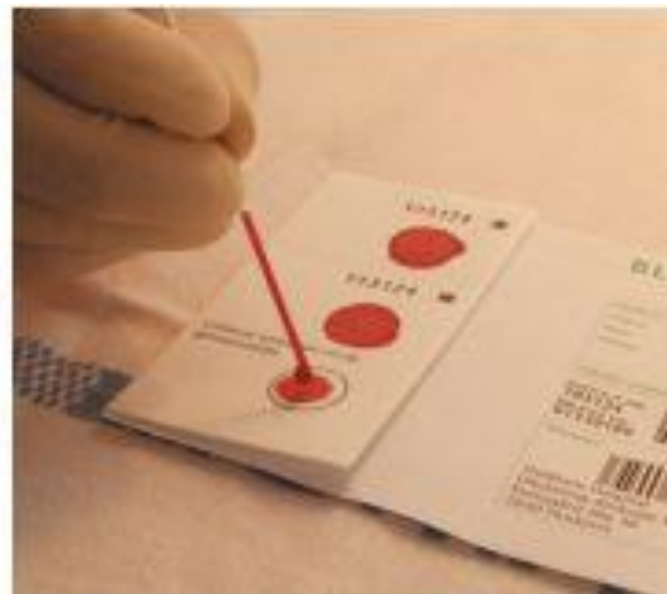


Ílegukanningar sum partur av pinkubarna skreening í Føroyum

Katrin Eivindardóttir Danielsen, PhD

Pinkubarna skreening



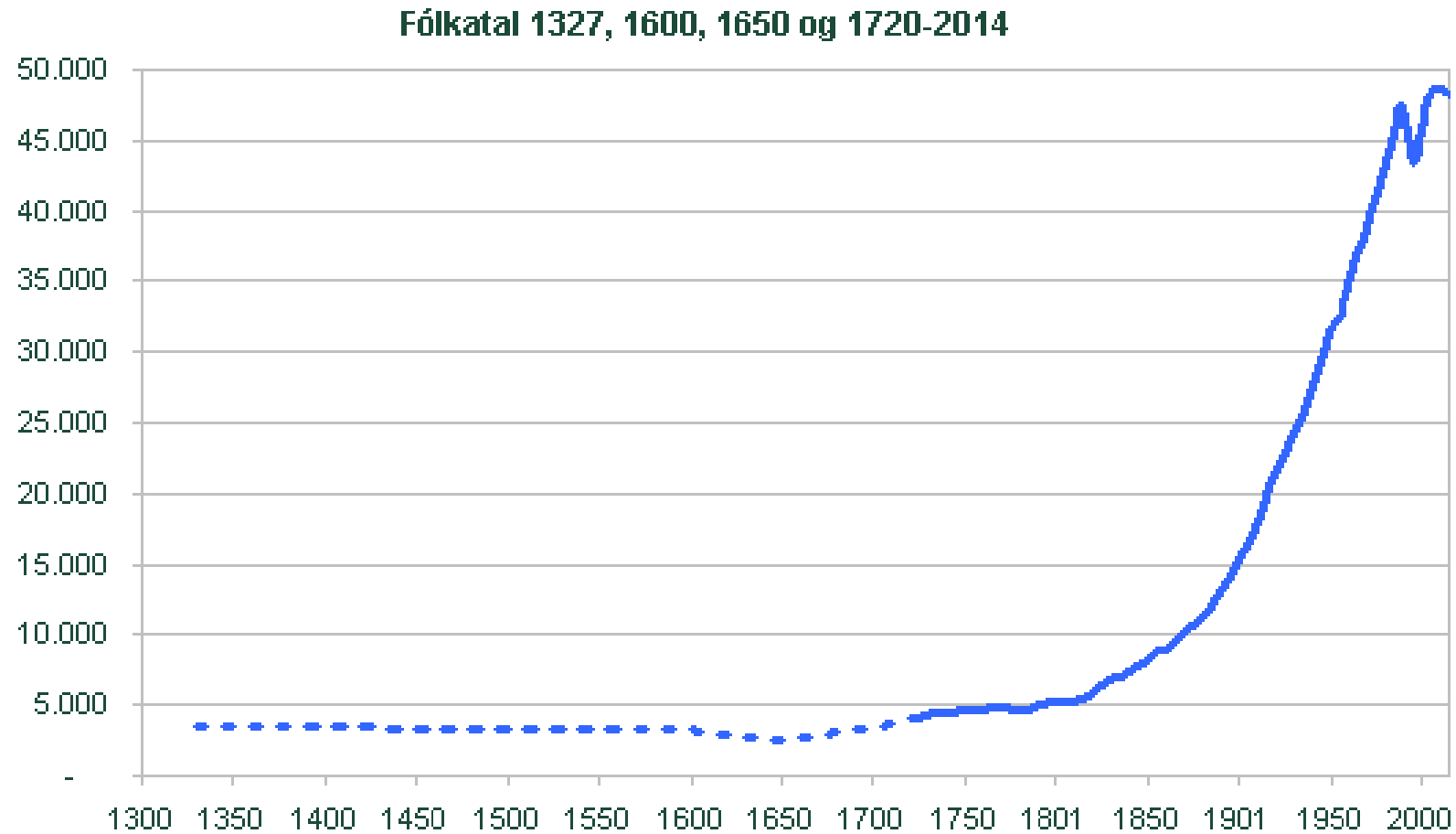
Kanningin hefur til endamáls at finna viðfóddar sjúkur, ið kunnu viðgerðast.

Pinkubarna skreening í Føroyum

- Karnitin transporter defekt (CTD) – **1:300** / 1:100.000
- Holocarboxylase syntase defekt – **1:1700** / 1:100.000
- Cystisk fibrosa (CF) – **1:1775** / 1:4800
- Glykogen goymslubrek (GSDIIIa) – **1:3600** / 1:100.000

Hví síggja vit ymsar sjúkur við høgum títtleika í Føroyum?

Føroyingar eru tætt skyldir



Javnstøðunevndin og Nám, 2015. Javnstøða: Tvey kyn – ymsar støður.

Ílegukanningar hjá føroyskum nýføðingum

- CTD: ~4 mutatióinir (>150)
- Holocarboxylase syntase defekt: 1 mutatióin (>30)
- Cystisk fibrosa: 1 mutatióin (>1700)
- Glykogen goymslubrek: 1 mutatióin (58 mutatióinir/76 familjur)

Til ber at ílegukanna nýføðingar fyri viðkomandi, føroyskar, mutatióinir!

Hvat er nýtt?

- PKU kanningin kannar fylgjurnar av mutatiónum í íleguni.
 - Mongdin av evnum í blóðinum verður kannað, eitt nú karnitin.
- Ílegukanningin kannar íleguna beinleiðis.
 - Eru mutatiónum til staðar? Til dømis tær, ið elva til CTD?

Hví ílegukanningar?

- Verandi kanningarhættir hava veikleikar
 - CTD
 - Karnitin frá mammuni kann mátast í blóðinum á barninum fyrstu fýra vikurnar
 - Týdningarmikið at børn verða kannaði aftur fyri CTD eftir fýra vikur
 - Ov fá børn verða kannaði aftur!
 - HLCS og cystisk fibrosu kanningarnar kunnu eisini vísa følsk negativ úrslit
 - Trupult vegna høga títleikan av sjúkunum í Føroyum
- Glykogen goymslubrek er ikki partur av skreeningini
- Tí tað ber til!

Ílegukanningarnar eru bert ískoyti til PKU!

Trupulleikar við CTD kanningini

Year of Birth	1999–2000	2001–2005	2006–2010	2011–2015	Overall
Cases detected by NBS [incidence of PCD]	4 [1:330]	7 [1:496]	3 (+3) * [1:543]	4 (+2) * [1:512]	23 [1:483]
Additional cases (negative NBS) detected with population screening	0	7	4 (+1) **	0	12 ←
Total incidence of PCD	1:330	1:248	1:296	1:512	1:318

Year of Birth	1901–2015	1986–1990	1991–1995	1996–2000	2001–2005	2006–2010	2011–2015
Individuals	49,949	4322	3748	3283	3470	3260	3071
Screened at >2 months (%)	33,333 66.7%	2954 68.3%	2769 73.9%	2806 85.5%	2693 77.6%	2038 62.5%	713 23.2%
No. of PCD-cases	168	12	15	10	14	11	6
Prevalence	1:297	1:360	1:250	1:328	1:248	1:296	1:512

Steuerwald et al., 2017. Int. J. Neonatal Screen. 3; 1.

12 börn fœdd 1999-2015 vóru ekki funnin við vanligari blóðroynd

Endamál

- Kanna nýføðingar í trý ár fyri mutatiórnirnar, ið hjá føroyskum børnum elva til CTD, holocarboxylase syntase defekt, cystiska fibrosu og glykogen goymslubrek.
- At betra um pinkubarna skreeningina og tryggja skjóta diagnosu og vigerð.
- Samanbera úrslitini við PKU kanningarnar fyri at síggja, hvussu kanningarnar samsvara.
- Seta á stovn ein nýggjan kanningarhátt í Føroyum, ið kann nýtast til nógv ymisk granskingarendamál.

Mannagongd

Ljósmyndur viðtala **vika 27**: Kunnandi skriv

Ljósmyndur viðtala **viku 32**: Vátta luttøku

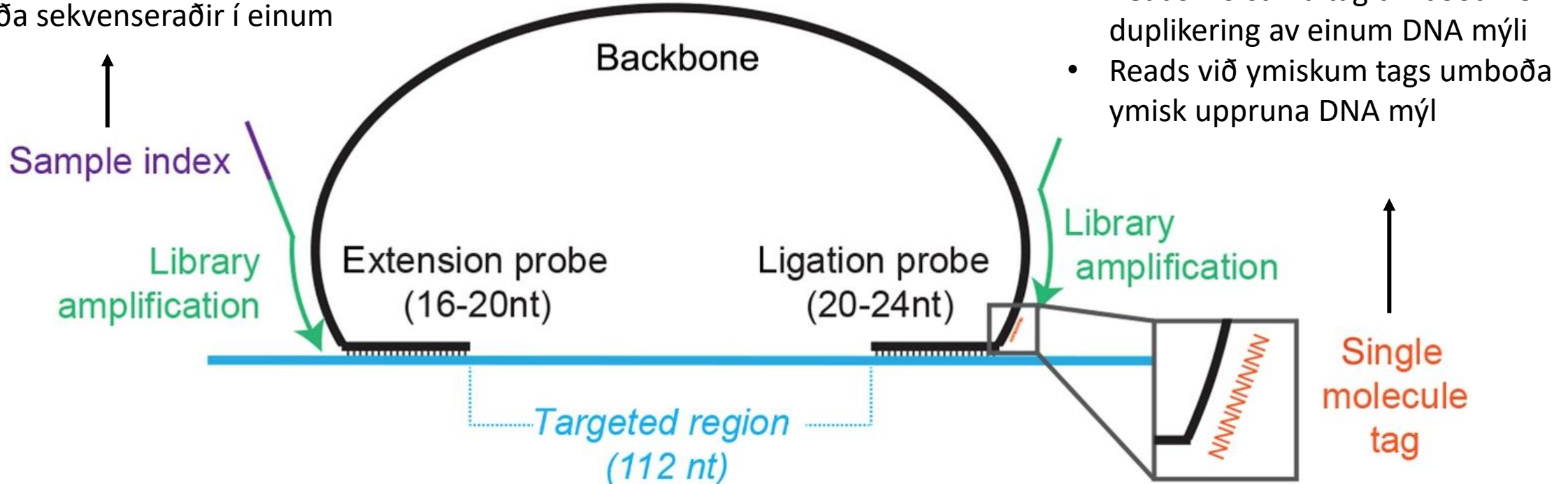
48-72 tímar eftir fœðing: Blóðroynd

Innan **ein mánað**: Ílegukanning

Verkætlanin er í gongd í 3 ár

Single molecule molecular inversion probe (smMIP)

Allir nýfæðingar innan ein mör verða sekvenseraðir í einum

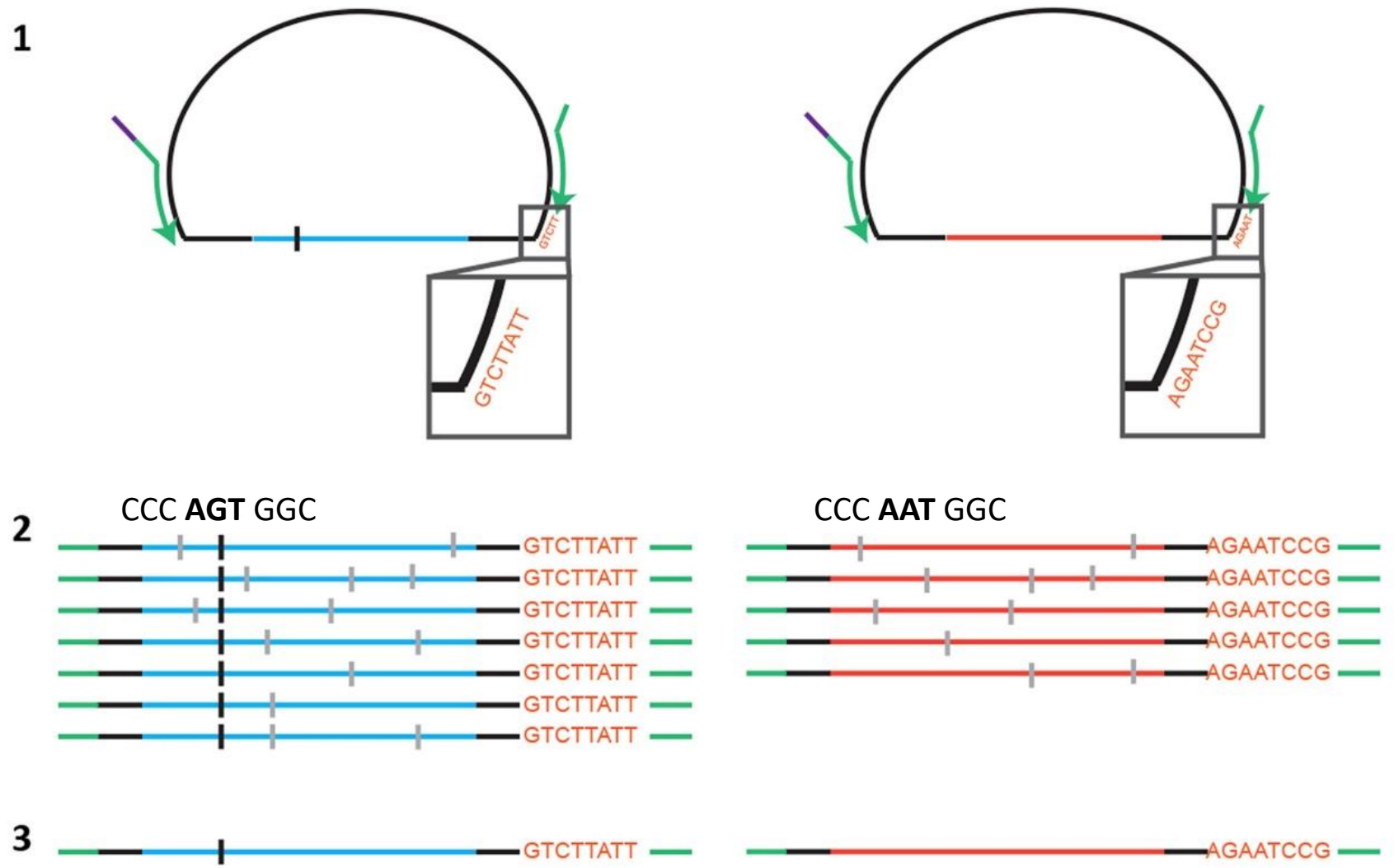


- Reads við sama tag umboða PCR duplikering av einum DNA mýli
- Reads við ymskum tags umboða ymsk uppruna DNA mýl

Eijkelenboom et al., 2016

Allar mutatiórnirnar verða kannaðar í einum!

Single-molecule-tag guided assembly of consensus reads



Eijkelenboom et al., 2016

Veruligar mutatiórnir síggjast í øllum reads

Tíðarlinja

- Verkætlanarbyrjan 1. apríl 2019
- Juni 2019
 - Upplæring í smMIP í Hollandi (Radboud umc)
- August-oktober 2019
 - Seta kanningarhátt á stovn á iNOVA
- Oktober 2019
 - Bjóða barnakonum at luttaka
- November-desember 2019
 - Byrja at sekvensera (lesa DNA streingin fyri ílegurnar)

Úrslit

- Á leið 2 börn um mánaðan við CTD (1:300)
 - Hægri?
- Møguliga følsk negativ, ið ikki blivu ávíst við PKU kanninginini.
- Møguliga börn við holocarboxylase syntase defekt, cystiskari fibrosu ella glykogen goymslubreki
 - Títtleikin er munandi lægri (1:1700 – 1:3600)
- Samband ímillum karnitin innihald í blóðinum og ílegusamanseting?
- Er verandi PKU kanning nóg góð ella skal hon endurskoðast?

Samandráttur

- Føroyingar eru tætt skyldir og hava einsháttaða ílegusamanseting.
- Pinkubarnaskreeningin kann betrast við at gera ílegukanningar sum ískoyti til verandi PKU kanning.
- Nýføðingar skulu máta karnitin aftur eftir fýra vikur fyri at betra um CTD (PKU) kanningina.
- Fleiri 100 mutatiókir kunnu kannast í senn við hesum kanningarháttinum, og lætt er at leggja mutatiókir afturat.
- Verkætlanin fer at geva álítandi hagtøl viðvíkjandi títleikanum av hesum mutatiónum, og sjúkum, hjá føroyskum børnum.

Innovation Fund Denmark

RESEARCH, TECHNOLOGY & GROWTH

Tøkk til:



Ann Østerø og Rannsóknarstovan
Guðrið Andorsdóttir
Hildigunn Thomsen
Jan Rasmussen
Marcel Nelen
Noomi Gregersen
Rannvá Debes Christiansen og ljósmøðurnar
Rúna Olsen
Ron Wevers
Ulrike Steuerwald

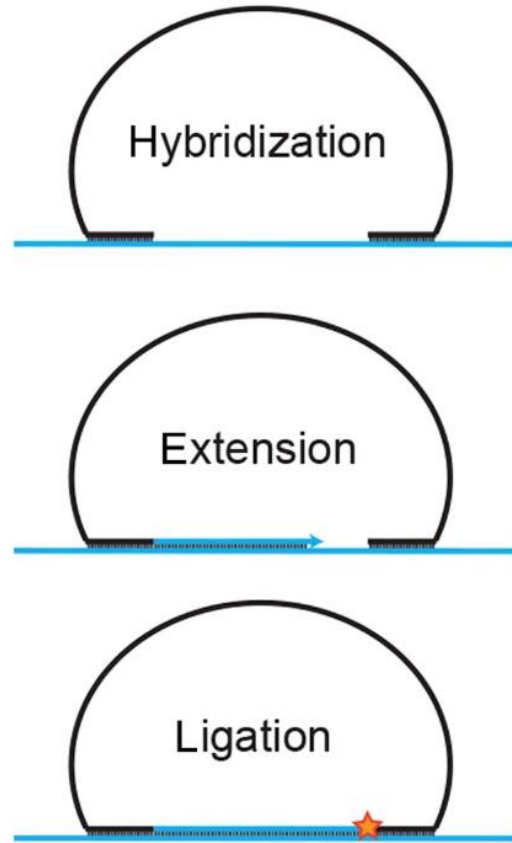


Pinkubarna skreening í Føroyum

- **Holocarboxylase syntase defekt**
 - Ringur matarlystur, útslett og krampar
 - Leiðir til heilaskaða og deyða um óviðgjørt
 - **Viðgerð:** Biotin tilskot
- **Cystisk fibrosa**
 - Tjúkt slim í andaleið og tarmskipan
 - Elvir til lungnabrunar og føðslutrot
 - **Viðgerð:** fyribyrgjandi viðgerð av lungnabruna saman við sodningarkveikum
- **Glykogen goymslubrek (GSDIIIa)**
 - Ikki før fyri at niðurbróta glykogen
 - Stór livur, lágt blóðsukur, lágur vøkstur, og hjartasjúka
 - **Viðgerð:** kostætlan

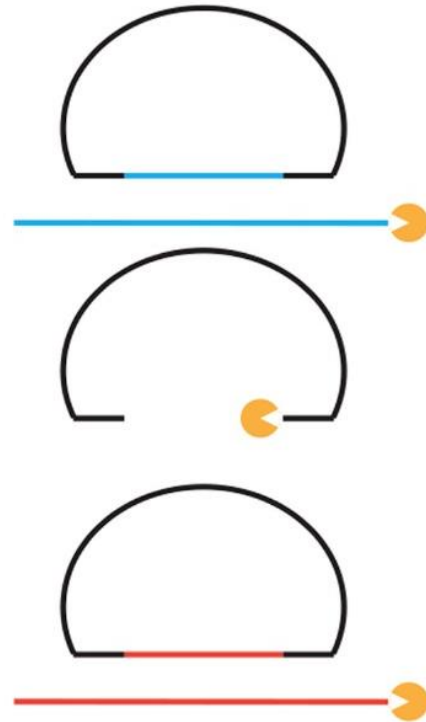
B

Capture reaction



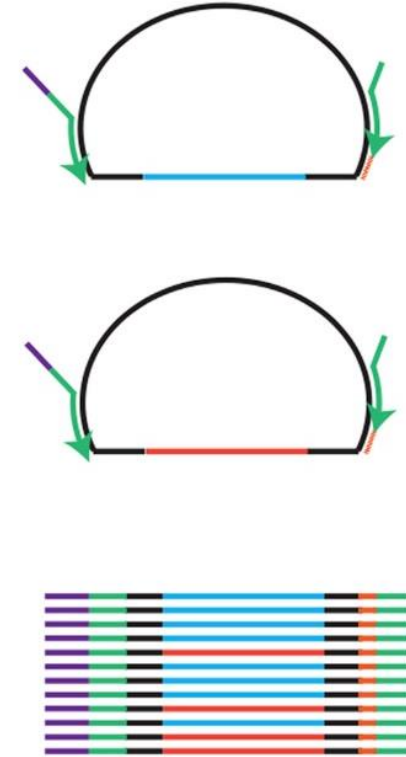
16–22 h

Exonuclease treatment



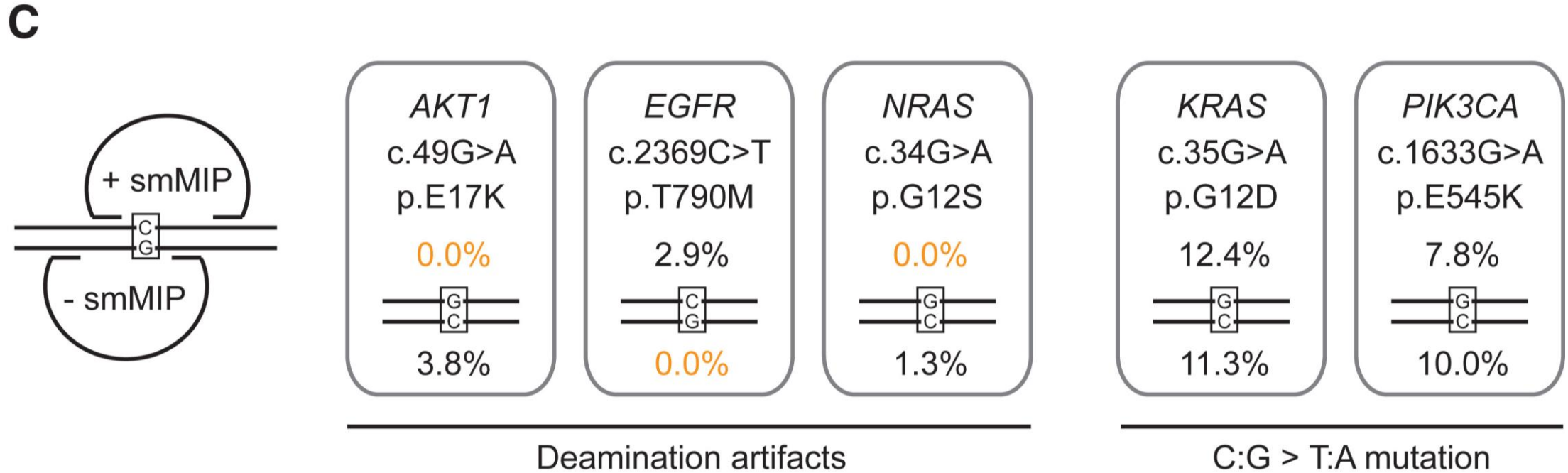
1 h

Amplification



2 h

smMIPs great for sequencing FFPE sections



Cytosine deamination induces sequencing artifacts in cytosine-containing strand