|  |
| --- |
| UURIMISTÖÖ AVALDUS KOOSKÕLASTUSE SAAMISEKS  TARTU ÜLIKOOLI INIMUURINGUTE EETIKA KOMITEELT |

**1. UURIMISTÖÖ ANDMED**

**Uurimistöö täielik nimetus:**

**Meditsiinilist sekkumist vajavate geenivariantide leidmine ja nende osas tagasiside andmine**

Uurimistöö toimumiskoht:

Tartu Ülikooli genoomika instituudi Eesti geenivaramu (edasises tekstis lühendiga EGV)

Eesti Vabariik, Tartu

Uurimistöö peamine eesmärk: Uurimistöö peaeesmärgiks on rakendada kaasaegseid molekulaarseid meetodeid meditsiinilist sekkumist võimaldavate päriliku eelsoodumusega haigusjuhtude efektiivsemaks tuvastamiseks ja nende haigustega seotud raskete tüsistuste ennetamiseks Eesti rahvastikus, kasutades olemasolevat meditsiinisüsteemi ja personaliseeritud käsitlust. Et teadusandmete kasutamine meditsiinilises tagasisides on uudne valdkond, peame vajalikuks planeeritava uuringukohordi edasise käekäigu kohta põhjalike andmete kogumist, mis aitaks paremini planeerida uurijate edasist tööd, kohandada uuritavatele edastatavaid soovitusi ning hinnata arstkonna valmisolekut isikute meditsiiniliseks käsitluseks geeniandmete põhjal.

**2. UURIMISTÖÖ TEOSTAJAD JA UURINGUKESKUSED**

2.1. Vastutav uurija  
ees- ja perekonnanimi: Neeme Tõnisson

teaduslik kraad: MD, PhD

amet: vanemteadur / meditsiinigeneetik

töökoht: TÜ genoomika instituut, Eesti Geenivaramu teaduskeskus/ SA Tartu Ülikooli Kliinikum

telefoninumber: 56684694 (mobiil), 7374010 (töö)

e-post: neeme.tonisson@ut.ee

allkiri:

2.2. Kaastöötajad

ees- ja perekonnanimi: Andres Metspalu

amet: juhtivteadur, Eesti geenivaramu juhataja

töökoht: TÜ genoomika instituut, Eesti geenivaramu  
töökoha aadress: Riia 23b, Tartu 51010

telefoninumber: 506 3088

e-post: andres.metspalu@ut.ee

allkiri:

ees- ja perekonnanimi: Helene Alavere  
teaduslik kraad: MD, MSc  
amet: andmekogumise osakonna juhataja  
töökoht: TÜ genoomika instituut, Eesti geenivaramu  
töökoha aadress: Riia 23b, Tartu 51010  
telefoninumber: 737 4038

e-post: helene.alavere@ut.ee

allkiri:

ees- ja perekonnanimi: Mari-Liis Tammesoo  
teaduslik kraad: MSc  
amet: bioinformaatik  
töökoht: TÜ genoomika instituut, Eesti geenivaramu  
töökoha aadress: Riia 23b, Tartu 51010  
telefoninumber: 737 4000

e-post: mari-liis.tammesoo@ut.ee

allkiri:

ees- ja perekonnanimi: Anu Reigo  
teaduslik kraad: MD  
amet: meditsiinigenoomika peaspetsialist  
töökoht: TÜ genoomika instituut, Eesti geenivaramu  
töökoha aadress: Riia 23b, Tartu 51010  
telefoninumber: 737 4040

e-post: anu.reigo@ut.ee

allkiri:

ees- ja perekonnanimi: Liis Leitsalu  
teaduslik kraad: PhD  
amet: genoomika ja geneetilise tagasiside teadur  
töökoht: TÜ genoomika instituut, Eesti geenivaramu teaduskeskus  
töökoha aadress: Riia 23b, Tartu 51010  
telefoninumber: 737 4000

e-post: liis.leitsalu@ut.ee

allkiri:

ees- ja perekonnanimi: Tarmo Annilo  
teaduslik kraad: PhD  
amet: vanemteadur  
töökoht: TÜ genoomika instituut, Eesti geenivaramu teaduskeskus  
töökoha aadress: Riia 23b, Tartu 51010  
telefoninumber: 737 4041

e-post: tarmo.annilo@ut.ee

allkiri:

~~ees- ja perekonnanimi: Tiit Nikopensius  
teaduslik kraad: PhD  
amet: teadur  
töökoht: TÜ genoomika instituut, Eesti geenivaramu teaduskeskus  
töökoha aadress: Riia 23b, Tartu 51010  
telefoninumber: 737 4076~~

~~e-post: tiit.nikopensius@ut.ee~~

~~allkiri:~~

ees- ja perekonnanimi: Mart Kals  
teaduslik kraad: PhD  
amet: teadur  
töökoht: TÜ genoomika instituut, Eesti geenivaramu teaduskeskus  
töökoha aadress: Riia 23b, Tartu 51010  
telefoninumber: 737 4076

e-post: mart.kals@ut.ee  
allkiri:

ees- ja perekonnanimi: Marili Palover  
teaduslik kraad: MSc  
amet: doktorant   
töökoht: TÜ genoomika instituut, Eesti geenivaramu teaduskeskus  
töökoha aadress: Riia 23b, Tartu 51010  
telefoninumber: 737 4035

e-post: marili.palover@ut.ee

allkiri:

ees- ja perekonnanimi: Jaan Soplepmann

teaduslik kraad: MD, PhD

amet: vanemarst-õppejõud kirurgilise onkoloogia erialal

töökoht: Tartu Ülikooli Kliinikum, Hematoloogia-onkoloogiakliinik

töökoha aadress: L. Puusepa 8, Tartu 51014

telefoninumber: 7319838

e-post: jaan.soplepmann@kliinikum.ee

allkiri:

ees- ja perekonnanimi: Alar Irs

teaduslik kraad: MD, PhD

amet: kardioloogia arst-resident

töökoht: Tartu Ülikooli Kliinikum, Kardioloogiakliinik

töökoha aadress: L. Puusepa 8, Tartu 51014

telefon: 7318462

e-post: alar.irs@kliinikum.ee

allkiri:

ees- ja perekonnanimi: Aet Saar

teaduslik kraad: MD

amet: kardioloog

töökoht: Põhja-Eesti Regionaalhaigla Sisehaiguste kliinik, kardioloogiakeskus

töökoha aadress: J. Sütiste tee 19, 13419 Tallinn

e-post: aet.saar@regionaalhaigla.ee

allkiri:

Triinu Temberg

teaduslik kraad: MSc

amet: andmekoguja

töökoht: TÜ genoomika instituut, Eesti Geenivaramu

töökoha aadress: Riia 23b, Tartu 51010

telefoninumber: +372 737 4031

e-post: triinu.temberg@ut.ee

/allkirjastatud digitaalselt/

ees- ja perekonnanimi: Margit Nõukas  
teaduslik kraad: MSc  
amet: doktorant   
töökoht: TÜ genoomika instituut, Eesti geenivaramu teaduskeskus  
töökoha aadress: Riia 23b, Tartu 51010  
telefoninumber: 737 4023

e-post: margit.noukas@ut.ee

/allkirjastatud digitaalselt/

ees- ja perekonnanimi: Miriam Nurm  
teaduslik kraad: MSc  
amet: doktorant, nooremteadur  
töökoht: TÜ genoomika instituut, Eesti geenivaramu teaduskeskus  
töökoha aadress: Riia 23b, Tartu 51010  
telefoninumber: 737 4023

e-post: miriam.nurm@ut.ee

/allkirjastatud digitaalselt/

ees- ja perekonnanimi: Loona Volke

Tartu Ülikooli meditsiinivaldkonna üliõpilane  
telefoninumber: 737 4035

e-post: [loona.volke@ut.ee](mailto:loona.volke@ut.ee)

ees- ja perekonnanimi: Toomas Toomsoo

teaduslik kraad: MD, PhD

amet: neuroloog, sisekliiniku juht, külalisprofessor

töökoht: Confido Meditsiinikeskus, Tallinna Ülikool

telefoninumber: 5228332

e-post: [toomas.toomsoo@confido.ee](mailto:toomas.toomsoo@confido.ee)

ees- ja perekonnanimi: Toomas Haller

amet: genoomika-metaboloomika kaasprofessor

töökoht: TÜ genoomika instituut

telefoninumber: 56474554

e-post: [toomas.haller@ut.ee](mailto:toomas.haller@ut.ee)

ees- ja perekonnanimi: Uscinnia Dyn’ko

amet: bakalaureusetudeng

töökoht: TÜ genoomika instituut

telefoninumber: 59144013

e-post: [uscinnia.dynko@ut.ee](mailto:uscinnia.dynko@ut.ee)

ees- ja perekonnanimi: Elis Tiivoja

amet: meditsiinigeneetika arst-resident

töökoht: SA Tartu Ülikooli Kliinikum, geneetika ja personaalmeditsiini kliinik

telefoninumber: 53312436

e-post: elis.tiivoja@gmail.com

ees- ja perekonnanimi: Kaisa Teele Oja  
teaduslik kraad: MD  
amet: nooremteadur ja meditsiinigeneetika arst-resident  
töökoht: Tartu Ülikooli geneetika ja personaalmeditsiini kliinik ja SA Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik  
töökoha aadress: L. Puusepa 2, Tartu  
telefoninumber: 731 9491

e-post: [kaisa.teele.oja@ut.ee](mailto:kaisateele.oja@kliinikum.ee)

ees- ja perekonnanimi: Piret Mertsina  
amet: meditsiinigeneetika arst-resident  
töökoht: SA Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik  
töökoha aadress: L. Puusepa 2, Tartu  
e-post: [piret.mertsina@kliinikum.ee](mailto:piret.mertsina@kliinikum.ee)

2.3. Vastutava uurija asutuse juhataja või tema kohusetäitja on uurimistöö korraldamisega nõus:

ees- ja perekonnanimi: Mait Metspalu

amet: direktor

töökoht: TÜ genoomika instituut

töökoha aadress: Riia 23b, Tartu 51010

/allkirjastatud digitaalselt/

2.4. Partnerasutuste kooskõlastused:

ees- ja perekonnanimi: Andrus Remmelgas

töökoht: SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla

amet: juhatuse liige

ees- ja perekonnanimi: Margus Ulst

töökoht: SA Tartu Ülikooli Kliinikum

amet: juhatuse liige

**3. UURIMISTÖÖ FINANTSEERIMINE**

Uuring ja sellega seotud tegevused on rahastatud järgnevatest finantsallikatest:

* Institutsionaalne uurimistöö grant IUT20-60 (TP1GV14060I) „Oomiksi põhised meetodid terviseuuringutes: integreeritud lähenemine haiguste tekkeprotsesside mõistmiseks ja prognoosimiseks“ (2014-2019), finantseerimine 1 327 800,00 €;
* EU Twinning grant (MP1GV15150R) „Rise of scientific excellence and collaboration for implementing personalised medicine in Estonia“ (2016-2018), finantseerimine 432 000 €;
* Genoomika ja Siirdemeditsiini Tippkeskus (SLTMR16142T; TK142) (2015-2023); finantseerimine 4 474 349,50 €.
* Eesti Teadusagentuuri personaalne uurimistoetus „Geenivariantide funktsionaalne tähendus sekkumist võimaldavate pärilike terviseriskide hindamisel“ (PUT-PRG555) (2019-2022), finantseerimine 457 125,00 €

Grantide vahendeid kasutatakse uuringutäitjate töötasude maksmiseks vastavalt asutuse kehtivatele palgaeeskirjadele, samuti projektiga seotud uuringute finantseerimiseks. Pärast rahastusperioodi lõppu teostatakse projekti tegevusi uuringu täitjate poolt nende põhitöökoha ülesannete raames.

**4. LÜHIÜLEVAADE SIIANI SAMAL TEEMAL LÄBIVIIDUD UURIMISTÖÖDEST**

Ameerika Meditsiinigeneetika ja -genoomika Kolleegium (ACMG) andis 2013. a välja juhised ülegenoomsetes kliinilistes uuringutes tuvastatud meditsiinilist sekkumist vajavate (*actionable* ehk nn sekkumistõhusate) sekundaarsete leidude osas tagasiside andmiseks uuritavatele ja nende pereliikmetele sõltumata nende vanusest ja soost ([Green, Berg et al. 2013](#_ENREF_5)). Esialgne miinimumnimekiri sisaldas 56 geeni, mis on seotud 24 erineva haiguse ja seisundiga. Juhendeid on äsja täiendatud 4 geeniga ja varasemast juhendist eemaldatud 1 geen. Seega on nüüd nimekirjas 59 geeni ja 27 haigust ning seisundit ([Kalia, Adelman et al. 2016](#_ENREF_6)), kus põhjuslike geenivariantide teadmine võimaldaks varast diagnostikat, ennetavat monitoorimist või muid tegevusi, mis aitaks vältida neist mutatsioonidest tulenevaid võimalikke raskeid tervisehäireid. Tagasisidet soovitatakse teadaolevalt või eeldatavalt haigusseoseliste (patogeensete) geenivariantide osas. Ehkki juhised on eeskätt mõeldud kasutamiseks ülegenoomsetes diagnostilistes uuringutes, peame õigeks, et varast ennetust võimaldavate patogeensete ja eeldatavalt patogeensete geenivariantide osas antakse kvaliteetsete geeniandmete olemasolul ja uuritavate soovi korral tagasisidet ka TÜ Eesti Geenivaramu geenidoonoritele ja nende lähisugulastele. Peatselt käivituv üle-Eestiline personaalmeditsiini pilootprogramm keskendub samuti geeniandmete kasutamisele meditsiinilises ennetustöös. Nn ACMG56 ja ACMG59 nimekirjad ei ole kaugeltki lõplikud ega ainsad omataolised. Nt. 2013. a avaldati ka teise ekspertkomisjoni poolt koostatud nimekiri 114 geenist, milles leitud patogeensed ja potentsiaalselt patogeensed geenivariandid vajaksid tagasiside andmist uuritavatele ([Dorschner, Amendola et al. 2013](#_ENREF_2)). Samuti on uuritud geneetilise tagasisidega seotud psühholoogilisi ja sotsiaalseid aspekte ([Francke, Dijamco et al. 2013](#_ENREF_3); [Middleton, Morley et al. 2016](#_ENREF_8)). Uuringute alusel ei ole sarnaste leidude edastamine põhjustanud liigset stressi. Samas on eeskätt tervishoiutöötajad soovitanud leidude edastamisel vastutustundlikku suhtumist. On tunnistatud vajadust leidude edastamise psühhosotsiaalsete ja tervisemõjude täpsemaks uurimiseks. Tõenäoliselt ilmub lähiajal ka erinevaid rahvusvahelisi soovitusi ning laieneb geenide valik, mille osas peetakse tagasiside andmist meditsiiniliselt ja eetiliselt põhjendatuks.

Tartu Ülikooli genoomika instituudi (EGV) poolt kavandatud ja varasemalt eetikakomitee poolt kooskõlastuse saanud sarnaste uuringute hulka kuuluvad:

* “Kliiniliste sündroomide iseloomustamine inimese 16. kromosoomi lühikesel õlal” (212/T-20 ja 229/M-14) ja (238/T-12).
* “Perekondliku hüperkolesteroleemia fenotüübi täpsustamine ja edasine käsitlus ülegenoomsel uuringul tuvastatud leiu alusel” (253/T-14).

**5. KAVANDATAVA UURIMISTÖÖ EESMÄRK, KOKKUVÕTE JA PÕHJENDUS**

Uurimistöö peaeesmärgiks on rakendada kaasaegseid molekulaarseid meetodeid meditsiinilist sekkumist võimaldavate päriliku eelsoodumusega haigusjuhtude efektiivsemaks leidmiseks ja nende haigustega seotud raskete tüsistuste ennetamiseks Eesti rahvastikus, kasutades olemasolevat meditsiinisüsteemi ja personaliseeritud käsitlust. Et teadusandmete kasutamine meditsiinilises tagasisides on uudne valdkond, peame vajalikuks planeeritava uuringukohordi edasise käekäigu kohta põhjalike andmete kogumist, mis aitaks paremini planeerida uurijate edasist tööd, kohandada uuritavatele edastatavaid soovitusi ning hinnata arstkonna valmisolekut geeniandmete põhjal isikute meditsiiniliseks käsitluseks. Uuringu tulemused on planeeritud avaldada rahvusvahelistes eelretsenseeritavates teadusajakirjades.

Konkreetsed uurimistööga seotud töölõigud on:

* genotüübiinfo alusel nn sekkumistõhusaid mutatsioone kandvate isikute (probandide ehk indeksjuhtude) tuvastamine, milleks tuleb ekspertpaneelide koostatud geeninimekirjade alusel leida genotüübiandmetest patogeensed ja eeldatavalt patogeensed geenivariandid;
* indeksjuhtude kaasamine uuringusse; haigusseoseliste geenivariantide esinemise kinnitamine uuest vereproovist:
* uuritavate indeksjuhtude nõustamine nende genotüübi- ja fenotüübipõhiste terviseriskide osas;
* tagasisidet saanud isikute lähisugulaste kaskaaduuring perekondlike sekkumistõhusate mutatsioonide avastamiseks ja nõustamine genotüübipõhiste terviseriskide osas; lähisugulasele edastab üldise info perekonnas leitud terviseriski kohta ning kutse uuringusse uuringusse kaasatud nn indeksjuht;
* geneetilise tagasiside vastuvõetavuse ja mõjude hindamine uuritavatele ja nende käsitlusele meditsiinisüsteemis.
* Põhja-Eesti Regionaalhaigla andmebaasist päringute tegemine edasisteks geneetilisteks ja meditsiinilisteks uuringuteks võimalike kandidaatide leidmiseks

Ülegenoomseid geeniandmeid on võimalik saada ülegenoomsel sekveneerimisel, kogu eksoomi sekveneerimisel ja geenikiipidega. Sekveneerimisega määratakse uuritavate piirkondade täpne DNA järjestus ja variantsed positsioonid. Geenikiipidega teostatud analüüsil võib harvade haigusseoseliste variantide esinemist kaudselt tuletada haplotüübianalüüsi ehk jagatud külgnevate geenivariantide võrdluse teel. Viimasel juhul vajab haigusseoselise geenivariandi esinemine täiendavat kinnitamist muu meetodiga (nt suunatud sekveneerimine, reaalaja PCR vm).

Tagasiside andmiseks haigusseoseliste geenivariantide valikul on meie uuringus peamiseks kriteeriumiks, et isiku ja tema kaudu pereliikmete ning meditsiinispetsialistide varane informeerimine võiks vähendada haigestumisriski, parandada haiguse prognoosi või aidata vältida raskeid tüsistusi. Soovime anda tagasisidet sekkumistõhusate geenivariantide osas ning pakkuda soovitusi isikute personaliseeritud käsitluseks meditsiinisüsteemis. Tegevuse kulutõhusust suurendab asjaolu, et uuritavate geneetiline info on teadustöö vahendeid kasutades juba olemas. Meditsiiniasutuste vahendeid ja eelarvet kasutatakse plaanilises korras, uuringus osalemise alusel teostatakse raviasutustes ainult meditsiiniliselt põhjendatud protseduure. Ühtlasi tõstab varane informeerimine eeldatavalt isikute motivatsiooni tervislike eluviiside järgimiseks.

Uuringu käigus soovime koguda teavet geneetilise nõustamise mõjude kohta – nii psühhosotsiaalsete aspektide osas kui uuritavate osalemise kohta jälgimis- ja ennetusmeetmetes ning meditsiinisüsteemis toimuvate reaalsete tegevuste kohta. Tulemuste alusel loodame saada teavet personaalmeditsiini rakendatavuse kohta igapäevases praktikas, tuvastada kitsaskohti ning võtta edaspidi kasutusele parandusmeetmeid.

Põhja-Eesti Regionaalhaigla andmebaasist leitud patsiente informeeritakse võimalusest osaleda edasistes geneetilistes ja meditsiinilistes uuringutes ning kaasatakse nad peale vastava nõusoleku saamist geenidoonoriks. Patsiendid, kes ei anna nõusolekut, jäävad ka edaspidi käsitletuks vastavalt hetkel kehtivatele ravidiagnostilistele tõekspidamistele.

**5.1. Depseudonüümimise kooskõlastuse taotlus**

Antud uurimistöö raames toimub EGV geenidoonorite andmete depseudonüümimine, milleks palume TÜ inimuuringute eetika komitee kooskõlastust.

Depseudonüümimine toimub geenidoonorite kontaktandmete saamiseks. Inimgeeniuuringute seaduse (IGUS, vastu võetud 13.12.2000, RT I 2000, 104, 685, (kehtiv redaktsioon RT I, RT I, 13.03.2019, 2)) §24 lõige (2) punkt 4 kohaselt on tagasikodeerimine lubatud vastutava töötleja ettepanekul ja eetikakomitee nõusolekul geenidoonori tuvastamiseks, temaga ühenduse võtmiseks ning tema kirjalikul nõusolekul terviseseisundi kirjelduse uuendamiseks, täiendamiseks või kontrollimiseks.

Uuringusse ei kaasata geenidoonoreid, kes on keelanud oma andmete täiendamise, uuendamise ja kontrollimise. Hinnanguliselt esineb tagasisidet vajavaid leide vähemalt 1-3% geenidoonoritel ([Cassa, Savage et al. 2012](#_ENREF_1); [Dorschner, Amendola et al. 2013](#_ENREF_2); [Green, Berg et al. 2013](#_ENREF_5)). Projekti vältel kodeeritakse eeldatavalt tagasi ligikaudu 500-1500 isiku andmed. Algjärgus on valim oluliselt väiksem; alustame umbes 50 isiku andmete tagasikodeerimisega.

Kaskaadskriiningus osalevad isikud kodeeritakse uuringu käigus sarnaselt indeksjuhtudest geenidoonoritele, nii et andmeanalüüs toimub anonüümsete andmetega.

**6. UURIMISTÖÖ TEOSTAMISE AEG**

Algus: 27. detsember 2016

Lõpp: 31. detsember 2025

**7. UURITAVATE JA NENDE VÄRBAMISVIISI TÄPNE KIRJELDUS**

Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramus on koostöös Broad’i Instituudiga USA’s (*Broad Institute of MIT and Harvard, MA, USA*) käesoleval ajal täies ulatuses järjestatud ligikaudu 2300 geenidoonori genoomid. Ülegenoomsete geenikiipidega on käesolevaks ajaks uuritud umbes 15 000 geenidoonorit. Samuti on geenivaramus järjestatud ja analüüsimisel ligikaudu 2500 geenidoonori eksoomi järjestused. Lähiajal on plaanis laiendada nii sekveneerimise kui geenikiipidega uuritud valimite suurust. Et lähiaastatel saavad tõenäoliselt ülegenoomselt uuritud kõik geenidoonorid, on nad ühtlasi käesoleva uuringu valimiks.

**7.1. Ühenduse võtmine geenidoonoritega**

Meditsiinilist tagasisidet vajavate ehk nn sekkumistõhusate mutatsioonide/ geenivariantidega isikud tuvastatakse EGV-ga liitunud geenidoonorite hulgast. Geenidoonoritega rekontakteerutakse kirja või e-posti teel (Lisa 1) ning pakutakse võimalust saada tagasisidet. Kirja ja e-posti aadressina kasutame geenidoonorite poolt varasemalt antud kontaktaadresse; võimalusel [isikukood@eesti.ee](mailto:isikukood@eesti.ee) aadressi.

Geenivaramuga liitumisel on kõik geenidoonorid allkirjastanud geenidoonoriks saamise nõusoleku vormi, millega geenidoonorid on andnud nõusoleku oma andmete täiendamiseks. Geenidoonorite kontaktandmed saadakse depseudonüümimise käigus. Inimgeeniuuringute seaduse (IGUS) §24 lõige (2) punkt 4 kohaselt on depseudonüümimine lubatud vastutavatöötleja ettepanekul ja eetikakomitee nõusolekul geenidoonori tuvastamiseks, temaga ühenduse võtmiseks ning tema kirjalikul nõusolekul terviseseisundi kirjelduse uuendamiseks, täiendamiseks või kontrollimiseks.

Nimelise kirjaga posti teel kutse saatmisel märgistatakse kiri tähisega „Isiklik“. Postiseaduse § 33 lõige (1) kohaselt on postisaladus postisaadetise sisu ja konkreetse isiku postikäivet puudutav informatsioon ning sama seaduse lõige (2) sätestab, et postiteenuse osutaja, tema töötaja ja postiteenuse osutajat juhtima õigustatud isik peavad hoidma postisaladust nii teenuse osutamise ajal kui ka pärast seda. Saadetis sisaldab kirja uuringus osalejale (Lisa 1). 30 päeva jooksul mittevastanutele on kavas saata meeldetuletavad kirjad, mille sisu on analoogne esimese kirja omaga.

Kutseid ei saadeta geenidoonoritele, kes on keelanud oma andmete täiendamise.

Kui kirjale ei ole ühe nädala jooksul vastust tulnud, siis saadetakse samale aadressile korduv kutse uuringusse. Kui ka korduvale kirjale ei ole ühe nädala jooksul vastust tulnud, siis püütakse geenidoonoriga kontakteeruda telefoni teel. Kui telefonitsi ei õnnestu ühendust saada, geenidoonor keeldub vastuvõtust või puudub kirjalik tagasiside doonorilt, siis edasisi kutseid ei saadeta.

Geenidoonorid võtavad EGV-ga ühendust telefoni, SMS-i või e-posti teel, mille järel lepitakse kokku vastuvõtuaeg. Vastuvõtu käigus selgitatakse geenidoonorile uuringuga seotud asjaolusid EGV töötaja poolt, kes omab geneetilise nõustamise kompetentsi. Seejärel tutvub ja soovi korral allkirjastab geenidoonor uuritava informeerimise lehe ja teadliku nõusoleku vormi (Lisa 2). Andmekogumise protseduur viiakse läbi juhindudes EGV andmekogumise protseduurijuhenditest ja kehtivast heast kliinilisest tavast.

**7.2. Ühenduse võtmine geenidoonorite lähisugulastega**

Kaskaadskriiningusse kutsutakse lähisugulased indeksjuhust geenidoonori poolt, milleks antakse talle uurijate poolt koos kirjaliku tagasisidega vastavad juhised. Indeksjuhud edastavad lähisugulastele üldise info perekonnas leitud terviseriski kohta ning kutse uuringusse (Lisa 5). Pärast kirja saamist võtavad kaskaadskriiningusse kutsutud ühendust EGV-ga kas telefoni, SMS-i või e-posti teel, mille järel lepitakse kokku vastuvõtuaeg.

Kaskaaduuringuga liituv isik avaldab uuringusse registreerumisel, kelle käest ta on uuringukutse saanud.

Esimese vastuvõtu käigus selgitatakse kaskaadskriiningus osalejale geneetilise nõustamise kogemusega EGV töötaja poolt uuringuga seotud asjaolusid. Seejärel tutvub ta kaskaadskriiningu uuritava informeerimise lehe ja teadliku nõusoleku vormidega (Lisa 6) ning soovi korral allkirjastab nõusoleku. Andmekogumise protseduur viiakse läbi juhindudes EGV andmekogumise protseduurijuhenditest ja kehtivast heast kliinilisest tavast. Kaskaaduuringus osalemine ei eelda geenidoonoriks olemist või geenidoonoriks hakkamist.

**8. UURIMISMETOODIKA TÄPNE KIRJELDUS**

Sekkusmistõhusate mutatsioonide/geenivariantide otsingut ja nendega seotud tagasiside andmist alustame geenidoonoritest, kelle kohta on olemas ülegenoomse sekveneerimise, kogu eksoomi sekveneerimise või ülegenoomse geenikiibi andmed. Ülegenoomsel sekveneerimisel on iga positsioon genoomis keskmiselt 30-kordselt loetud. PCR-vaba meetod tagab analüüsi usaldusväärsuse ja genoomi ühtlase katvuse.

Otsingu laiendamiseks ülegenoomse geenikiibiga uuritud isikutele rakendatakse haplotüübipõhist lähenemist. Meetod põhineb haigusseoselis(t)e mutatsiooni(de)ga haplotüüpide identifitseerimisel, mis defineeritakse sagedaste markerite põhjal indeksisikute täisgenoomide sekveneerimisandmetest, kasutades PLINK ja ChromoPainter tarkvara. Leitud kandidaatisikutel valideeritakse mutatsioonid EGV hoidlas säilitataval DNA-l otsese DNA analüüsi meetodiga (nt Sangeri sekveneerimine, MiSeq amplikonide sekveneerimine, qPCR vm, mis tagab tulemuste kõrge usaldusväärsuse ja kvaliteedi.

Tagasiside esmaseks prioriteediks oleme valinud ACMG juhistes ära toodud 59 geenis (Lisa 3) leitud patogeensed ja eeldatavalt patogeensed geenivariandid. Muude ekspertkomisjonide poolt täiendavate sekkumistõhusate geenide ja geenivariantide nimekirjade koostamisel võime aluseks võtta vastavaid soovitusi.

Geenivariantide patogeensuse hindamisel kasutame kompleksset lähenemist, mis hõlmab variantide ennustatava toime hindamist (splaissingukohtade muutus, enneaegse stoppkoodoni teke, valgu lugemisraami nihe jm), erinevate genotüübi-fenotüübi andmebaaside analüüsi (ClinVar, HGMD, LOVD) jt, geenivariantide sageduse analüüsi (nt ExAC, gnomAD) variantide sagedus Eesti rahvastikus ning aminohappe muutust põhjustavate geenivariantide korral *in silico* ennustusprogrammidega analüüsi. Patogeensuse täiendavaks hindamiseks võime kasutada segregatsioonianalüüsi uuringus osalevatel lähisugulastel.

Patogeense või eeldatavalt patogeense geenivariandi esinemise kinnitamiseks uuritaval kasutame:

* geenivariandi korduvat tuvastamist uuritavalt tagasikutse käigus võetud vereproovist sobiva DNA analüüsi meetodiga (nt. Sangeri sekveneerimine, MiSeq amplikonide sekveneerimine või qPCR).
* uuritava isiku kinnitamist tagasikutse käigus võetud vereproovist, kui geenivariandi otsene tuvastamine alternatiivse meetodiga on põhjendamatult kallis.

Validatsiooni läbinud indeksjuhtudest geenidoonoritele, kellel eelnevate uuringute alusel esineb tagasisidet vajav geenivariant:

* teostatakse depseudonüümimine;
* kirja või e-posti teel teavitatakse soovist neid täiendavalt uurida.
* Esimese visiidi raames tutvustatakse uuringut ja võimalust personaalse tagasiside saamiseks (vastab traditsioonilisele testieelsele nõustamisele). Visiidil osaleb meditsiinigeneetik, geeninõustaja või genoomiandmete analüüsile spetsialiseerunud arsti haridusega spetsialist. Potentsiaalsete leidude iseloomu enne kinnitumist ei avalikustata. Uuritavaid teavitatakse, et visiidi lõpus soovitakse vereproovi ning osadelt uuritavatelt ka süljeproovi (kuni 10ml) täiendavateks analüüsideks. Visiidi käigus täiendatakse EGV tüüpküsimustiku relevantsete osade baasil terviseinfo andmestikku, koostatakse sugupuu, hinnatakse fenotüüpi ehk objektiivset staatust, võetakse vereproov (osadelt uuritavatelt ka süljeproov) biokeemilisteks, metaboolseteks ja DNA/RNA uuringuteks. Biokeemilised, metaboolsed ja RNA uuringud on mõeldud vahefenotüüpide täpsemaks kirjeldamiseks (nt haigestumise eelselt ja sellega kaasnevalt esinevad mingid biokeemilised, ainevahetuslikud või RNA-de taseme muutused). Süljeproovi hoitakse geenivaramus kuni RNA eraldamise lõpule viimiseni, misjärel proov hävitatakse järgides bioloogilistele materjalidele kehtivaid ohutusnõudeid.
* Vereproovist eraldatud DNA-st kinnitatakse geenivariandi esinemine või tuvastatakse geneetiliste markerite alusel isiku samasus. Ühtlasi on võimalik haigusseoselise geenivariandi avaldumist moduleerivate geenivariantide täpsustamine.
* Haigusseoselise geenivariandi ja/või isiku uuringu järgselt valmistatakse ette raport;
* Uuritavale pakutakse korduvat visiiti tagasiside andmiseks. Korduval visiidil teostatakse geneetiline nõustamine, antakse täpsustunud geneetilise ja laboratoorse info alusel vajadusel soovitused hilisemaks kliiniliseks käsitluseks ja lähisugulaste kaasamiseks kaskaadskriiningusse. Enne uuritavatele vastava haigusega seotud geenivariantide osas tagasiside andmist lepime kokku vastava eriala eriarstiga (meditsiinigeneetik, onkoloog, kardioloog jt) vastava leiuga isikute konsulteerimisvalmiduse osas. Vajadusel on neil võimalus paluda saatekirja oma perearstilt või muult raviarstilt. Lähisugulaste kaskaadskriining ja nõustamine viiakse esmavalikuna läbi TÜ Eesti Geenivaramus nõustamiskogemusega spetsialisti (meditsiinigeneetik, geeninõustaja) poolt. Kui kohapealne nõustamisjõudlus osutub ebapiisavaks, siis on alternatiiviks lähisugulastele kaskaadskriiningu soovitamine meditsiinigeneetiku poolt meditsiinisüsteemis. Soovi korral võivad geenidoonorist indeksjuhu lähisugulased otse pöörduda meditsiinigeneetiku konsultatsioonile. Kaskaadskriiningu läbiviimine TÜ Eesti Geenivaramus otsustatakse prognoositava uuritavate hulga alusel eraldi iga haigusrühma puhul (nt päriliku vähi eelsoodumus, eelsoodumus südame rütmihäireteks jne).
* Uuritavatel võidakse teostatakse tervishoiusüsteemis ja eriarstide osalusel diagnostilisi pilt- või muid instrumentaalseid uuringuid vastavalt meditsiinilistele näidustustele ja käsitlusjuhenditele. Selliste uuringute vajaduse ja meditsiinilise näidustatuse otsustab eriarst.
* Hilisematel etappidel kogutakse andmeid tagasiside psühhosotsiaalsete mõjude osas, uuritavate soostumuse kohta osalemiseks jälgimis- ja ennetusmeetmetes, nende käsitluse kohta meditsiinisüsteemis ning infot haiguste avaldumise kohta.

Kaskaadskriiningus osalevate lähisugulaste uurimine on planeeritud sarnaselt geenidoonoritest indeksjuhtude käsitlusega.

* Esimese visiidi raames tutvustatakse uuringut ja võimalust personaalse tagasiside saamiseks perekonnas tuvastatud geneetilise leiu alusel. Visiidil osaleb meditsiinigeneetik, geeninõustaja või genoomiandmete analüüsile spetsialiseerunud arsti haridusega spetsialist. Lühivormis selgitatakse perekonnas esineva probleemi olemust. Uuritavaid teavitatakse, et visiidi lõpus soovitakse vereproovi analüüsideks. Visiidi käigus kogutakse relevantse terviseinfo andmestik, täiendatakse sugupuu andmeid ning hinnatakse fenotüüpi terviseandmestiku ja objektiivse staatuse alusel.
* Võetakse veenivere proov DNA analüüsiks ja võimalikeks biokeemilisteks, metaboolseteks ja RNA uuringuteks. Biokeemilised, metaboolsed ja RNA uuringud on mõeldud vajadusel vahefenotüüpide täpsemaks kirjeldamiseks.
* Teisele kohtumisele kutsutakse vaid need kaskaadskriiningus osalevad isikud, kellel DNA analüüsil tuvastatakse sama perekonna indeksjuhul leitud patogeense või tõenäoliselt patogeense geenivariandi esinemine. Kui uuritavat haigusseoselist geenivarianti kaskaadskriiningu isikul ei esine, edastatakse kirjalik kokkuvõte posti teel ning vajadusel selgitatakse telefoni teel tulemuste sisu. Perekondliku patogeense või potentsiaalselt patogeense geenivariandi tuvastamisel kutsutakse indeksjuhu lähisugulased korduvale visiidile. Visiidil teostatakse geneetiline nõustamine ja antakse käsitlusjuhiste põhised jälgimis- või muud soovitused ning suunatakse uuritav eelkokkuleppe alusel vastava eriarsti (nt onkoloog, kardioloog) vastuvõtule, kes koostab täpsema jälgimisplaani. Vajadusel on neil võimalus paluda saatekirja oma perearstilt või muult raviarstilt.

Eraldi käsitlust vajavad harvad teadmata tähendusega aga potentsiaalselt patogeensed geenivariandid (VUS, *variants of unknown significance*). Siia kuuluvad nt harvad, biokeemiliselt olulised aminohappe asendused valkude olulistes domeenides jms, mille kohta *in silico* ennustusprogrammid pakuvad patogeensust, aga andmebaasides puudub vastav fenotüübiinfo. Sel juhul on ainsaks kättesaadavaks patogeensuse kinnitamise võimaluseks segregatsiooniuuring perekonnas, sealhulgas fenotüübi (nt biokeemiliste näitajate muutused, metaboolsed nihked, RNA taseme muutused) täpsustamine, mis eeldab lähisugulaste kaasamist. Ka sellisel juhul saab lähisugulaste poole pöörduda vaid indeksjuht (geenidoonor). VUS töölõiguga on põhjust tegeleda eeskätt siis, kui isikul või tema pereliikmel on eelneva info põhjal vastava geenidefektiga sobiv haigusprofiil.

Alla 18-aastaseid isikuid uuringusse ei kaasata, aga nende vanemate geneetilise leiu põhjal võidakse edastada soovitus laste uurimiseks plaanilises korras vastava eriarsti poolt.

Kõik uuritavad saavad pärast uuringu lõppu kirjaliku kokkuvõtte neil teostatud uuringute tulemustest, kui nad on vastava märkega nõusolekuvormil (Lisa 2, Lisa 6) selleks soovi avaldanud.

**Geneetilise informatsiooni mõju hindamine**

Arusaamine, milline on inimeste reaktsioon neile antud geneetilise informatsiooni osas, on oluline geneetiliste teadusavastuste rakendamisel rahvatervise teenistusse. Kavandatud uuringu üheks eesmärgiks on välja selgitada uuritavatele antud tagasiside psühhosotsiaalseid mõjusid. Teiseks soovime jälgida, kas ja kuidas mõjutab geneetilise info edastamine isikute tervisekäitumist ja käsitlust meditsiinisüsteemis. Uuringu tulemuste baasil on eeldatavalt võimalik selgitada geneetilise informatsiooni kasutatavust meditsiinis, täpsustada vastava infoga seotud kitsaskohti, parandada ravisoostumust ja pöörata enam tähelepanu haigusennetusele.

Uuringu läbiviimiseks kasutatakse küsimustikke (Lisa 4). Üks küsimustik täidetakse paberkandjal teise visiidi lõpus, vahetult pärast geneetilise tagasiside saamist. Selle eesmärk on uurida esmast reaktsiooni saadud informatsiooni suhtes. Küsimustiku täitmine ei võta eeldatavalt kauem kui 10-20 min. Hiljem plaanime uurida meie poolt saadud informatsiooni pikaajalisi mõjusid (küsimustiku näidis Lisas 4). Küsimuste valikul on arvestatud eelnevalt läbiviidud analoogiliste uuringute kogemusi ([Kasparian, Wakefield et al. 2007](#_ENREF_7); [Gray, Martins et al. 2014](#_ENREF_4)). Tagasiside mõju uurimisel käsitlusele meditsiinisüsteemis kasutame päringuid raviasutuste ja E-tervise infosüsteemidesse ja teostame nende käigus kogutud pseudonüümitud andmetele üldistavaid analüüse.

**9. UURIMISTÖÖ EETILISTE ASPEKTIDE KIRJELDUS**

Käesolev uuring ei diskrimineeri kedagi rahvuse, soo, vanuse, terviseseisundi ega muu kuuluvuse alusel. Kõikide ühiskonna- ja vanusegruppide puhul on eesmärk toetada elukvaliteedi parandamist ja tervena elatud aastate arvu suurendamist.

Uurimistööga tekkiv kliinilis-teaduslik informatsioon annab igale uuritavale ülevaate tema terviseparameetritest ja geeniinfol põhinevatest hinnangulistest riskidest tulevikus. Oluline on mainida, et riskide realiseerumine on oluliselt isikute ja meditsiinisüsteemi poolt mõjutatav. Kuna projekt on keskendunud varasele informeerimisele, tervisekäitumise suunamisele ja raskete hilistüsistuste vältimisele, siis uuringutest tulenevad võimalikud ebameeldivused (nt isiku ajakulu, vereanalüüsi võtmine, psühholoogiline ja sotsiaalne mõju) on väiksemad võrreldes kasuga indiviidile endale ja ühiskonnale tervikuna. Tuleb silmas pidada, et geenidoonorile teatavaks saav informatsioon võib oma uudsuses olla stressi tekitav. Uuringus osalemisele ja nõusolekuvormi allkirjastamisele eelneb põhjalik nõustamine, mis annab geenidoonorile eelnevalt võimaluse oma otsuse teadlikuks tegemiseks.

EGV geenidoonoritele ja nende kaskaadskriiningusse kutsutud lähisugulastele on jäetud lõplik otsustamisõigus kas nad soovivad osaleda käesolevas projektis või mitte. See on tagatud asjaoluga, et kõik uuritavad saavad enne geneetiliste analüüside tulemuste teatavakstegemist teha informeeritud otsuse ja eelnevalt kas allkirjastada või mitte uurimistöö nõusolekuvormi.

Inimgeeniuuringute seaduse § 11 alusel on geenidoonoril õigus:

* isiklikult tutvuda tema kohta geenivaramus hoitavate andmetega,
* mitte teada enda geeniandmeid,
* geneetilisele nõustamisele tema kohta geenivaramus hoitavate andmetega tutvumisel.

Nende punktide alusel on TÜ EGV-l ülesanne tagada geenidoonoritele võimalus oma andmetega tutvumiseks ning käesolev teadusuuring loob võimalused selle eesmärgi täitmiseks respekteerides samas geenidoonorite õigust mitte teada oma geeniandmeid ja ka muid andmeid, mida hoitakse TÜ EGV-s.

Teadlased töötavad uuringu läbiviimisel pseudonüümitud andmetega. Isikuandmeid hoitakse enne depseudonüümimist piiratud juurdepääsuga serveris, millel puudub internetiühendus. Uuringu läbiviimisel on uuritavate isikuandmed uurimistööga mitteseotud osapoolte eest kaitstud ning uuringu läbiviijatel on kohustus tagada andmekaitse nõuete täitmine. Isikuandmetele on ligipääs TÜ EGV volitatud töötajatel ning uuringusse kaasatud tervishoiutöötajatel (eeskätt eriarstid) ulatuses, mis on vajalik terviseandmete ja fenotüübi täpsustamiseks, personaalse tagasiside andmiseks ja hilisemaks andmestiku täpsustamiseks. Tagasiside geenidoonori personaalsete riskide kohta edastatakse uuritavatele ning uuritav saab ise otsustada, kas ta soovib saadud informatsiooni jagada oma raviarstiga ja/või pereliikmetega või mitte. Geenidoonori lähisugulased on vabad otsustama, kas nad soovivad kaskaadskriiningus osaleda TÜ Eesti Geenivaramu osalusel või plaanilises korras meditsiinisüsteemis.

Nii tundliku informatsiooni nagu seda on personaalsed terviseandmed leket ei ole kunagi täielikult võimalik välistada. Selline risk kaasneb igasuguste tervisuuringutega. Antud riski vähendab asjaolu, et tagasisidet antakse vaid nende geenimutatsioonide kohta, mille puhul on olemas meetmed haiguste ennetamiseks, avaldumise edasilükkamiseks või raviks. Uuritavad on oma valikutes sõltumatud ning nende andmeid edastatakse uurijate ringist väljapoole vaid uuritavate nõusolekul.

Tagasiside edastamisel lähtume heategemise ja mittekahjustamise printsiipidest. Uuritavad saavad projekti käigus geneetiliste leidude kohta põhjalikku personaalset tagasisidet meditsiinigeneetikult, geeninõustajalt või genoomiandmete analüüsile spetsialiseerunud arsti haridusega spetsialistilt. Selgitatakse geneetiliste leidude olemust, tähendust nii uuritavatele kui pereliikmetele ning antakse edasisi jälgimissoovitusi.

**10. TEAVE SAMA PROJEKTI VARASEMATEST VÕI SAMAAEGSETEST HINDAMISTEST VÕI HEAKSKIITMISTEST MUJAL**

Varasemalt on sarnane projekt saanud 18.04.2016 heakskiidu TÜ Inimuuringute eetika komiteelt, teadusuuringu luba 258/T-22. Käesolevas taotluses on täiendatud uuritavate värbamist lähisugulaste osaga, täpsustatud vahetu kontakti järgset andmekogumist ning lisatud kaasatud klinitsistide-eriarstide andmed.

**11. LISAD:**

**Lisa 1 - Kiri geenidoonorile uuringusse kutsumiseks**

**Lisa 2 - Uuritava informeerimise leht ja teadliku nõusoleku vorm**

**Lisa 3 - Miinimumnimekiri geenidest, milles leitud mutatsioonid vajavad ACMG soovituste alusel geneetilise tagasiside andmist**

**Lisa 4 - Küsimustikud tagasiside arusaadavuse, mõju ja kvaliteedi kohta I ja II**

**Lisa 5 - Kiri lähisugulasele kaskaadskriiningusse kutsumiseks**

**Lisa 6 - Kaskaadskriiningus osaleja informeerimise leht ja teadliku nõusoleku vorm**

**Lisandunud uuringu läbiviijate CV-d**

**KASUTATUD KIRJANDUS**

Brehaut JC, O’Connor AM, Wood TJ, et al. Validation of a decision regret scale. Med Decis Making. 23:281–92 (2003);

Cassa, C. A., S. K. Savage, et al. (2012). "Disclosing pathogenic genetic variants to research participants: quantifying an emerging ethical responsibility." Genome Res **22**(3): 421-428.

Dorschner, M. O., L. M. Amendola, et al. (2013). "Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes." Am J Hum Genet **93**(4): 631-640.

Francke, U., C. Dijamco, et al. (2013). "Dealing with the unexpected: consumer responses to direct-access BRCA mutation testing." PeerJ **1**: e8.

Gray, S. W., Y. Martins, et al. (2014). "Social and behavioral research in genomic sequencing: approaches from the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium Outcomes and Measures Working Group." Genet Med **16**(10): 727-735.

Green, R. C., J. S. Berg, et al. (2013). "ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing." Genet Med **15**(7): 565-574.

Kalia, S. S., K. Adelman, et al. (2016). "Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics." Genet Med.

Kasparian, N. A., C. E. Wakefield, et al. (2007). "Assessment of psychosocial outcomes in genetic counseling research: an overview of available measurement scales." J Genet Couns **16**(6): 693-712.

Middleton, A., K. I. Morley, et al. (2016). "Attitudes of nearly 7000 health professionals, genomic researchers and publics toward the return of incidental results from sequencing research." Eur J Hum Genet **24**(1): 21-29.