sõltub mitmetest geenidest, seetõttu on patsiendil endal keeruline antud informatsiooni täpselt mõista (Mills ja Haga, 2013). Kuid aja möödudes saavad pigem asjad selgemaks ning louakse ka rohkem aplikatsioone telefonidele, mis aitavad inimestele mõista tema enda genoomi.

Järgmiseks katsumuseks, mis tõstab vajalikkust nõustajate järele, on patsiendi motiveerimine oma tervisekäitumist muutma (Poston *et al.*, 2006). Kuna geenide avaldumist mõjutab suurel määral ka keskkond, siis tuleks arvestada, et nõustaja aitaks panna patsiendil paika plaani, millega ta vähendab haiguse avaldumise riski piisavalt. Selle näitena saaksid patsiendid, kellel on kalduvus ülekaalulisusele, paika panna parema toitumiskava (Manolio *et al.*, 2013). Oluline on harida patsienti genoomialaselt, rääkida patsiendile tema haiguse riskist ning motiveerida oma elustiili parandama. Näiteks oleks võimalik nõustada tüüp 2 diabeediriskiga ning diabeedihäiged patsiente. Diabeediriski vähendamiseks on olulised elustiili muutused, mis tagavad pikema haiguseta eluea. Nõustaja roll oleks lisaks seejuures ka selgitada, millise osa määrab keskkond ning kui palju suurem tõenäosus on haigestuda tüüp 2 diabeeti kui olla ülekaaluline, suitsetada, ühekülgset süüa ning mitte enda keha trenniga vormis hoida (Waxler *et al.*, 2012). Nõustamise vajalikkus on oluline ka sellepärast, et ei ole teada, kuidas täpselt oma genoomiandmetest teada saanud inimene käituma hakkab (Bloss *et al.*, 2011).

Praegu on veel eetilised probleemid, kas inimene soovib teadlik olla oma riskidest haiguste kohta, mis võivad avalduda tema eluajal. Näiteks on võimalik, et inimene ei soovi olla teadlik eelsoodumusest Alzheimeri haigusele, osaliselt isiklike eelistuste pärast, kuid samas ka teadaolevate ravimeetodite puudumise tõttu. Oluline osa genoomi sekveneerimisel on ka juhuslike leidude avastamine. Juhuslikud leiud võivad esile kerkida, kui uuritakse genoomis mõne muu avaldunud või arvatavasti avalduva haiguse kohta, kuid juhuslikult avastatakse patsiendil ka mõne teise haiguse risk, mida ta pole uurima tulnud (Kumar, 2013). Sel juhul on tegemist samuti eetikaküsimusega, kas edastada andmeid patsiendile või mitte (Biesecker, 2010) Samas on USA geneetikud avaldanud nimekirja juhuleidudest, millest peaks patsienti kindlalt informeerima (Green *et al.*, 2013). Personaalse nõustaja vajalikkus vähendab sellest tulenevat kahju, kui inimene ise oma andmeid uurides avastaks midagi, mida ta teada ei soovi. Nõustaja kaasamine meditsiinisüsteemi on probleem, millele tuleb lahendus

leida, kui genoomiandmed integreeritakse tervishoidu. Kindlasti on vajalik korrata ka uuringuid, kuidas patsiendile mõjub tema genoomiandmetega seotud informatsioon.

### **1.6.1. Miks peatati 23andMe meditsiiniline nõustamine**

Kuna USA Toidu- ja Raviamet (FDA – *Food ja Drug Administration*) on alates DTC firmade tekkimist hakanud kehtestama rohkem regulatsioone inimese genoomiandmete kohta, siis peavad firmad täpsemalt jälgima ning teatama oma tegevustest. Näitena on FDA juba käskinud peatada firmal 23andMe meditsiiniandmete edastamise tarbijale. Alates 2009. aasta juulist kestnud vaidluse tulemusena, saatis FDA firmale 23andMe hoiatuskirja, kus keelas firmal edasi pakkuda oma personaalse meditsiini teenust. 23andMe peatas terviseandmete edastamise novembris 2013, kuid tarbijatele, kes olid varem tellinud oma terviseandmed, on ligipääs oma andmetele ka edaspidi. Firma 23andMe jätkas vaid eellaste info edastamist. Terviseandmete edastamist võib firma jätkata, kui firma saab FDAlt turustamisloa.

23andMe poolt saadetud informatsioon oli mõeldud eelkõige haigusriskide hindamiseks või ravimvastuse hindamiseks ja päritolu määramiseks. 23andMe rikkus FDA akti, lubades oma teenust pakkudes parandada ka inimese enda tervist, kuid FDA teatas, et firma 23andMe ei parandanud inimese tervist vastavalt oma lubadusele. FDA esitatud hoiatuspunktide hulgas oli esiteks haiguste soodumuste informatsiooni mõju tarbija käitumisele. Probleem seisnes inimeste mittevajalikus käitumises, kui nad saavad oma tervist puudutava informatsiooni koos soovitustega. Teiseks oli riskiprognoside valepositiivsete tulemuste potentsiaalne mõju tarbijale. Siia alla kuulub näiteks valepositiivne test mingis rinnavähki põhjustavas geenis ning seetõttu võib tarbija teha mittevajalikke protseduure. Kolmandaks punktiks oli ka tarbija käitumine ravimivastuse geenide tulemuste teadasaamisel. Tarbija võib oma ravimikoguseid iseseisvalt muuta. Arstid olid jäetud tegevusest kõrvale ning ühiksond polnud selleks veel valmis, et inimesed ise enda tervisega tegeleksid. Kuna 23andMe ei lahendanud probleemi, ei tutvustanud uusi uuringuid FDAle ning antud teenus võib kahjustada tellija tervist, saatis FDA 23andMele hoiatuskirja, kus käskis firmal turustamise lõpetada (Annas ja Elias, 2014).

Põhjus on ka selles, et firma ei olnud kliiniliselt või analüütiliselt valideerinud genoomseid teste, ning enne kui genoomsed testid valideeritakse, võivad tulemused olla eksitavad või valed. Seetõttu on vaja ka teistel personaalse genoomikaga tegelevatel firmadel näidata, et nende teenus on ohutu ja efektiivne. 23andMe juhtumi puhul peab tähendama see

seada, et testitulemustest teadasaamine parandab ka tarbija tervist, mida 23andMe firma lubas tarbijale (Administration, 2013).

Kogu genoomi genotüpiseerimisega on seotud veel rida probleeme, näiteks on vaja veel nõusolekuga protokolle ning isikul peaks olema võimalus mitte lasta enda genoomis kindlaid genee genotüpiseerida. Personaalmehitsiini teenust pakkuvate firmade eesmärgiks peaks olema sekveneeritud genoomiandmete tulemuste täpsus ning informatsiooni kliiniline kasulikkus. Informatsiooni täpsuse ja kasulikkuse poole peaksid püüdlema ka teised personaalse genoomikaga tegelevad firmad (Annas ja Elias, 2014).

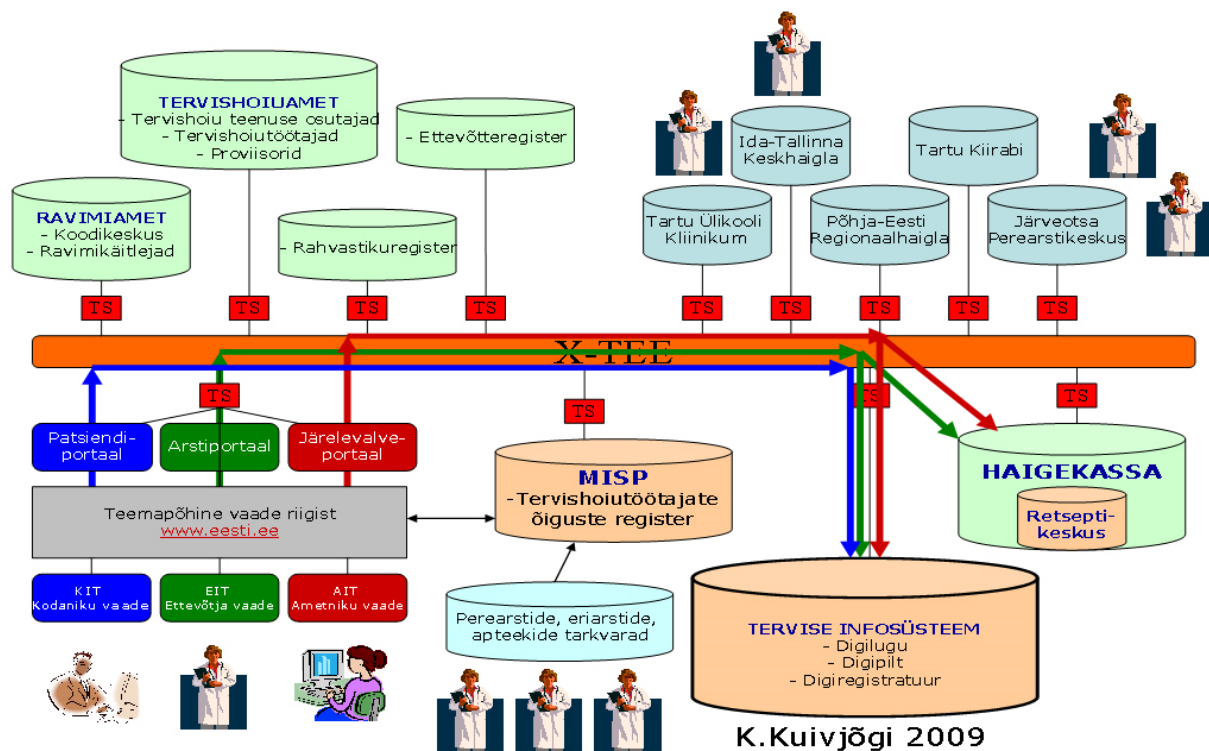
### **1.7. Eesti tervishoiusüsteem ja eeldused personaalse tervishoiu juurutamiseks Eestis**

Eestis on terviseandmed ühendatud haiglate ja tervise infosüsteemiga x-tee abil. X-tee abil on võimalik internetipõhine andmevahetus riigi infosüsteemide vahel sõltumata tark- ja riistvarast ning x-tee kasutuselevõtt on ka üheks põhjuseks, miks Eestis on e-tervis hästi edenenud<sup>3</sup>. E-tervisega seonduvat juhib Eestis Eesti E-Tervise Sihtasutus ning sinna alla kuuluvad ka projektid digilugu, digipilt ja digiregistratuur. E-tervise ühendamist x-teega kujutab joonis 2. Inimeste terviseandmeid hoiustatakse Eestis digitaalses terviseloos ehk digiloos. Digilukku oleks võimalik rakendada ka inimeste personaalse tervishoiu andmeid, näiteks sekveneerimisel või genotüpiseerimisel saadud tulemusi. Hea on selle juures, et need andmed ei muutu inimese elu jooksul ning vajaduse korral saab andmeid kasutada. Elektrooniliste andmebaaside kasutus areneb pidevalt koos tehnoloogiaga ning sellega kaasneb hea võimalus hoiustada ka patsiendi personaalseid andmeid digiloos (Ury, 2013).

Tänu geenivaramus hoiustatavate doonorite andmetele on Eestis võimalik hakata kasutama neid andmeid personaalse tervishoiu kasutamiseks (Metspalu, 2014). Eestis on selleks potentsiaali, kuna paljude inimeste genoomid on juba genotüpiseeritud ning genotüpiseerides edaspidi ka iga patsiendi genoomi, on täielik ülevaade eesti populatsioonist ning haigustest. See annab meile suurepärase ülevaate haigusriskidest ning võimaldab populatsioonipõhiselt arvutada välja uusi haigusriske (Leitsalu *et al.*, 2014).

---

<sup>3</sup> <https://www.ria.ee/x-tee/>



**Joonis 2. X-tee ja sellega ühendatud andmebaasid.** Mitmed registrid on ühendatud üle serveri. E-tervisega on ühendatud haiglad ja haigekassa X-tee abil. TS – turvaline server <sup>4</sup>.

<sup>4</sup> [http://www.ut.ee/haridustehnologia/projekt/kursus1/nide\\_2.html](http://www.ut.ee/haridustehnologia/projekt/kursus1/nide_2.html)

## **2. UURIMUS**

### **2.1. Töö eesmärgid**

Bakalaureusetöö eesmärgiks on uurida erinevaid ülegenoomseid andmestikke interpreteerivaid lahendusi, võrrelda neid omavahel ning arutleda, kuidas oleks meil kasulik nende lahenduste poolt pakutud meetodeid muuta ja rakendada personaalsesse tervishoidu.

### **2.2. Materjal ja metoodika**

#### **2.2.1. Valim**

Bakalaureusetöös on valim ülegenoomseid andmestikke interpreteeritavast lahendustest. Lahendused, mida töös kirjeldatakse ja võrreldakse on SNPedia, Promethease, 23andMe ja Coriell Personalized Medicine Collaborative (CPMC). SNPedia esindab andmebaasi, nagu kirjeldatud alapealkirja 1.5 joonisel 1. Promethease on lahendus, mis interpreteerib genoomis olevaid järjestusi kasutades andmebaasina SNPediat, kuid algandmed peavad juba sekveneeritud olema. 23andMe on eraettevõteline lahendus, DTC firma, mis väljastab ka algandmete formaadi, mida tarbija saab sel juhul kasutada ka lahendustes, millel on vaja sisendina algandmeid. 23andMe saadab tarbijale informatsiooni arsti vahendusega. Nagu eelnevalt mainitud, on 23andMe terviseandmete edastamine tarbijatele peatatud ning sellest saavad õppust võtta ka teised DTC firmad. CPMC on teadusprojekt ning uurimusse on kaasatud kindel hulk inimesi, kogu üldsusele testimise teenust ei tagata. Uuringus olevate inimestega tegeleb ka nõustaja. CPMC-s on üksikud haigused ning nende riski kalkuleerimiseks kasutatakse ka keskkonnategureid. Nendele omadustele ja erinevustele tuginedes valiti välja bakalaureusetöös uurimiseks käsitletavat lahendused.

#### **2.2.2. SNPedia**

SNPedia on inimese geneetikat uuriv viki-põhine teaduslikest artiklitest tsiteeritud SNPde andmebaas, mis loodi 2006. aastal, haldajaks on Michael Cariaso (Hayden, 2008). Seal on vabalt kasutatav informatsioon variatsioonide kohta nii programmide kui ka uurijate jaoks. Kõik SNPedia sissekanded on süstematiseeritud järjekorras, mis võimaldab nende

andmete määratlemist üksikutest genotüüpidest tervete genotüüpide hulgani. DNA variatsioonid on seotud selle informatsiooniga, mis on nende kohta avaldatud<sup>56</sup>.

SNPedia sisaldab avaldatud SNPe 3 miljonis DNA positsioonis. SNPedias on SNPd järjestatud NCBI ehk Riikliku Biotehnoloogia Informatsiooni Keskuse poolt määratud identifitseerimisviisil. Taoline identifitseerimisviis on võetud dbSNPst (dbSNP – *Single Nucleotide Polymorphism Database* ehk ühenukleotiidsel polümorfismi andmebaas) ning see on laiaulatuslikult kasutuses nii teaduslikus kirjanduses kui ka mikrokiipidel<sup>7</sup> (Bhagwat, 2010).

Iga SNP kohta on artikkel, kus on lühike SNP kirjeldus, lisaks viited teaduslikele publikatsioonidele. Kui SNP kohta on piisavalt informatsiooni, tehakse ka SNPediasse artikkel. Erilist tähelepanu pööratakse meditsiinilise, geneoloogilise ja päriliku tähtsusega SNPdele. SNPd identifitseeritakse PubMedist. Praegu sisaldab SNPedia 56121 SNPi (uuendatud 21. aprillil 2014)<sup>8</sup>. SNPediat võib uuendada igaüks analoogselt Vikipeediaga. Andmeid uuendavad ja SNPediat täiendavad pidevalt nii inimesed kui ka arvutiprogrammid<sup>9</sup>.

SNPedia alusandmebaasi kasutavad teised rakendused, kui on vaja võtta arvesse mingeid kirjeldatud SNPe. Promethease on üks selline programm, mis kasutab SNPedias olevate SNP-de kirjeldusi.

### 2.2.3. Promethease

SNPedia on andmebaas, mis kirjeldab SNP-de seost haigustega, kuid riskide arvutamiseks on vaja teisi rakendusi, seetõttu on loodud lahendus, mis kasutab haigusriskide arvutamiseks veebis kättesaadavaid andmeid. Promethease on üks lahendus, mis kasutab SNPedias kirjeldatud SNPe, et kalkuleerida haigusriske.

Promethease, SNPedia tiimi poolt loodud rakendus, kasutab SNPedias avalikult saadaolevaid andmeid personaalsete raportite koostamiseks. Personaalse raporti ehitab Promethease SNPedia genotüübifailide ja SNPde informatsiooni alusel. Nii Promethease'i kui ka SNPediat haldab Michael Cariaso (Glusman *et al.*, 2012).

Promethease'i kasutamiseks tuleb üles laadida DNA algandmed, mille saab eelnevalt programmidest, mis loevad DNA algandmeid geenikiibilt. Algandmeid edastavad ka mitmeid

---

<sup>5</sup> <http://snpedia.com/index.php/SNPedia>

<sup>6</sup> <http://snpedia.com/index.php/User:Cariaso>

<sup>7</sup> [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44417/#Content.what\\_is\\_a\\_reference\\_snp\\_or\\_rs](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44417/#Content.what_is_a_reference_snp_or_rs)

<sup>8</sup> <http://snpedia.com/index.php/SNPedia>

<sup>9</sup> <http://snpedia.com/index.php/SNPedia:FAQ>

genoomiteste pakuvad programmid formaadis, mis on sobilikud Promethease analüüsiks, näiteks 23andMe poolt tehtav algandmete formaat<sup>10</sup>.

Genotüübi põhjal koostatud ülevaade sisaldab andmeid nii inimese tunnuste, kui ka tema haigusriskide kohta. Inimese tunnused on sugu, silmavärv, juustevärv. Haigusriskid on kalkuleeritud SNPde esinemise põhjal genoomis. Genoomiandmed on sorteeritud vastavalt omadustele. Edasi näitab Promethease SNPde põhjal väljaarvutatud haiguste esinemistõenäosust antud isikul. Need on jaotatud positiivseteks ja negatiivseteks tulemusteks, vastavalt sellele, kas SNP soodustab haigust või vähendab haiguse esinemistõenäosust. Lisaks tuuakse raportis välja ka määratlemata tulemused (Glusman *et al.*, 2012).

Promethease raport on privaatne: nähtav vaid isikule endale, ning eemaldatakse veebikeskkonnast 45 päeva jooksul, selle aja jooksul on see kasutajale veel allalaetav. Algandmed eemaldatakse 24 tunni jooksul peale raporti valmimist. Teistel kasutajatel ei ole võimalik raportit vaadelda<sup>11</sup>.

Promethease kasutamise piiranguks on algandmete omamise vajadus. Algandmeid ei loeta mujalt, programmi kasutamise eelduseks on, et genoomist on eelnevalt saadud algandmed. Lisaks eeldab programm, et algandmed sisestatakse failina programmi. Teiseks miinuseks on see, et riskide ennustus on peamiselt SNP põhine, riskiskoore pole välja arvutatud ning välja on jäetud keskkonnategurid, mis võiksid samuti mõjutada riski<sup>12</sup>.

---


<sup>10</sup> [http://snpedia.com/index.php/Talk:Promethease#Recognized\\_file\\_formats](http://snpedia.com/index.php/Talk:Promethease#Recognized_file_formats):

<sup>11</sup> <http://dna-explained.com/2013/12/30/promethease-genetic-health-information-alternative/>

<sup>12</sup> <http://www.snpedia.com/index.php?title=Promethease/results>

Promethease Search Settings

gs145  
4 Magnitude  
20130330 Geno time



Female Female.

rs307377(C;T) **extra tasting ability?** rare T allele, better at detecting umami (うま味) taste  
...more...

Good	Repute
4	Magnitude
plus	Orientation
0.0403	GMAF
4	References
TAS1R3	Gene
1	Chromosome
1269554	Position
20121022	Rs time

**Taste**

gs141 **2x risk of Alzheimer's disease** You carry one APOE-ε3 allele and one APOE-ε4 allele. This results in 2x increased relative risk of Alzheimer's disease. For non-caucasians the risk is increased, but SNPedia has not yet seen any reliable estimates. This is based on \*rs429358(C;T) \*rs7412(C;C)

Bad	Repute
3.5	Magnitude
20121127	Geno time

**APOE Alzheimer's disease**

rs6983267(G;G) **1.6x increased risk for prostate cancer; also other cancers**  
1.4 times as likely to develop colorectal cancer  
...more...

Bad	Repute
3.2	Magnitude
plus	Orientation
21.2%	Frequency
0.4364	GMAF
125	References
8	Chromosome

Graph Table Help D3 Graph

ClinVar Disease

Show All

Sort by Magnitude

Show:  SNPs  Genosets

Repute:  Good  Not Set  Bad

Magnitude: 0 4

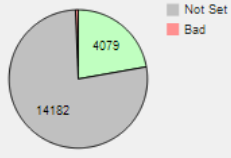
References: 0 250

UI:  Tooltips  Editor Mode

Allow 10 2x more

Visible 10 Offscreen 18369

Repute



Good	4079
Not Set	14182
Bad	0

**Joonis 3. Naise näidisraport (versioon 3).** Koostatud 23andMe algandmete alusel, kus on välja toodud tõenäosused haiguste soodumuste või tunnuste olemasolule. Vasakul on toodud tulemused, paremal kastis saab tulemusi sorteerida konkreetse haiguse või tunnuse põhised<sup>13</sup>.

#### 2.2.4. 23andMe

23andMe on 2006. aasta aprillis loodid personaalse genoomika ja biotehnoloogia kompanii, mis võimaldab kiiret geneetilist testimist. Nimi tuleb 23 kromosoomipaarist. Eelmise aasta (2013) novembriks oli genotüpiseeritud pool miljonit indiviidi. Firma loomise alustala oli geneetilise testimise võimaldamine ning genoomi interpreteerimine tavainimesele.

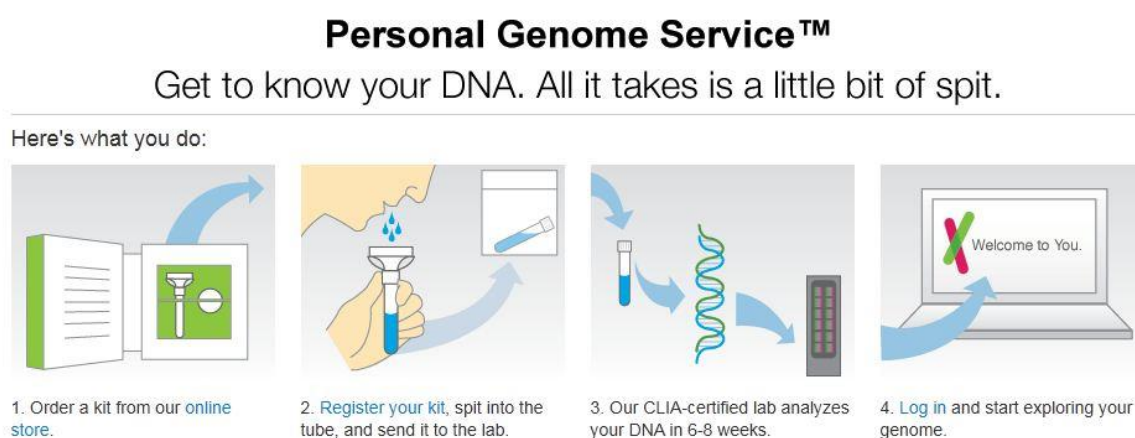
2013. aasta 22. novembrist on haiguste genotüpiseerimiselt saadud info jagamine peatatud USA toidu- ja raviameti poolt nagu kirjeldatud eelnevalt. Seetõttu keskendub hetkel 23andMe eellaste uuringutele ning pakub tarbijatele võimalust tuvastada oma geneetilist päritolu ning uurida oma sugupuud.

<sup>13</sup>

[http://files.snpedia.com/reports/promethease\\_data/genome\\_Lilly\\_Mendel\\_Mom\\_Full\\_20110426095409\\_ui2.html](http://files.snpedia.com/reports/promethease_data/genome_Lilly_Mendel_Mom_Full_20110426095409_ui2.html)

Informatsiooni saamiseks tuleb individil saata oma süljeproov firmasse, millest 23andMe eraldab DNA ning genotüpiseerib inimese genoomi spetsiaalselt loodud Illumina platvormi mikrokiibil. Teenus maksab 99 dollarit. Tarbijal on oma andmete jaoks konto, mis võimaldab soovi korral alla laadida ka geneetiliste algandmete faili. Alla laetud andmeid on võimalik rakendada teistes lahendustes, näiteks saab algandmetest haigusriske tuvastada lahendus Promethease.

23andMe lahenduse miinuseks on keskkonnategurite mitteamvestamine. Raportis on kirjas, kui suur risk on inimesel haigestuda teatud haigusesse valitud populatsiooniga võrrelduna, kuid inimese elustiilist tingitud riske ei arvestata raporti koostamisel.



**Joonis 4. 23andMe süljeproovi kogumise komplekti tutvustus** Süljeproovi kogumise komplekt tuleb tarbijale ning registreerides oma süljeproov ning saates tagasi laborisse analüüsitakse tarbija genoom süljest kogutud DNAlt mikrokiibil ning tarbija näeb oma genoomiandmetelt loetud tulemusi oma kasutaja alt 6-8 nädala pärast<sup>14</sup>.

<sup>14</sup> <http://www.singularityweblog.com/23andme-dna-test-review-its-right-for-me-but-is-it-right-for-you/> - kuna 23andMe terviseandmeid ei väljasta, on võimalik vanemat informatsiooni leida tarbijate avaldatud hinnangutest

Show results for

[See new and recently updated reports »](#)

23andWe Discoveries were made possible by 23andMe members who took surveys.

### Disease Risks (120) ?

↑ Elevated Risks	Your Risk	Average Risk
Type 2 Diabetes	36.1%	21.9%
Atrial Fibrillation	22.4%	15.9%
Primary Biliary Cirrhosis	0.58%	0.34%
Bipolar Disorder	0.20%	0.14%
<a href="#">more »</a>		
↓ Decreased Risks	Your Risk	Average Risk
Venous Thromboembolism	7.0%	9.7%
<a href="#">more »</a>		
<a href="#">See all 120 risk reports...</a>		

### Traits (57) ?

Alcohol Flush Reaction	Flushes
Bitter Taste Perception	Can Taste
Earwax Type	Dry
Eye Color	Likely Brown
Hair Curl	Slightly Curlier Hair on Average
<a href="#">See all 57 traits...</a>	

### Carrier Status (48) ?

Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	Variant Absent
Agnesis of the Corpus Callosum with Peripheral Neuropathy (ACCPN)	Variant Absent
Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease	Variant Absent
ARSACS	Variant Absent
Beta Thalassemia	Variant Absent
Bloom's Syndrome	Variant Absent
BRCA Cancer Mutations (Selected)	Variant Absent
Canavan Disease	Variant Absent
<a href="#">See all 48 carrier status...</a>	

### Drug Response (21) ?

Alcohol Consumption, Smoking and Risk of Esophageal Cancer	Increased
Clopidogrel (Plavix®) Efficacy	Reduced
Warfarin (Coumadin®) Sensitivity	Increased
Abacavir Hypersensitivity	Typical
Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy and Risk of Venous Thromboembolism	Typical
<a href="#">See all 21 drug response...</a>	

**Joonis 5. 23andMe näidisraportite ülevaade.** Ülevaade on jagatud mitmesse ossa. Näha on haigusriskid, kandjastaatused haigustele, omadused (silma värv, laktoosi tolerantsus), ravimivastused<sup>15</sup>.

[Your Data](#) | [How It Works](#) | [Timeline](#) | [MD's Perspective](#) | [Resources](#) | [Technical Report](#) | [Community \(24\)](#)

#### Type 2 Diabetes

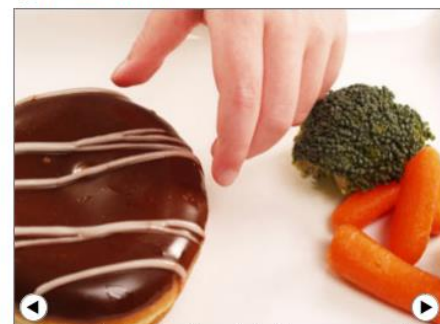
The most common type of diabetes, [type 2 diabetes mellitus](#) occurs when chronically high blood sugar levels cause a breakdown of the body's natural response to eating sweets and starches. Left untreated, type 2 diabetes can result in kidney failure, blindness, and circulatory problems that increase the risk of heart attack or stroke. In the United States, almost 21 million children and adults have diabetes, but the rate of new diagnoses is increasing.

The following results are based on [★★★★ Established Research](#) for 11 reported markers, updated [March 24th, 2011](#).

[Learn more about the biology of Type 2 Diabetes...](#)

[Major discoveries in Type 2 Diabetes...](#)

[Printable Version](#)



1 of 3. Smart choices about diet can help delay or prevent type 2 diabetes.

**Joonis 6. 23andMe näidisraport tüüp 2 diabeedi kohta<sup>16</sup>.** Üleval vahekaartides on veel lisavalikuid antud konditsiooni kohta.

<sup>15</sup> <http://blog.23andme.com/23andme-and-you/23andme-how-to/health-at-23andme-navigating-your-health-results/>

### 2.2.5. Coriell Personalized Medicine Collaborative

Coriell Personalized Medicine Collaborative (CPMC) käivitati 2007. aastal. Tegemist on pikaajalise uurimisprojektiga, mis uurib geneetilise informatsiooni kasulikkust kliinilises diagnoosimises ja terviseedendamises. Uuringus on vabatahtlikud osalejad, arstid, teadlased, eetikategelased, geneetilised nõustajad, farmatseudid, infotehnoloogid, haigla ja akadeemilised partnerid. Ligikaudu 7500 inimest on kantud uurimisnimekirja. Personaliseeritud raporteid väljastatakse osalejatele, mis annavad informatsiooni osalejate geneetiliste ja mitte-geneetiliste riskide kohta komplekshaigustele, nagu südamehaigused ja diabeet. CPMC uurimus tegeleb ka farmakogenoomikaga ning uurib ravimite efektiivsust mõjutavaid geene ja osalejad saavad informatsiooni nende organismi ravimireaktsioonidest, nagu näiteks verevedeldajad (varfariin) (Gharani *et al.*, 2013). Uuringus osalejad on kantud nimekirja ka teistes uurimustöö keskustes<sup>17</sup>.

CPMC eesmärk on koolitada patsiente, meditsiiniprofessionaale, lisaks ka üldsust personaalse meditsiini teemal. Teostatakse uuringuid, informeeritakse sellest poliise ja regulatsioone, tuvastatakse uusi geneetilisi assotsiatsioone, integreeritakse genoomseid andmeid elektroonilisse terviseinfosüsteemi ja kliinilistesse diagnostikavahenditesse. CPMC eesmärk on olla eeskuju eetilises, legaalses ja vastutustundlikus teostuses, mis on oluline tervist edendavates tööstustes. CPMC väljastab andmeid ainult nende haiguste kohta, mis on potentsiaalselt ennetatavad<sup>18</sup>.

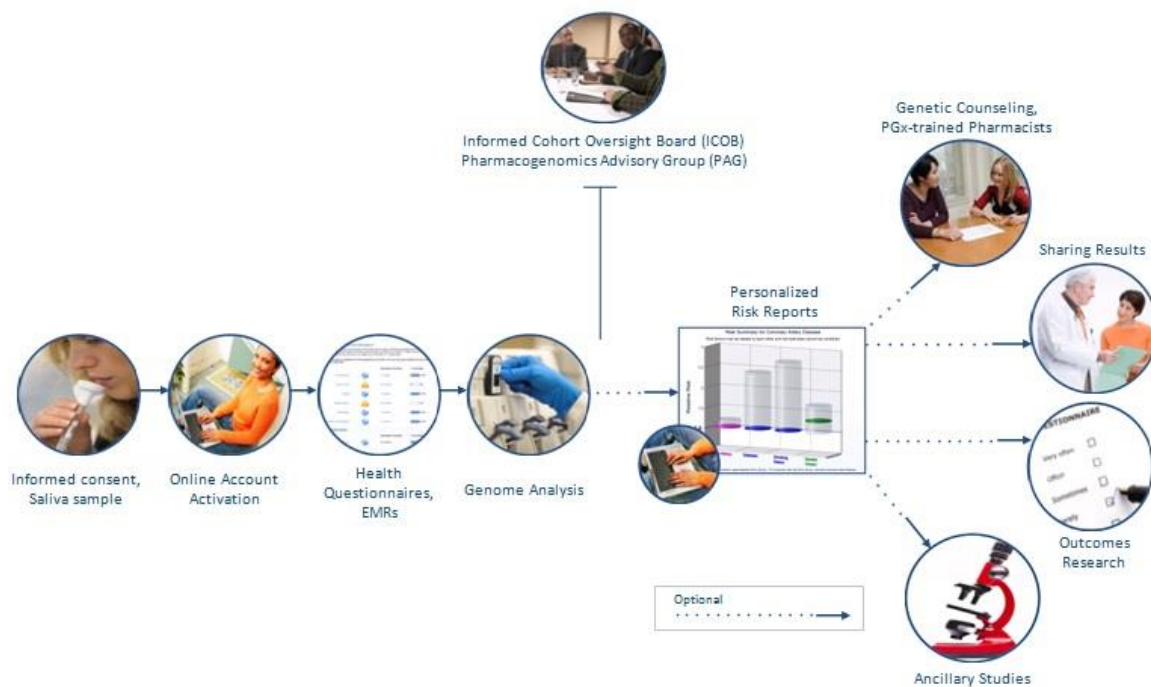
Uuringus osalejalt võetakse süljeproov, kust eraldatakse DNA ja genotüpiseeritakse Affymetrixi geenikiibil. Erinevalt teistest DTC firmadest võetakse CPMC raporti koostamisel arvesse keskkonnategureid. Raporti saaja peab eelnevalt täitma oma tervist ning keskkonda puudutava küsimustiku, mida kasutatakse riskiskoori väljaarvutamiseks. Küsimustikus uuritakse näiteks ravimite kasutamist, hetkelised ning möödunud haigusi, vähiuuringuid, rasedust, elustiili harjumusi jne. Uurimistulemus koosneb mitmetest raportitest, mis kirjeldavad näiteks riske haigustele ning ravimivastuseid. Kasutaja profiil pakub uurimistulemuste vaatlemiseks kolme valikut: kas vaadata haigustulemusi, mitte vaadata või konsulteerida esmalt nõustajaga. Nõustajaga rääkimine on tasuta ning umbes 15% uuringus osalevatest inimestest on nõustajaga suhtlemise võimalust kasutanud. Nõustajaga on võimalik suhelda otse ning ka telefoni teel (Stack *et al.*, 2011).

---

<sup>16</sup> <http://blog.23andme.com/23andme-and-you/23andme-how-to/health-at-23andme-anatomy-of-a-4-star-disease-risk-report/>

<sup>17</sup> <http://cpmc1.coriell.org/about-the-cpmc-study/overview>

<sup>18</sup> <http://cpmc1.coriell.org/about-the-cpmc-study/overview>



**Joonis 7. Kuidas CPMC uurimus töötab.** Esmalt kogutakse süljeproov, seejärel aktiveeritakse internetipõhine kasutaja. Edasi täidab uuringus osaleja küsimustiku ning tema genoom analüüsitakse süljeproovist. Küsimustiku alusel koostatakse personaalsed raportid. Uuringus osalejal ja nende arstidel on seejärel võimalus rääkida CPMC genoominõustajatega. Tulemusi soovitatakse jagada osalejatel oma arstida. Lisaks soovitatakse täita tulemuste küsimustikku, mis aitab edendada genoomiuuringu kasulikkust kliinilises kontekstis. Uuringus osalejaid teavitatakse ka teistest abiuuringutest, milles on neil võimalik osaleda<sup>19</sup>.

<sup>19</sup> <http://cpmc1.coriell.org/about-the-cpmc-study/how-the-study-works/overview>

Completed areas are marked by blue icons (✓)

## My Clinical Data

### Why do I need to give this information?

The answers you provide to the questionnaires below will be used to develop personalized risk reports. The sooner you complete these questionnaires the sooner we will be able to process your results. To make sure we are providing accurate risk results we will ask you to update your information on a yearly basis.

You do not need to complete all of the questions at one time. You can save your answers at any point and return at a later time.



		Estimated Time Req.	% Complete
Demographics	✓	5 minutes	100%
Family History	✓	45 minutes	100%
Lifestyle	✓	5 minutes	100%
Medical History	✓	20 minutes	100%
Medications	✓	5 minutes	100%

## My Questionnaires

		Estimated Time Req.	% Complete
Genetic Knowledge Review	✓	30 minutes	100%

## My New Genetic Results

### Diseases

Age-Related Macular Degeneration  
rs10490924

View My  
Result

Do Not  
View My Result

Talk To Genetic  
Counselor First

Bladder Cancer  
rs9542880

View My  
Result

Do Not  
View My Result

Talk To Genetic  
Counselor First

Breast Cancer  
rs2981582

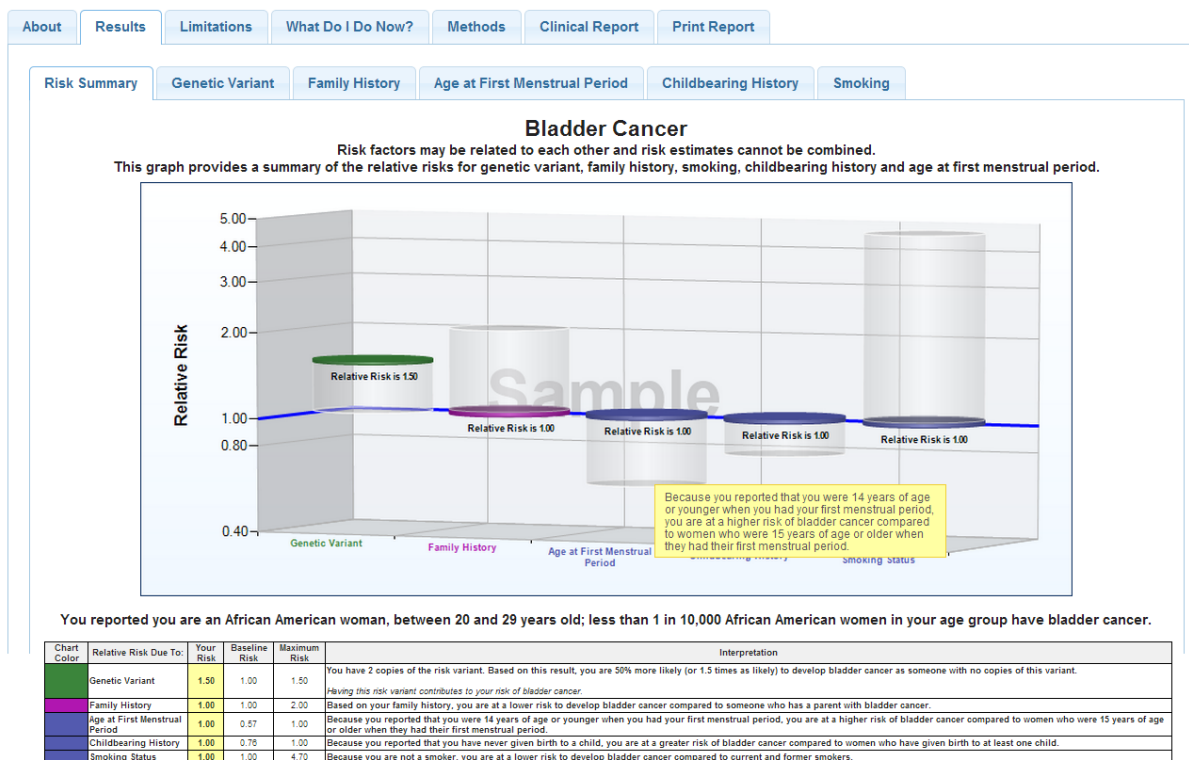
View My  
Result

Do Not  
View My Result

Talk To Genetic  
Counselor First

**Joonis 8 CPMC ühe indiviidi nädisuuringu profiil.** Näha on küsimustik, mille individ eelnevalt täidab ning mille alusel koostatakse mitu raporti. Küsimustiku osad on: demograafia, perekonnaajalugu, elustiil, ravimiajalugu ja ravimid. Haiguste osas saab haigusraporti vaadelda või rääkida eelnevalt nõustajaga<sup>20</sup>.

<sup>20</sup> <http://cpmc.coriell.org/Demo/DemoPeople.aspx>



**Joonis 9. Põievähiriski tutvustus.** Kui liikuda hiirega graafikus riskiarvutuse peale, ilmub kastike, mis seletab selle indiviidi riski sõltuvalt tema küsimustikus saadud tulemustest. Siin on näidisenäidatud, et kuna Nataliel algas menstruatsioon vanuses 14 aastat, on tal suurem risk põievähi väljakujunemiseks võrrelduna nende naistega, kelle menstruatsioon algas 15-aastaselt<sup>21</sup>.

<sup>21</sup> <http://cpmc.coriell.org/v/Report/Demo/BladderCancer/DemoNat>

[About](#)
[Results](#)
[What Do I Do Now?](#)
[Result Limitations](#)
[Methods](#)
[Print](#)

[Your Result Interpretation](#)
[Your Genetic Result](#)
[How Common](#)

## Warfarin (Coumadin<sup>®</sup>)

A medication used to treat or prevent blood clots.

### Interpretation of Your Results

**Increased Dose<sup>1</sup> of Warfarin MAY be Needed**  
 Based on Your Combined Genetic Result: CYP2C9\*1/\*1, VKORC1-GG, CYP4F2-GG

- Your combination of genetic results indicates that you **may not** respond adequately to an **intermediate<sup>1</sup> therapeutic dose** of warfarin.
- If you require treatment with warfarin, a **higher than intermediate<sup>1</sup> therapeutic dose may be needed**.
- You may be at an increased risk for blood clots if prescribed warfarin using intermediate dosing guidelines.
- INR<sup>2</sup> (clotting time) and clinical features should be used, in combination with your genetic results, to establish warfarin dosing.
- This result may also affect your response to other medications. For more information on other medications that are affected by variants in the CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 genes, [click here](#).

**Share this information with your healthcare providers.**  
**Do not make any changes to any medication without talking to your healthcare provider.**

<sup>1</sup> Based on an intermediate therapeutic dose of 3-4mg/day  
<sup>2</sup> INR - International Normalized Ratio is a measurement of clotting time

**Joonis 10. Varfariini kasutamise seotud Natialie näidisraport.** Tulemuste alt on valitud tulemuse interpretatsioon. Seal on kirjeldatud, mis andmed saadi genomist. Tulemuseks on, et suurendatud varfariini tarbimise doos võib olla vajalik. Lisaks allpool on näha ka hoiatus, kus on kirjas, et oma ravimidoose ei tohiks iseseisvalt muuta<sup>22</sup>.

### 2.2.6. Teised interpreteerivad lahendused

Bakalaureusetöös olid esitatud mõned interpreteerivad lahendused, kuid neid on veelgi, mida bakalaureusetöös täpsemalt ei käsitleta. Mõned firmad on tegevuse lõpetanud, näiteks Navigenics ja Decodeme. Decodeme suleti aastal 2013<sup>23</sup>. Navigenics'i omandas kompanii Life Technologies<sup>24</sup>. Genophen on üks lahendustest, mis pakub geneetilise testimise teenust eraldades DNA süljeproovist. Genopheniga liitumine toimub arsti vahendusel, erinevalt näiteks 23andMe'st<sup>25</sup>. Lahendus Interpretome on sarnane lahendusele Promethease, kuna suudab arvutada riske geneetilisest algandmetest SNPde alusel. Algandmete alusel koostatakse raport. Interpretome suudab interpreteerida 23andMe poolt

<sup>22</sup> <http://cpmc.coriell.org/sections/results/Warfarin.aspx?PgId=222&DemoAccount=DemoNat>

<sup>23</sup> <http://www.decodeme.com/>

<sup>24</sup> <http://www.navigenics.com/>

<sup>25</sup> <http://www.genophen.com/>

väljastatud geneetilisi algandmeid ning ka mõne teise firma poolt väljastatud andmeid (Karczewski *et al.*, 2012).

## 2.3. Tulemused

### 2.3.1. Interpreteerivate lahenduste võrdlemine

Bakalaureusetöös käsitletud interpreteeritavate lahenduste omaduste ja näidisraportite alusel on lahendusi võrreldud ning kirjeldatud. SNPedia võrdluses ei käsitleta, kuna SNPedia ise raporteid ei väljasta, vaid on andmebaas ning SNPedia andmebaasi alusel väljastab raporteid Promethease, mida käsitleme võrdluses. Kuna 23andMe väljastab praegu ainult päritolulist informatsiooni ning haiguste kohta sai informatsiooni varem, siis kirjeldatakse võrdluses varem saadaval olnud informatsiooni. Viidates alapealkirja 1.5 joonisele 1, siis andmebaas illustreerib joonisel SNPediat, milles sisalduv informatsioon on alusandmebaas teistele lahendustele, mis saavad nende andmete abil arvutada haiguste riske. Andmete kogumine oleks 23andMe ja CPMC töö. Süljest eraldatakse DNA ja nii tagatakse ka genoomsed algandmed (genotüpiseerimine), mida oleks võimalik edasi kasutada. Variatsiooni seostamist teatud tunnusega (annotatsioon) teostab lahendus Promethease, samuti ka 23andMe ja CPMC. Haigusriskide esitamine on ühenduses nii andmebaasidega kui ka inimese andmete ülevaatega, milleks on 23andMe ja CPMC. Inimese genoomiandmeid saab rakendada elektroonilistesse terviseinfosüsteemidesse (EMR), Eestis digilukku (Tarczy-Hornoch *et al.*, 2013).

Promethease raport koosneb kahest sektsioonist. Vasakul on toodud tulemused ning paremal on kastike, kust valida ja klassifitseerida tulemusi. Vasakul pool olevad SNPid on kastides. Kasti ääre värv määrab ära tulemuse omaduse: roheline ääris on heal tulemusel, punane värv on halval tulemusel ning hall värv märgistab määramata SNPi, hall on ka mingi omaduse kasti äär, näiteks silmavärv. Iga SNP kohta on kirjeldus, kus ta asub kromosoomis ning järjekorranumber. On kirjas ka SNP sagedus (*Frequency*) populatsioonis protsentides. Tulemused on toodud SNPde alusel arvatud riskide kohta, iga SNP, mis arvesse võeti, selle kohta on kirjutatud, mida SNP esindab ja kuidas see tulemust mõjutab. Vaadelda saab üle 20 000 genotüübilise variandi SNPedia SNPde põhjal ning see arv järjest suureneb koos SNPediasse lisatud SNPdega. Kõik pole interpreteeritud haiguste jaoks, vaid tuuakse raportis välja. Klassifitseerimiskastis paremal saab vasakul olevaid tulemusi klassifitseerida mitmete omaduse alusel, näiteks sagedus, omadus, haigused, viidete arv. Parevalt klassifitseerimiskastist on võimalik valida mingi konditsioon, sejärel näidatakse mitu SNPi

on seotud selle konditsiooniga ja milline on risk. Klassifitseerimiskastist saab ka vaadelda graafiku abil, mitu SNPi on seotud mingi konditsiooniga ning milliste teiste konditsioonidega on SNP seotud. Arvesse pole võetud keskkonna, vanuse ja muid avaldumist mõjutavaid tegureid.

23andMe terviseülevaade koosneb alguses mitmest sektsioonist nagu kirjeldatud 23andMe ülevaate joonisel 5 lõigus 2.2.4. Igat sektsiooni saab avada ning lugeda tunnuse kohta täpsemalt. Valitud haigusraportis on üleval vahekaardid tulemuste esitamiseks. Valikud on toodud järgnevalt: *your data* – kirjeldab haigust ning annab informatsiooni haiguse riski kohta, *how it works* – kirjeldab haiguse tekkimist ning lisatud on ka artiklid valitud konditsiooni kohta, *timeline* – konditsiooni kirjeldamine ajalooliselt, *MD's perspective* – arsti vaatenurk, *resources* – tugigruppide viited ning nõustajaga rääkimise soovitus, *Technical report* – kliiniline raport valitud konditsiooni kohta, *community* – valitud konditsiooni omavate inimeste grupp. Sektsioonides on illustreerivad fotod. 23andMe raporteid on lihtne vaadelda. Raportid ei sisalda riskiskooride väljaarvutamisel keskkonnategureid, kuid raportis kirjeldatakse, kui suur roll on keskkonnateguritel. Arvutamisel arvestatakse populatsiooni ja vanusegruppi. Tulemuste esitamisel graafikuid ei kasutata.

CPMC raporti koostamisel on lähtunud eesmärgist, et raport peaks esitama kvantitatiivseid riskiväärtusi, mis põhinevad uuritud geneetiliste variantide seosel komplekshaigustega; raport peaks näitama geneetilise riski seoseid keskkonnatunnustega, perekonnajalooga, ning kaasneva ebatervislikkusega; raport näitab tulemusi otse kirjandusest ulatuslike ümberarvutusteta ja ebakindlate eeldusteta (Stack *et al.*, 2011). CPMC ülevaatest saab avada näidisraporteid iga haiguse ja ravimivastuse kohta, mida on uuritud. CPMC raport on lihtsasti loetav ja arusaadavas formaadis. Raportis on üleval erinevad paneelid tulemuste esitamisel: valikud, mida selle haiguse kohta veel saab uurida. Valikud on toodud järgnevalt. *About* – informatsioon valitud haiguse kohta. *Results* – isiku tulemused ja riskid. Seal on ka graafikud, mis näitavad indiviidi riski valitud haigusele. *Limitations* – raportist saadud haigusrisi väljaarvutamise kirjeldus, kus on ka mainitud, et raport ainuüksi ei määra inimese diagnoosi. Selle all on ka kirjutatud, et harvadel juhtudel tulemus ei saa kunagi olla 100% tõene. *What do I know now?* – lisavalikud haiguse kohta uurimiseks, näiteks saab võtta ühendust nõustajaga või vaadata videot ja lugeda valitud konditsiooni kohta. Lisaks on seal ka informatsioon lähenevatest seminaridest valitud haiguse teemal. *Methods* – kuidas selle haiguse risk tuvastati genoomist, millist geenikiipi kasutati, kust eraldati DNA, lisaks ka publikatsioonide viited. *Clinical report* – selle haiguse kliiniline pilt; mis on tulemus ja milline on referentsgenoom. *Print report* – võimalus raport välja printida. Iga vahekaardi

valiku all on veel valikuid. Näiteks *About* kirje all *Causes* on võimalus vaadelda, kui suure osa selle haiguse avaldumisest määrab geneetiline tegur ja kui suure osa määrab keskkond. Haigusrisiki kirjeldades on arvesse võetud keskkonnategureid, vanust, rassi, sugu ja populatsiooni. Toodud on ka graafik haiguse sageduse kohta erinevates populatsioonides. Tulemuste all on lisaks ka vanusele, soole jm võetud arvesse ka haiguse esinemist perekonnas. CPMC kasutab oma raportis mitmeid erinevaid graafikuid, et kasutajal oleks lihtsam tulemusi uurida ning aru saada, kuidas tema tulemused välja arvutati.

Lahenduste alusel on koostatud ülevaatlilik võrdlev tabel (Tabel 1). Järgnevalt kirjeldatakse tabelis olevaid osasid ridu.

Tabelis kirjeldatud andmebaasid sisu jaoks tutvustavad milliseid andmebaase lahendus kasutab, et lõpuks väljastada raport. Nagu eelnevalt mainitud on näiteks Promethease andmebaasiks SNPedia.

Raportis olevad viited on raportis esinevad viited internetilehekülgedele ja artiklitele, kust on võimalik lugeda lisa raportis toodud tulemuste väljaarvutamisel kasutatud genoomsete andmete kohta, näiteks mingite SNPde kohta.

Tulemuste klassifitseerimise struktuuri uuringus ja raportis kirjeldab tabelirida peamised kategooriad tulemuste klassifitseerimiseks. Tulemused on igal lahendusel erinevalt klassifitseeritud ning neid on võimalik erineval viisil avada ning vaadelda.

Promethease raportis on välja toodud umbes 20000 SNPi. Haigusi kirjeldatakse vastavalt SNPdele. 23andMe puhul sai vastuse 254 haigusele, lisaks ka ravimite metabolismiga seotud mõned geenid ning tunnust määravad geenid (Annas ja Elias, 2014). CPMC puhul on arvesse võetud 19 tervisekonditsiooni ning 6 ravimivastust ja ravimivastustega seotud 6 geeni<sup>26</sup>. Haiguste kirjeldamise arv on erinev neil lahendustel, kuid CPMC kirjeldabki vaid väheseid haiguseid, mille ennetamise võimalus on suurem näiteks elustiili muutustega (Keller *et al.*, 2010).

Lahenduste sisend sõltub sellest, kas on olemas labor või mitte. Promethease on vaid lahendus, mis arvutab välja riskid ning sisendina ei ole võimalik kasutada proovi, millest eraldada DNA, vaid see peab eelnevalt olema tehtud<sup>27</sup>. 23andMe sisend on süljeproov, millest eraldatakse DNA ning tarbija saab ka faili oma geneetiliste algandmetega, mis sobib sisendiks

---

<sup>26</sup> <http://cpmc1.coriell.org/about-the-cpmc-study/health-conditions-and-drug-response>

<sup>27</sup> <http://snpedia.com/index.php/Testing>

Promethease lahendusse. CPMC sisend on samuti süljeproov, kuid geneetilisi algandmeid ei väljastata<sup>28</sup>.

Formaadi kirjelduse hulka on lisatud, milliseid algandmete formaate suudab lahendus tuvastada ja sellelt andmeid lugeda. Mõni lahendus on taganud võimaluse lisada mikrokiibilt loetud geneetilised algandmed interpreteerimiseks, kui lahendus ise ei paku algandmete lugemise võimalust inimese proovist. Mõned teised lahendused, mis eraldavad inimese DNA näiteks süljeproovist ja saavad sealt algandmed, pakuvad inimese võimaluse laadida alla oma algandmed selle firma formaadis ning rakendada neid ka muudes lahendustes. Algandmete formaat sõltub firmast, mis need väljastas. 23andMe poolt pakutud formaati tunnevad paljud teised lahendused.

Tabelis on toodud ka lahenduste plussid, miinused ja omapärad.

---

<sup>28</sup> <http://cpmc1.coriell.org/about-the-cpmc-study/data-sample-security>

**Tabel 1. Erinevate ülegenoomseid andmestikke võrdlevate lahenduste võrdlus.**

<b>Punktid</b>	<b>Promethase</b>	<b>23andMe</b>	<b>CPMC</b>
Loodud, eesmärk, avalik/privaatne	2006, teaduslikul eesmärgil, avalik	2006, DTC firma, avalik	2007, uurimiseesmärgil, privaatne
Looja(d)	Michael Cariaso,	Anne Wojcicki, Linda Avey, Paul Cusenza	Coriell Instituut
Peamised andmebaasid	SNPedia	Oma andmebaas	GeneVault GeneExchange GeneDose
Raportis olevad viited	Pubmed, NCBI	Artiklid, tugigruppide veebilehed	CPMC Technical Paper, artiklid
Peamised kategooriad tulemuste klassifitseerimiseks	Haiguste ja SNPde valik	Ülevaade jaotatud: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haigusriskid, mille all kõrgendatud riskid ja vähendatud riskid</li> <li>• Kandjastaatused</li> <li>• Omadused</li> <li>• Ravimivastused</li> </ul>	Ülevaade jaotatud: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haigused,</li> <li>• ravimite metabolism.</li> </ul>
Haiguste arv ja mida raporteeritakse	21 040 genotüüpi määravat SNPi, sealhulgas haigused, ravimite metabolism, omadused	254 haigust. Haigused, kandjastaatus, ravimite metabolism, omadused.	6 ravimivastust 19 tervisekonditsiooni Omadused puuduvad
Maksumus	5 dollarit	99 dollarit	Peab olema uurimisgrupis
Sisend	Geneetilised algandmed	Süljeproov	Süljeproov
Formaat	23andMe ja muud erinevad formaadid on aktsepteeritud	Andmed saadakse süljeproovist. 23andMe väljastab formaadi ise.	Andmed saadakse süljeproovist, formaati ei sisestata ega väljastata
Plussid	Valikute tegemine raportis	Lihtsalt loetav raport Riskide arvutamisel on arvestatud vanusegrupiga, populatsiooniga	Lihtsalt loetav raport Riskide arvutamisel on arvestatud vanusegrupiga, populatsiooniga. Eelnevalt arvestav küsimustik. Nõustajaga suhtlemise võimalus
Miinused	Ei ole arvestatud vanusega, populatsiooniga, keskkonnateguritega. Probleeme võib esineda ka mis pidi on SNP tuvastatud (+ või – ahelalt)	Informatsioon tarbijat mõjutav Pole kaasatud nõustajat tarbijaga suhtlemiseks	Ei väljastata formaati
Omapärad	Sobiv SNPdega tutvumiseks Tulemused märgistatud värviga (hea: roheline ja halb: punane)	Laiale hulgale inimestele mõeldud Raportites on illustratsioone	Kindlate indiviididega uurimisgrupp Raportites on graafikud ja tabelleid

## **2.4. Arutelu**

Mikrokiibilt loetud DNA algandmed sisaldavad väga palju informatsiooni, mille mõistmiseks on vaja informatsiooni töödelda, mille jaoks on koostatud vastavad lahendused. Bakalaureusetöös käsitletud interpreteerivad lahendused sisaldavad nii erinevusi kui ka sarnasusi ning tavakasutajale võib olla mõne raporti lugemine keerulisem. Lisaks loevad raportit arstid ning nõustajad ning informatsiooni kättesaadavus raportist peaks olema mugav. Paljud firmad on õppinud firmaga 23andMe seotud juhtumist, kui FDA peatas firma terviseandmete edastamise tarbijale. Firmad on olnud oma tulemuste teatamisel täpsemad ning kirjutanud ka vastavalt, kuidas nende raport ei ole diagnoosi määramiseks.

Raportid on koostatud DTC firmadel nii, et tarbijal oleks neid lihtne vaadelda ning raportit mõista, nagu 23andMe firma puhul. Samamoodi on ka CPMC raportid lihtsasti käsitletavad ja mõistetavad, valikuid on lihtne teha ning vajadusel saab konsulteerida nõustajaga. Promethease raport koosneb vaid väljaarvutatud riskidest SNPde põhjal, mida ei ole tavakasutajal eriti lihtne vaadelda. Keeruliseks teeb Promethease'i raporti klassifitseerimiskasti tulemuste valik ning ka sealne graafik on tavakasutajale raskesti loetav. Raportite koostamisel tuleks eeskujuna võtta 23andMe ja CPMC raportitest, kuna neis on täpselt seletatud haiguste andmed ja risk. Kuid võimalik oleks ühendada Promethease raportis olevad rohelised ja punased värvid kas positiivse või negatiivse tulemusega. Lisaks Promethease raportis olev haiguste valikuvõimalus on vajalik, kui haiguseid on palju.

Riskiskoore arvestades on parim CPMC raport. CPMC raporti koostamisel kohustuslik küsimustik aitab arvutada täpsemalt riskiskoori, lisaks võetakse arvesse keskkonnategureid, vanusegruppi ja populatsiooni. Ka 23andMe raportis on kirjeldatud mõjuavaldavaid keskkonnategureid, kuid neid pole otseselt raporti koostamisel arvesse võetud. 23andMe raportis arvestatakse samuti vanusegrupiga ja populatsiooniga. Promethease raportis puudub keskkonnategurite mõju kirjeldus ning ei arvestata ka vanusegrupiga ega populatsiooniga. Kuid Promethease raporti koostamisel on andmebaas hea, kuna SNPediaid täiendavad pidevalt nii inimesed kui ka robotid vastavalt uutele artiklitele.

### **2.4.1. Rakendatavus Eestis**

Lahendused, mis arvutavad inimese genoomi põhjal välja konditsioonide riske, pakuvad inimestele huvi ning neid on võimalik rakendada personaalsesse tervishoidu, et pakkuda igale inimesele personaalset abi tervishoius vastavalt patsiendi genoomiandmetele. Antud lahenduste abil on võimalik pöörata rõhku olulisematele terviseprobleemidele iga

patsiendi puhul. Taoline lähenemine on personaalne, kuna ravimisel arvestatakse patsiendi enda genoomiandmetega, mitte vaid üldsusele mõeldud ravimisviisidega.

Eestis kavatseb geenivaramu koostada oma programmi, mida rakendada Eesti inimeste populatsiooni peal, kuna eestlaste populatsioon erineb lääne omast (Nelis *et al*, 2009). Antud lahendus rakendatuna tervishoidu peaks tagama uue lähenemise igale patsiendile ning aidata varakult olulisematele haigustele rõhku pöörata. Lahenduse loomisel saab eeskju võtta olemasolevatest lahendustest ning nende vigu vältida.

Patsiendi terviseülevaade geenivaramu poolt loodud lahendusel peaks arstile olema lihtsasti käsitletav ning arusaadav. Kuna genoomiandmete vaatlemisel on mõningal määral teada, millise haigusrisi mingi SNP annab ning kuidas informatsiooni täpsemalt lugeda, on võimalik seda probleemi lahendada koolitades välja arste ning ka teisi inimesi kasvatades nende teadmisi personaalse tervishoiu vallas. Arstide koolitamise ning nõustaja rolli vajalikkus on välja toodud kirjanduse ülevaate alapealkirjas 1.6. Tuleks teha teavitustööd patsientide hulgas, et nende genoomi on võimalik vaadelda ning riske uurida ja selle abil ennetada. Kui inimeste teadlikkus personaalse tervishoiu kohta tõuseb, on kergem genoomiandmeid tervishoidu integreerida. CPMC lahendus on lahendanud selle probleemi võimalusega suhelda nõustajaga. Kui Eestis integreerida genoomiandmeid tervishoidu, oleks võimalikuks nõustajaks patsiendile tema perearst.

Nagu eelnevalt mainitud, on parimaks eeskujuks andmete arvutamises CPMC raportid. Soovituslik raport, mida saaks kasutada eestlaste populatsiooni põhjal peaks olema lihtsasti loetav, arvestada vanust, eluviisi, sugu, päritolu ja keskkonnategureid. See annaks võimaluse patsiendil oma riskidega toime tulla ning arvesse võtta nõustaja soovitusi haigusriskide vähendamiseks. Ülevaatliku ja lihtsasti loetava raporti eeskju saab võtta CPMC ja 23andMe raportitest. Nende raportitel on olemas üldine ülevaade ning vastavalt valikule saab lähemalt uurida igat haigusrisi. Haigusrisi uurimisel on toodud ka allikad haiguse kohta ning abistavad joonised. Arstil peaks olema lühikese patsiendiga suhtlemise aja sees lihtne üles leida vajalikke lehekülgi ning riskiskoore.

Kasulik informatsioon, mida uurida patsiendi genoomist, on ravimite metabolism organismis. Kui arstil oleks ülevaade patsiendi genoomis olevatele ravimivastustele, on doosi määramine lihtsam. Genoomi integreerimisel digilukku oleks hea võimalus alustada ravimite metabolismi etapist. Järgnevalt oleks võimalik integreerida digilukku andmed haiguste kohta, mis aitavad haigusi ennetada, näiteks teatud tüüpi vähid.

Järgnevalt on välja toodud, millised omadused peaksid olema lihtsasti loetaval arusaadaval raportil. Eelnevalt peaks genoomist olema välja toodud vajalikud andmed nende haiguste kohta, mis on ennetatavad, ning kasutatud genoomiandmeid raporti koostamiseks. Kõiki haigusgeene pole tarvis eelnevalt genotüpiseerida. Inimese genoomiandmed tuleks integreerida x-tee abil tema digilukku ning sealt on need kättesaadavad perearstile. Perearstil on võimalik vaadata patsiendi genoomiandmete ülevaadet ning näha sealt, millised geenid on sekveneeritud ning valida sobiv raport. Hea oleks ka, kui ülevaatel on olemas kõikide haiguste ning ravimimetabolismide valik. Valides raporti, peaks olema esmajärjekorras näha, milline on risk võrreldes referentspopulatsiooniga ehk Eesti populatsiooniga. Riskide hindamisel peaks olema kirjas, millega riski võrreldud on ning tulemus arvatud vastavalt võrdlusele. Riskide võrdlemise eeskujuna annab CPMC raport, kus on kirjas näiteks võrreldes kellega on risk suurenenud või vähenenud, näitena saab vaadata joonist 9 alapealkirjas 2.2.5. Näiteks selles raportis põievähi tekkimise risk on patsiendil suurenenud võrreldes inimestega, kellel algas menstruatsioon hiljem. Nii saab ka teiste vähkide ning haiguste riski prognoosida. Seejärel oleks võimalik teha ka valikuid raportis, lugeda, millest risk on põhjustatud, kuidas seda vähendada ning vajadusel lingid ka viidetega valitud haiguse lisainformatsiooni jaoks. Ravimite metabolismi raportid oleksid olulised ravimite doosi määramisel perearstil. Võimalik oleks kiiresti näha raportist, kuidas patsiendi organism teatud ravimitele reageerib ning vastavalt sellele valida õige ravim ning täpne doos. Kuna ka patsiendi muud terviseandmed on raportis toodud, siis saab haiguste esinemist kalkuleerida ning arvutada terviseandmete põhjal, näiteks arvestada kehamassiindeksit. CPMC raportis on ka valik, kus saab uurida, kui sage valitud haigus on. Arstil oleks võimalik vaadelda, kui sage on haigus populatsioonis ning selgitada ka patsiendile tema olukorda. Patsiendil on võimalik enda riskidest teadlik olla ning korraldada vastavalt sellele oma valikuid.

## KOKKUVÕTE

Tänapäeval suureneb järjest rohkem genoomiandmestik. Iga inimese genoomi on meil võimalik sekveneerida või genotüpiseerida. Vastavaid genotüpiseeritud andmeid on meil tarvis kasutada personaalses tervishoius, et tagada igale inimesele parem meditsiiniline abi ning lisaks nõustada patsienti genoomialaselt.

Lõputöös käsitlesime ning võrdlesime erinevaid lahendusi, mis hoiustavad või pakuvad genoomiandmete uurimise teenust. SNPedia on andmebaas, mida ka kirjeldati ning andmebaas on vajalik teiste lahenduste jaoks, mis andmebaasis antud andmete põhjal arvutavad genoomis olevaid riske. Promethease on SNPde põhine raport, kus haigused on arvutatud välja otse andmebaasist saadud andmetega, raport pole tarbijale kõige paremini käsitletav, kuid vajalikud arvutused on tehtud. Siiski pole Promethease raporti koostamisel arvestatud vanusegruppi ja keskkonnategureid. Mitmed firmad on kasutanud juba eelist pakkuda tarbijatele oma genoomi uurimise teenust, seda tegi ka firma 23andMe. Kuna personaalne meditsiin on maailmas üsna uus teema ning regulatsioone alles pannakse paika, peavad firmad olema ettevaatlikud, kuidas kasutada ning jagada tarbijatele tänapäeval võimalikuks saanud genotüpiseeritud andmeid. Paljud personaalse meditsiini teenust pakuvad firmad saavad õppida 23andMe juhtumist, kus FDA peatas firma terviseandmete edastamise teenuse. Nii on ka CPMC alles uurimisgrupp, kus terviseandmeid väljastatakse vaid kindlale inimeste grupile ning ka nõustaja on kaasatud. Terviseandmetest väljastatakse inimestele vaid selliseid haiguseid, mida oleks võimalik ennetada, seepärast on seal hetkel vaid üksikud haigused (19 haigust). Samuti on CPMC uuringus olulisel kohal ka ravimite metabolismigeenide uuring, mis aitab inimesed koos arstiga määrata täpsema raviplaani.

Firmad ning lahendused, mis väljastavad raporteid, võiksid arvestada koos genoomiandmetega ka muid olulisi andmeid ning väljastada lihtsasti loetavaid, arusaadavaid ning täpseid raporteid. Arvesse tuleb võtta teiste lahenduste erinevaid omadusi ning erinevusi. Kui on koostatud sobiv raport, siis saame arvestada ka inimese genoomiandmete integreerimisega e-tervise süsteemi. Eestis on selles väga hea võimalus, kuna geenivaramu hoiustab ja kasutab juba ligi 5% täiskasvanud elanikkonna genoomiandmete kogu koos teiste vajalike andmetega ning on tekkinud vajadus luua vastav lahendus terviseandmete edastamiseks patsiendile. Andmeid on võimalik patsiendile edastada arsti vahendusel. Eestis oleks arstil seetõttu ka nõustaja roll. Kui jätkuvalt genotüpiseerida patsientide andmeid, juurduks personaalne tervishoid Eestis hästi.

Lõputöös käsitletud lahendustest on patsiendile sobivaim võtta eeskujuna CPMC lahendusest ning ka 23andMe lahendusest, kuna nende raportid on lihtsasti loetavad ning neis

raporteis on välja toodud ka keskkonnategurid (kuigi vaid CPMC kasutas keskkonnategureid vastavalt küsimustikule arvutustes). Tulevikus oleks võimalik teha veel uuringuid eestlaste populatsiooni põhjal ning leida populatsioonis sagedasi haigusi, mida kaasata raporti. Nii saab raporti kaasata ka eestlaste seas levinud ravimite metabolismiga seotud geenide muutusi. Alustades metabolismigeenide integreerimisega patsiendi digilukku, sealt edasi ka terviseandmete kasutuselevõttuga, oleme astunud sammu lähemale personaalsele tervishoiule Eestis.

# **Analysis of different interpreting tools for genomewide datasets and their applicability into Estonian personal health care system**

Helen Kõpp

## **SUMMARY**

Today we have human genome sequenced and the sequencing costs have been cheapening. The first human genome sequencing cost 2.7 billion dollars, but now we can sequence a whole genome for barely 1000 dollars. More of the genome is studied through GWAS and lot of new causes for complex diseases and traits are discovered. These SNPs can be found in people's genomes so there is a lot of information we need to interpret.

The future vision of medicine is personalized medicine. In Estonia Andres Metspalu introduced his vision of future health care, where patients have their genome genotyped and we can use this information in our health care system. This means that individuals' personal genome information is implemented into EMR and clinicians can use this data in addition to all other health information for helping patients. Genome information is also important for the patient because it helps to adjust patient's lifestyle and other factors. Human genome usage can be divided in two: one part is collecting the data from the genome and the other part is interpreting the information gathered from genome. In this work we studied some genome interpreting tools and discussed how to apply these tools into Estonian health care system.

We studied SNPedia, Promethease, 23andMe and Coriell Personalized Medicine Collaborative (CPMC). As we know, SNPedia is variant database to gather information for other interpreting tools such as Promethease. SNPedia is wiki-based database and has a collection of SNPs which are gathered from articles. Promethease is a tool that uses SNPs from SNPedia to calculate the risks in the genome. Promethease can only interpret genome data which is already genotyped. Unlike 23andMe and CPMC Promethease does calculate the risks based only on the information from the genome and does not consider any other information, such as lifestyle habits. 23andMe is a DTC company which provided information to customers about their health. 23andMe and CPMC are important in genotyping and specimen acquisition and 23andMe offers us also raw genetic data. 23andMe had 254 health conditions, some drug metabolism genes genotyped and also some traits. Annotation is made by CPMC, 23andMe and Promethease. Due to the 23andMe's failure to resolve issues identified by the FDA, the company had to stop offering health information to consumers. But the company's health reports were acceptable and exemplary as they considered consumer's age and population. So are the CPMC reports as they consider age and population but even

lifestyle factors. CPMC analyses only 19 health conditions and 6 drug metabolism genes. This is because these risks can be reduced by changing lifestyle. CPMC report is good and readable providing patient with some graphs, it could be an exemplary in Estonian own interpreting tool. In conclusion, CPMC reports are the best as they present genetic risks paired with other factors, such as family information, lifestyle factors, and drug dosage. Interpreted information can be gathered into EMR, health care system in Estonia.

As said, Estonian Genome Center is going to create its own interpreting tool for Estonian cohort. There is already about 5% of Estonian population genotyped and this information can and should be used in health care system. This means that clinicians should acquire some new knowledge for using genome data and patients should also be informed as their data is being used to prescribe them drugs and studying patients' conditions. Drug metabolism genes are very important as we need to know the right dosage. This helps both patients and doctors. When integrating the genome into Estonian health care system via e-health and x-way, we are on the path to personalized medicine.

## TÄNUSÕNAD

Soovin tänada kõiki inimesi, kes abistasid ja toetasid mind bakalaureusetöö kirjutamisel. Eelkõige tänan oma juhendajaid Liis Leitsalu, kes mind hoolega suunas ja abistas, ning professor Andres Metspalu väärtuslike juhendavate kommentaaride eest!

## KIRJANDUSE LOETELU

Abecasis G. R., Auton A., Brooks L. D., DePristo M. A., Durbin R. M., Handsaker R. E., Kang H. M., Marth G. T. & McVean G. A. (2012) An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 491: 56–65

Annas G. J. & Elias S. (2014) 23andMe and the FDA. *The New England journal of medicine*

Bhagwat M. (2010) Searching NCBI's dbSNP database. *Current protocols in bioinformatics*. Chapter 1: Unit 1.19

Biesecker L. G. (2010) Exome sequencing makes medical genomics a reality. *Nature genetics* 42: 13–4

Bloss C. S., Schork N. J. & Topol E. J. (2011) Effect of direct-to-consumer genomewide profiling to assess disease risk. *The New England journal of medicine* 364: 524–34

Collins I. M., Milne R. L., Weideman P. C., McLachlan S.-A., Friedlander M. L., Kathleen Cuninghame Foundation Consortium For Research Into Familial Breast Cancer., Hopper J. L. & Phillips K.-A. (2013) Preventing breast and ovarian cancers in high-risk BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *The Medical journal of Australia* 199: 680–3

Francke U. (2013) How will genomic information become integrated into the health care system? *Molecular genetics & genomic medicine* 1: 67–70

Frueh F. W., Amur S., Mummaneni P., Epstein R. S., Aubert R. E., DeLuca T. M., Verbrugge R. R., Burckart G. J. & Lesko L. J. (2008) Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy* 28: 992–8

Gharani N., Keller M. a, Stack C. B., Hodges L. M., Schmidlen T. J., Lynch D. E., Gordon E. S. & Christman M. F. (2013) The Coriell personalized medicine collaborative pharmacogenomics appraisal, evidence scoring and interpretation system. *Genome medicine* 5: 93

Glusman G., Cariaso M., Jimenez R., Swan D., Greshake B., Bhak J., Logan D. W. & Corpas M. (2012) Low budget analysis of Direct-To-Consumer genomic testing familial data. *F1000Research* 1: 3

Green R. C., Berg J. S., Grody W. W., Kalia S., Korf B. R., Martin C. L., McGuire A., Nussbaum R. L., Daniel J. M. O., Ormond K. E., Rehm H. L., Watson M. S., Marc S. & Biesecker L. G. (2013) ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing. *Genetics in Medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 4472: 1–29

Hamburg M. A. & Collins F. S. (2010) The path to personalized medicine. *The New England journal of medicine* 363: 301–4

Hayden E. C. (2008) How to get the most from a gene test. *Nature* 456: 456

Kaasik A.-T., Keis A., Metspalu A., Allik A., Mölder E., Leego E., Alavere H., Lilienthal K., Fischer K., Leitsalu-Moynihan L., Milani L., Tammesoo M.-L., Väli-Täht M., Leego M., Hass M., Tamm R., Nikopensius T., Esko T. & Haller T. (2011) *Estonian Genome Center 2001-2011, University of Tartu*. Tartu

Karczewski K. J., Tirrell R. P., Cordero P., Tatonetti N. P., Dudley J. T., Salari K., Snyder M., Altman R. B. & Kim S. K. (2012) Interpretome: a freely available, modular, and secure personal genome interpretation engine. *Pacific Symposium on Biocomputing. Pacific Symposium on Biocomputing*: 339–50

Katsanis S. H. & Katsanis N. (2013) Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nature reviews. Genetics* 14: 415–26

Kawamoto K., Lobach D. F., Willard H. F. & Ginsburg G. S. (2009) A national clinical decision support infrastructure to enable the widespread and consistent practice of genomic and personalized medicine. *BMC medical informatics and decision making* 9: 17

Keller M. A., Gordon E. S., Stack C. B., Gharani N., Sill C. J., Schmidlen T. J., Joseph M., Pallies J., Gerry N. P. & Christman M. F. (2010) Coriell Personalized Medicine Collaborative ® : a prospective study of the utility of personalized medicine. *Personalized Medicine* 7: 301–317

Kumar D. (2013) Dilemmas of the genome sequencing in clinical medicine. *Applied & Translational Genomics*

Leitsalu L., Haller T., Esko T., Tammesoo M.-L., Alavere H., Snieder H., Perola M., Ng P. C., Mägi R., Milani L., Fischer K. & Metspalu A. (2014) Cohort Profile: Estonian Biobank of the Estonian Genome Center, University of Tartu. *International journal of epidemiology*

Leitsalu L., Hercher L. & Metspalu A. (2012) Giving and Withholding of Information following Genomic Screening: Challenges Identified in a Study of Primary Care Physicians in Estonia. *Journal of genetic counseling*

Lowry K. P., Lee J. M., Kong C. Y., McMahon P. M., Gilmore M. E., Cott Chubiz J. E., Pisano E. D., Gatsonis C., Ryan P. D., Ozanne E. M. & Gazelle G. S. (2012) Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: a comparative effectiveness analysis. *Cancer* 118: 2021–30

Manolio T. A., Chisholm R. L., Ozenberger B., Roden D. M., Williams M. S., Wilson R., Bick D., Bottinger E. P., Brilliant M. H., Eng C., Frazer K. A., Korf B., Ledbetter D. H., Lupski J. R., Marsh C., Mrazek D., Murray M. F., O'Donnell P. H., Rader D. J., Relling M. V, et al. (2013) Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 15: 258–67

Manolio T. A., Collins F. S., Cox N. J., Goldstein D. B., Hindorff L. A., Hunter D. J., McCarthy M. I., Ramos E. M., Cardon L. R., Chakravarti A., Cho J. H., Guttmacher A. E., Kong A., Kruglyak L., Mardis E., Rotimi C. N., Slatkin M., Valle D., Whittemore A. S., Boehnke M., et al. (2009) Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461: 747–53

McCarthy J. J., McLeod H. L. & Ginsburg G. S. (2013) Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities. *Science translational medicine* 5: 189sr4

- Metspalu A. (2014) Personaalse meditsiini rakendamisest Eestis: visioon 2014-2020 ja edasi. URL <http://www.geenivaramu.ee/et/uudised/prof-andres-metspalu-personaalse-meditstiini-rakendamisest-eestis-visioon-2014-2020-edasi>
- Mills R. & Haga S. B. (2013) Genomic Counseling: Next Generation Counseling. *Journal of genetic counseling*
- Mitchell B. D., Fornage M., McArdle P. F., Cheng Y.-C., Pulit S. L., Wong Q., Dave T., Williams S. R., Coriveau R., Gwinn K., Doheny K., Laurie C. C., Rich S. S. & de Bakker P. I. W. (2014) Using previously genotyped controls in genome-wide association studies (GWAS): application to the Stroke Genetics Network (SiGN). *Frontiers in genetics* 5: 95
- Morey M., Fernández-Marmiesse A., Castiñeiras D., Fraga J. M., Couce M. L. & Cocho J. A. (2013) A glimpse into past, present, and future DNA sequencing. *Molecular genetics and metabolism* 110: 3–24
- Nelis M., Esko T., Mägi R., Zimprich F., Zimprich A., Toncheva D., Karachanak S., Piskácková T., Balascák I., Peltonen L., Jakkula E., Rehnström K., Lathrop M., Heath S., Galan P., Schreiber S., Meitinger T., Pfeufer A., Wichmann H.-E., Melegh B., et al. (2009) Genetic structure of Europeans: a view from the North-East. *PloS one* 4: e5472
- Peterson J. F., Bowton E., Field J. R., Beller M., Mitchell J., Schildcrout J., Gregg W., Johnson K., Jirjis J. N., Roden D. M., Pulley J. M. & Denny J. C. (2013) Electronic health record design and implementation for pharmacogenomics: a local perspective. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 15: 833–41
- Pettersson F. H., Anderson C. A., Clarke G. M., Barrett J. C., Cardon L. R., Morris A. P. & Zondervan K. T. (2009) Marker selection for genetic case-control association studies. *Nature protocols* 4: 743–52
- Poston W. S. C., Haddock C. K., Pinkston M. M., Pace P., Reeves R. S., Karakoc N., Jones P. & Foreyt J. P. (2006) Evaluation of a primary care-oriented brief counselling intervention for obesity with and without orlistat. *Journal of internal medicine* 260: 388–98
- Rajalo S. (2013) Andres Metspalu: nüüd on paras aeg minna üle personaalsele meditsiinile, - TÜ Eesti Geenivaramu. *Universitas Tartuensis*
- Shaer O., Nov O., West A. & Eastman D. (2014) Understanding information practices of interactive personal genomics users. In: *Proceedings of the extended abstracts of the 32nd annual ACM conference on Human factors in computing systems - CHI EA '14*, pp. 2455–2460. New York, New York, USA: ACM Press.
- Stack C. B., Gharani N., Gordon E. S., Schmidlen T., Christman M. F. & Keller M. A. (2011a) Genetic risk estimation in the Coriell Personalized Medicine Collaborative. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 13: 131–9
- Stack C. B., Gharani N., Gordon E. S., Schmidlen T., Christman M. F. & Keller M. A. (2011b) Genetic risk estimation in the Coriell Personalized Medicine Collaborative. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 13: 131–9
- Tarczy-Hornoch P., Amendola L., Aronson S. J., Garraway L., Gray S., Grundmeier R. W., Hindorff L. a, Jarvik G., Karavite D., Lebo M., Plon S. E., Van Allen E., Weck K. E., White

P. S. & Yang Y. (2013) A survey of informatics approaches to whole-exome and whole-genome clinical reporting in the electronic health record. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 15: 824–32

Tripp S. & Grueber M. (2011) Economic Impact of the Human Genome Project. URL [http://battelle.org/docs/default-document-library/economic\\_impact\\_of\\_the\\_human\\_genome\\_project.pdf](http://battelle.org/docs/default-document-library/economic_impact_of_the_human_genome_project.pdf)

Ury A. G. (2013) Storing and interpreting genomic information in widely deployed electronic health record systems. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 15: 779–85

U.S. Food and Drug Administration (2013) Inspections, compliance, enforcement, and criminal investigations. *Warning Letter*

Wang L., McLeod H. L. & Weinshilboum R. M. (2011) Genomics and drug response. *The New England journal of medicine* 364: 1144–53

Waxler J. L., O'Brien K. E., Delahanty L. M., Meigs J. B., Florez J. C., Park E. R., Pober B. R. & Grant R. W. (2012) Genetic counseling as a tool for type 2 diabetes prevention: a genetic counseling framework for common polygenetic disorders. *Journal of genetic counseling* 21: 684–91

Welter D., MacArthur J., Morales J., Burdett T., Hall P., Junkins H., Klemm A., Flicek P., Manolio T., Hindorff L. & Parkinson H. (2014) The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic acids research* 42: D1001–6

Wojcicki A. (2013) Just the facts, please. *Nature biotechnology* 31: 1075–6

## **KASUTATUD VEEBIAADDRESSID**

<http://blog.23andme.com/23andme-and-you/23andme-how-to/health-at-23andme-navigating-your-health-results/>

<http://blog.23andme.com/23andme-and-you/23andme-how-to/health-at-23andme-anatomy-of-a-4-star-disease-risk-report/>

<http://cpmc.coriell.org/Demo/DemoPeople.aspx>

<http://cpmc.coriell.org/Sections/Results/ARMD.aspx?pagetype=clinical&DemoAccount=DemoSteve>

<http://cpmc.coriell.org/sections/results/Warfarin.aspx?PgId=222&DemoAccount=DemoNatv>

<http://cpmc.coriell.org/v/Report/Demo/BladderCancer/DemoNat>

<http://cpmc.coriell.org/v/Report/Demo/PancreaticCancer/DemoNat>

<http://cpmc1.coriell.org/>

<http://cpmc1.coriell.org/about-the-cpmc-study>

<http://cpmc1.coriell.org/about-the-cpmc-study/data-sample-security>

<http://cpmc1.coriell.org/about-the-cpmc-study/health-conditions-and-drug-response>

<http://cpmc1.coriell.org/about-the-cpmc-study/how-the-study-works/overview>

<http://cpmc1.coriell.org/about-the-cpmc-study/overview>

<http://cpmc1.coriell.org/assets/images/about-the-cpmc-study/how-the-study-works/how-the-study-works.jpg>

<http://dna-explained.com/2013/12/30/promethease-genetic-health-information-alternative/>

<http://en.wikipedia.org/wiki/SNPedia>

[http://files.snpedia.com/reports/promethease\\_data/genome\\_Lilly\\_Mendel\\_Mom\\_\\_Full\\_20110426095409\\_ui2.html](http://files.snpedia.com/reports/promethease_data/genome_Lilly_Mendel_Mom__Full_20110426095409_ui2.html)

<http://phys.org/news/2014-01-illumina-human-genome-sequencing-machine.html>

<http://snpedia.com/index.php/SNPedia>

<http://snpedia.com/index.php/SNPedia:FAQ>

[http://snpedia.com/index.php/SNPedia:FAQ#How\\_many\\_SNPs\\_are\\_in\\_SNPedia.3F](http://snpedia.com/index.php/SNPedia:FAQ#How_many_SNPs_are_in_SNPedia.3F)

[http://snpedia.com/index.php/Talk:Promethease#Recognized\\_file\\_formats:](http://snpedia.com/index.php/Talk:Promethease#Recognized_file_formats:)

<http://snpedia.com/index.php/Testing>

<http://snpedia.com/index.php/User:Cariaso>

<http://www.coriell.com/about/coriell-life-sciences>

<http://www.genome.gov/11006943>

<http://www.genome.gov/11006943>

<http://www.genophen.com/>

<http://www.singularityweblog.com/23andme-dna-test-review-its-right-for-me-but-is-it-right-for-you/>

[http://www.snpedia.com/index.php/Single\\_Nucleotide\\_Polymorphism](http://www.snpedia.com/index.php/Single_Nucleotide_Polymorphism)

<http://www.snpedia.com/index.php?title=Promethease/results>

<http://www.snpedia.com/index.php?title=SNPedia:FAQ>

[http://www.ut.ee/haridustehnoloogia/projekt/kursus1/nide\\_2.html](http://www.ut.ee/haridustehnoloogia/projekt/kursus1/nide_2.html)

[https://www.23andme.com/ancestry\\_composition\\_guide/](https://www.23andme.com/ancestry_composition_guide/)

<https://www.23andme.com/research/>

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44417/#Content.what\\_is\\_a\\_reference\\_snp\\_or\\_rs](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44417/#Content.what_is_a_reference_snp_or_rs)

<https://www.ria.ee/x-tee/>

## LIHTLITSENTS

Mina Helen Kõpp

(sünnikuupäev: 23.10.1991)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose  
Erinevate ülegenoomseid andmestikke interpreteerivate lahenduste analüüs ja nende  
rakendatavus Eesti personaalse tervishoiu süsteemis

mille juhendajad on Liis Leitsalu ja professor Andres Metspalu,

1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 26.05.2014