



Raskir dreingir Genom at greina, tað er vár hugur ... - um hagfrøðisliga forkanning av 10 heil-genom DNA

FIBROSA CCGGAATTA SUCLA2 MANC
TTA NAGS CCGGAATTA CTD CCC
HCS CCGGAATTA GSD CCGGAATTA EI
DIABETES CCGGAATTA BLÓÐTØ
TTA BRÓSTKRABBI CCGGAATTA ALZH
TTA FØROYSKA SJÚKAN CCGGAATTA
BROSA CCGGAATTA SUCLA2 MAN
TTA NAGS CCGGAATTA CTD CCGGAA
GAATTA EB CCGGAATTA DIABETES CI
BRÓSTKRABBI CCGGAATTA ALZI
TTA FØROYSKA SJÚKAN CCGG
FIBROSA CCGGAATTA SUCLA2 MANC



Hannes Gislason, Prof., PhD.
Náttúruvísindadeildin





Hagfrøðislig forkanning av 10-G

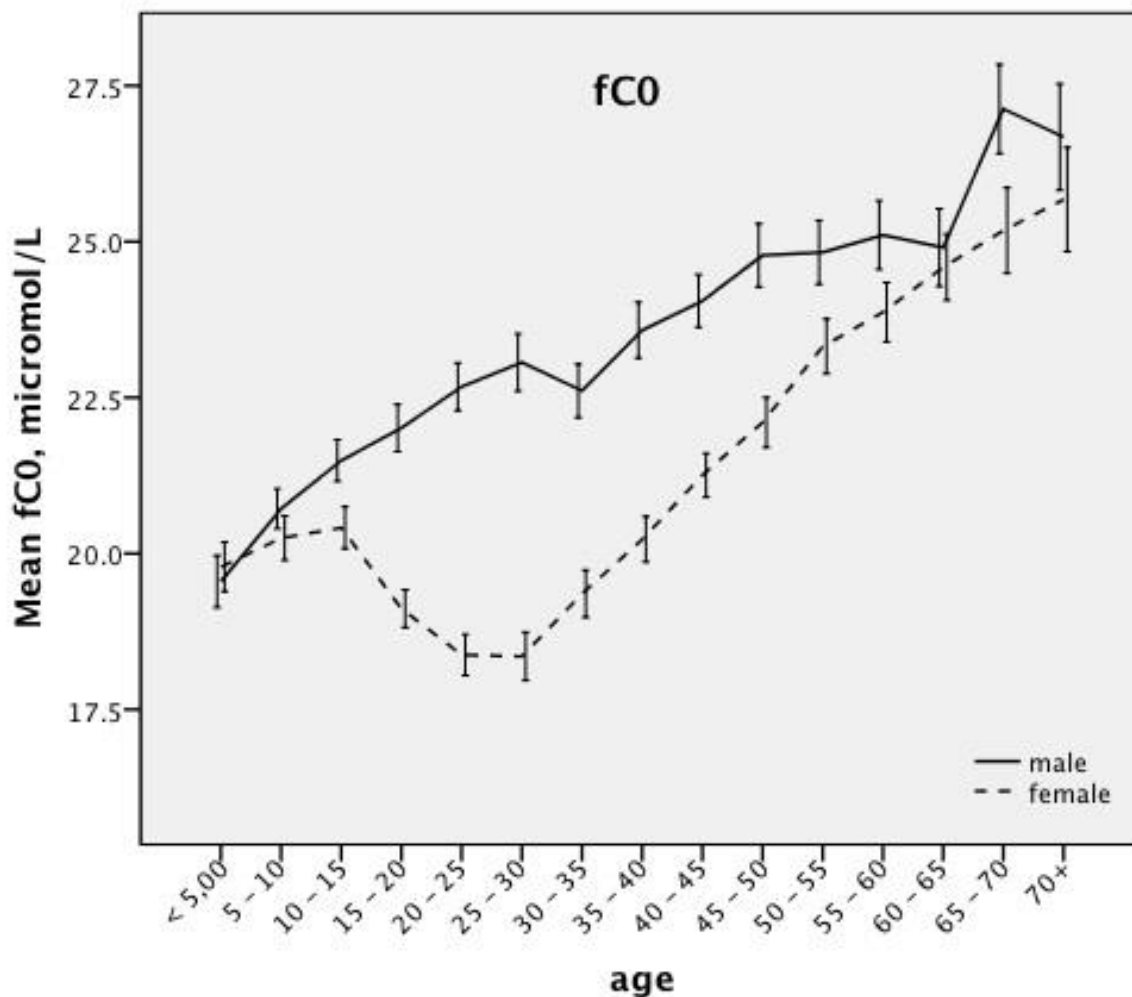
Framløgan

- Innleiðing um CTD
- Genom hjá 10 føroyingum
- Hagfrøðislig genomgransking
- Værkætlanarhugskot og samband við FarGen
- Umsókn til Vísindasiðsemisnevnd Føroya
- Treytir og góðkenningar
- Niðurstøða, spurningar og kjak





Carnitin hjá frískum føroyingum

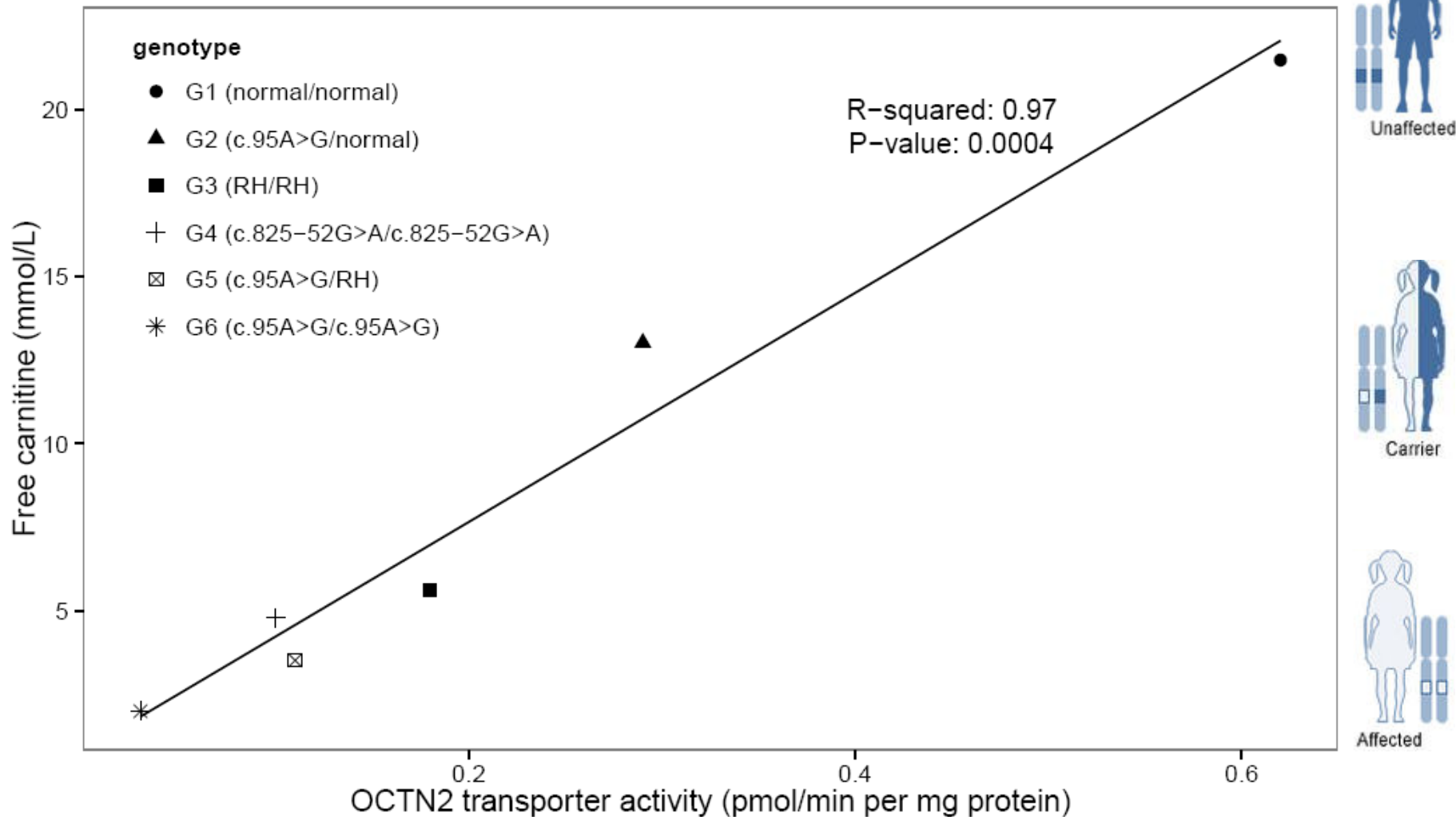


J Inherit Metab Dis. 2013 (Erratum 2014)

Carnitine levels in 26,462 individuals from the nationwide screening program for primary carnitine deficiency in the Faroe Islands. Rasmussen J, Nielsen OW, Janzen N, Duno M, Gislason H, Køber L, Steuerwald U, Lund AM.



Carnitin, genotypur og CTD



Mol. Genet. Metab. Rep. 2014

Residual OCTN2 transporter activity, carnitine levels and symptoms correlate in patients with Primary Carnitine Deficiency. Rasmussen J, Lund AM, Risom L, Wibrand F, Gislason H, Nielsen OW, Køber L and Duno M.



Hagfrøðislig genomgransking

Granskingarøki í sera stórari menning

- frá sjúku-hypotesu til hypotesu-leysa gransking
- vilja skilja virknaðin av tí samlaða arvastreinginum

Orsøkir til stóra menning

- øll lond/universitet kunna nú sekventera alt genomið
- stór ávirkan á framtíðar sjúkugreining og viðgerð

Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population

FOCUS ON GENOMES OF ICELANDERS

nature
genetics

published online 25 March 2015; doi:10.1038/ng.3247



FRÓÐSKAPARSETUR
FØROYA



Genom hjá 10 føroyingum

Áður sekventeraði vegna CTD

- 5 frá CTD-sjúklingum
- 5 frá frískum persónum
- sjúkugreining í sambandi við CTD
- 10 genom nú goymd hjá Ílegusavninum



DEILDIN FYRI ARBEIDS-
OG ALMANNAHELSU
Sjúkrarúsværk Føroya



Landssjúkrahúsið

Ílegusavnið
Genetic Biobank



FRÓÐSKAPARSETUR
FØROYA



Hagfrøðislig forkanning av 10-G

Endamál

- at menna førleikar at greina genom-data
- gera hypotesu-leysa hagfrøðisliga forkanning
- greina frábrygdir (variatión) í heilgenom DNA-data
- samanbera við frábrygdi í øðrum fólkasløgum

GENETIC AND GENOMIC DATA

Ever growing amounts of new
gene sequencing data



A standard human (30-40x) whole-
genome sequencing exp. would
create 150 Gb of data

Illumina: <1 week, 2-3000\$



FRÓÐSKAPARSETUR
FØROYA



Uppruni til forkanningina

Íbirt av FarGen

- uppruna í FarGen-verkætlanini (Pál Weihe, Bogi Eliassen v. fl.),
- hugskot frá ráðgevum (Scientific Advisory Board, fargen.fo)
- FarGen Summit ráðstevna, Tórshavn, 19.-20. september, 2013

An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes

The 1000 Genomes Project Consortium* Corresponding author Gil A. McVean

56 | NATURE | VOL 491 | 1 NOVEMBER 2012





Táverandi treytir frá 2005

Treytir fyri gransking í mannaílegum

- fylgja lóg um gransking í mannaílegum (17. mai 2005)
- granskingarverkætlan góðkend av VSN og fráboðað Dátueftirliti
- navnaloynd, datatrygd v.m. skipað av Ílegusavninum
- kliniskur ábyrgdarhavari kunnar kanningarpersónar
- granskarar bert atgongd til navnaloynd data





Umsókn Vísindasiðsemisnevnd (VSN)

Hagfrøðislig forkanning av frábrygdum í arvaeginleikum (DNA) í tí samlaða arvamassanum (genominum) hjá einum lítlum bólki av føroyingum

- 21.09.2013 (FarGen SAB-fundur, hugskot)
- 19.12.2013 (1. útg.), 31.07.2014 (2. útg.)
- 24.08.2014 (2. útg. góðkend av VSN, síðani til Dátueftirlit)
- 27.04.2015 (3. útg., vegna rætting frá Dátueftirliti)
- 08.05.2015 (rætting góðkend, VSN)
- 21.08.2015 (álit um lógarkarmar, HMR)
- 16.09.2015 (vátan, Ílegusavnið)



Hannes Gislason



Guðrið Andórsdóttir



Gilean McVean



FRÓÐSKAPARSETUR
FØROYA



Bjarni á Steig



Genom-treytir frá 2014

Treytir frá VSN fyri gransking í mannagenomum

- fylgja vanligum treytum fyri gransking í mannaílegum

Og fylgja DNVK (www.dnvk.dk, 6. januar 2014)

- “omfattende kortlægning af individets arvemasse”,
- “Tjekliste – Tillæg omfattende kortlægning”
- “A. Generelle forhold – protokol”
- “B. Skriftlig deltagerinformation”
- “C. Samtykkeerklæring”





Genom-luttakarakunningin

Skal gjølla lýsa

- kanningar-innihald, fyrimunir og væntaðar váðar (forudselige risici)
- ætlað úrslit (fund), smb. kanningar-endamálum
- hjáúrslit (tilvildarlig fund), t.d. genfeilir viðv. álvarsligum sjúkum
- fráboðan (tilbagemelding) av vitan skal fylgja DNVK-leiðreglum
- luttakari skal kunna fráskriva sær rætt til vitan (áðrenn kanning)
- fráboðan til evt. familju eftir læknafakligari meting





Váðar við 10-G kanningini

Váðar fyri luttakarar og familjur teirra

- at alt genomið (samlaði DNA-sekvensurin) skal granskast
- at kanningin vil brúka genomið til førleikamenning í ringasta føri,
- mógulig brot á navnaloynd og datatrygd
- heilsuliga álvarslig tilvildarlig fund (tilfældighedsfund)





Avmarking av váðum

Eingi persónlig data (metadata) almannakunngjörd

- ikki aldur, kyn, heilsustøða v.m.
- ikki DNA-bókstavarøðin (DNA-sekvensurin)

Bert antal/sløg av frábrygdum í genomunum

- luttakari má ikki bróta egna navnaloynd
- 1/10 møguleiki at gita summi úrslit stava frá sær (t.d. median)





Avdúking av navnaloynd

Navnaloynd er ongantíð 100% trygg

- møgulig re-identifikatióin við samankoyring av dataskráum
- kunngera tó ikki persónlig data ella DNA-bókstavarøðir
- meta tí vandan fyri re-identifikatióin í hesi kanning at vera lítlan

Navnaloyndin *kann* meira/minni sannlíkt brótast, um

- luttakari av egnum ávum avdúkar navnaloyndina
- ábyrgdarpersónur við atgongd til navnaloyndina avdúkar hana (brýtur tagnarskyldu)
- onkur gitir og avdúkar navnaloyndina, t.d. KT-snýkar/DNA-tjóvar





Hagfrøðislig forkanning av 10-G

Samandráttur

- innleiðing um CTD og genom hjá 10 føroyingum
- um hagfrøðisliga genomgransking
- um værkætlanarhugskot og samband við FarGen og Gil McVean
- umsókn, treytir og góðkenning frá Vísindasiðsemissnevnd Føroya

Niðurstøða

- sera spennandi samstarvs- og granskingarmøguleikar
- drúgv tilgongd (higartil 2 ár)
- klárt at byrja tá luttakarar eru kunnaðir og hava játtað
- slóðar fyri komandi og størri genomgranskingarverkætlanum
- stuðlað frá Fróðskaparsetur Føroya





Fíggjarligur stuðul

Játtaður stuðul

- Fróðskaparsetur Føroya
- løn til Hannes Gislason svarandi til eitt ársverk (løn fyri 12 mánaðir)
- deilt yvir tvey ár (6 mánaðir hvørt ár)
- umframt eyka stuðul á 30.000 kr hvørt árið

Ikki játtaðar stuðul

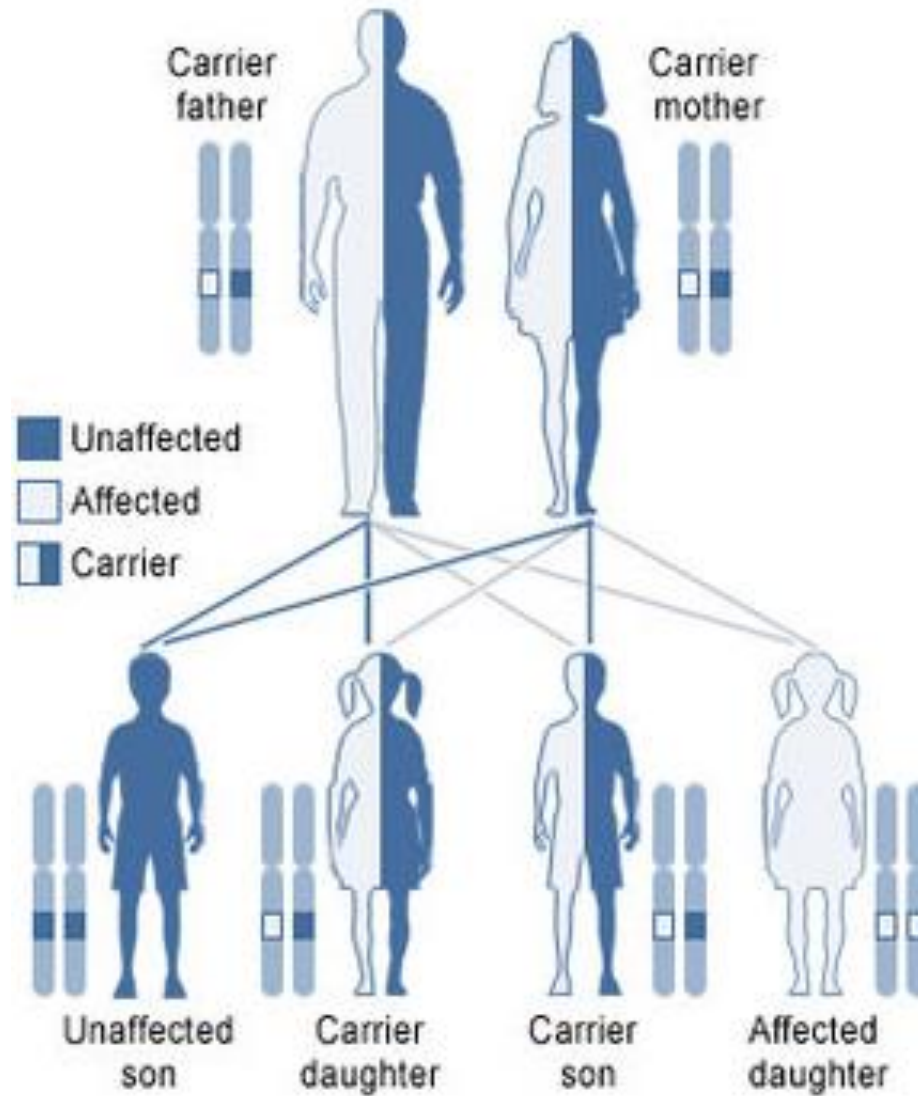
- Granskingarráðið
- Sjúkrakassagrunnurin





Arvagongd CTD

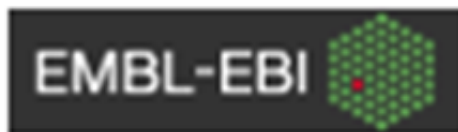
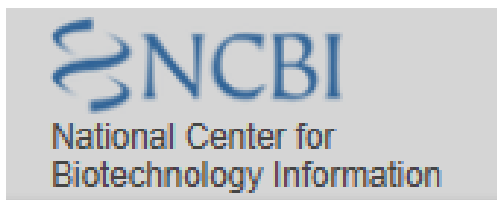
Autosomal recessive



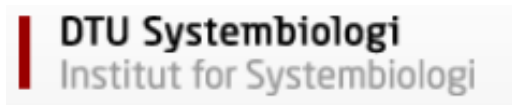


NIH definition

Bioinformatikkur og **teldulívfrøði** (bioinformatics and computational biology) eru tvørfaklig fakøki, sum royna at skilja lívfrøðilig evnir við háttaløgum frá stødd- og alisfrøði, hagfrøði, teldufrøði og lívfrøði.



The European Bioinformatics Institute



CENTER FOR BIOLOGICAL SEQUENCE ANALYSIS



FRÓÐSKAPARSETUR
FØROYA



Bioinformatikkur (dømi): Rivja- og geislabrek í ælabogasílum

Aquaculture 309 (2010) 86–95



Contents lists available at ScienceDirect

Aquaculture

journal homepage: www.elsevier.com/locate/aqua-online



Rib and vertebral deformities in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) explained by a dominant-mutation mechanism

Hannes Gislason ^{a,*}, Helena Karstensen ^a, Debes Christiansen ^b, Kirsti Hjelde ^c,
Synnøve Helland ^c, Grete Bæverfjord ^c

^a Aquaculture Research Station of the Faroes, Við Áir, FO-430 Hvalvík, Faroe Islands

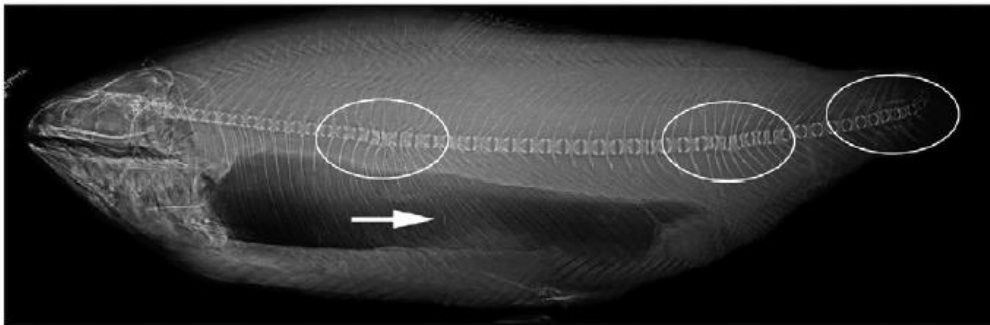
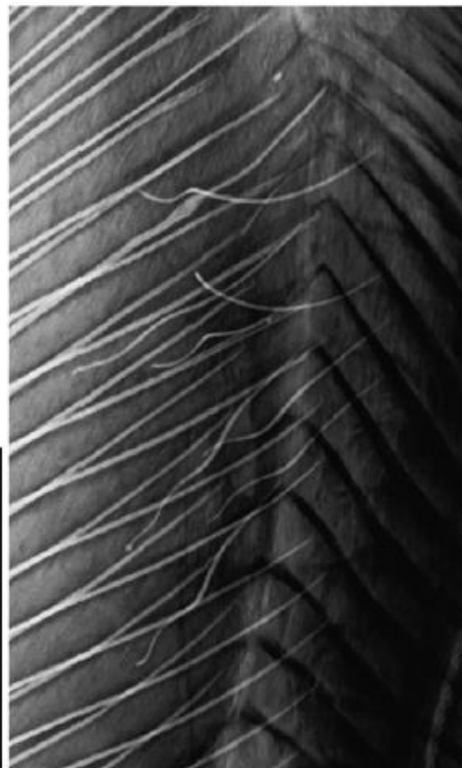
^b Faroese Food and Veterinary Agency, V.U. Hammershaimbøg, 11, FO-100 Tórshavn, Faroe Islands

^c Nofima Marin AS, 6600 Sunndalsøre, Norway





Røntgen-týttleikin av brekum



Brøkpartur við breki: 0.82 ± 0.11

0.78 ± 0.12 bert við rivjabrekum
 0.38 ± 0.14 bert við geislabrekum



Dominant arvagongd

Mating type	DD	Dd	dd	p
$DD \times DD$	1	0	0	1
$DD \times Dd$	0.5	0.5	0	1
$DD \times dd$	0	1	0	1
$Dd \times Dd$	0.25	0.5	0.25	0.75
$Dd \times dd$	0	0.5	0.5	0.5
$dd \times dd$	0	0	1	0
Random	p_D^2	$2p_D p_d$	p_d^2	$p_D^2 + 2p_D p_d$



STATISTICS IN
HUMAN GENETICS

PAK SHAM



FRÓÐSKAPARSETUR
FØROYA



Statistisk modellering

Event	Trait	HWE	n_{DD}	n_{Dd}	n_{dd}	p_D	P -value
C	Deform	<i>O</i>	16	21	8	0.5889	0.7668
		<i>E</i>	15.6	21.8	7.61		
		Test					

- gott samsvar við genetiskt model við dominantari arvagongd
- helst dominant mutatión (DD og Dd) í kollageni (col1a1) hjá ælabogasílum
- 88,9% (Blastp) líkt við kollagen í Zebrafiski, har ein dom. mut. gevur lík brek

Andrea S. Foulkes

Applied Statistical
Genetics with R





Statistisk modellering

Table 5

The dominant-mutation model: estimation of dominant-allele frequencies, p_D , and exact tests of HWE for genotype frequencies inferred from the rib and vertebral deformity scores.

Event	Trait	HWE	n_{DD}	n_{Dd}	n_{dd}	p_D	P-value
A	Rib	O	10	25	10	0.5000	0.5593
		E	11.3	22.5	11.3		
		Test					
B	Vert	O	6	11	28	0.2556	0.0203*
		E	2.94	17.1	24.9		
		Test					
	Vert(C1–C3)	O	3	9	22	0.2206	0.3060
		E	1.65	11.7	20.7		
		Test					
C	Deform	O	16	21	8	0.5889	0.7668
		E	15.6	21.8	7.61		
		Test					





Statistisk forsøgn og úrslit

Table 6

The dominant-mutation model: predicted proportions and numbers of fish with deformities compared with experimental observations.

Event	Trait	p	\sqrt{npq}	np	O	P -value
A	Rib	0.7500	2.90	33.8	35	0.7341
B	Vert	0.3925	3.28	17.7	17	0.8800
$A \cap B$	Both	0.2944	3.06	13.3	15	0.6237
$A \cup B$	Deform	0.8481	2.41	38.2	37	0.6762
C	Deform	0.8310	2.51	37.4	37	0.8426

Helst ein dominant mutati3n í kollageni (col1a1), sum er 88.9% líkt (Blastp) við kollagen í Zebrafiski, har ein dominant mutati3n gevur bæði rivja- og geislabrek.





Bioinformatikkur: HerGen 2014



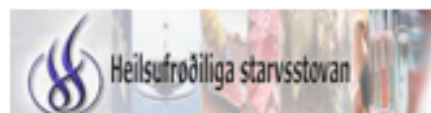
Hans Atli Dahl



Jan Arge Jacobsen
Eydna í Homrum



Hannes Gislason
Hóraldur Joensen,
Svein-Ole Mikalsen



Debes Christiansen



Thomas Damm Als



Janus Vang



Paul Flicek



FRÓÐSKAPARSETUR
FØROYA