

# Eesti vastsündinute sõeltestimine tsüstilise fibroosi suhtes

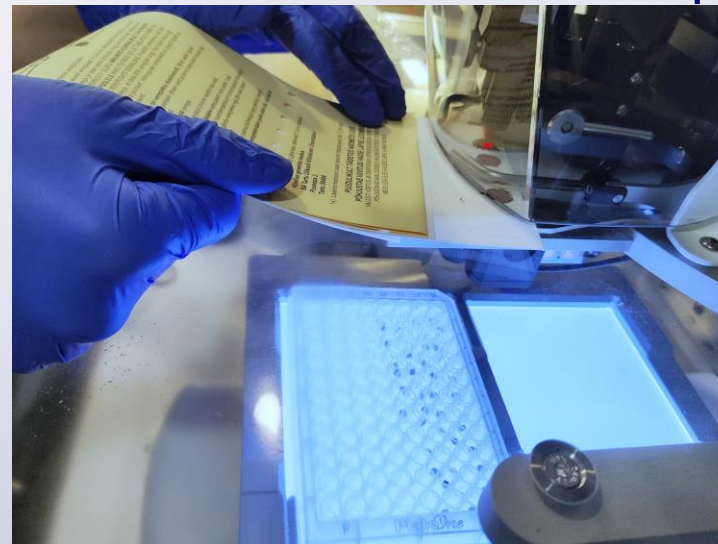
1 aasta pilootskriiningut

**Elerin Albin**

Geneetika ja personaalmeditsiini kliinik

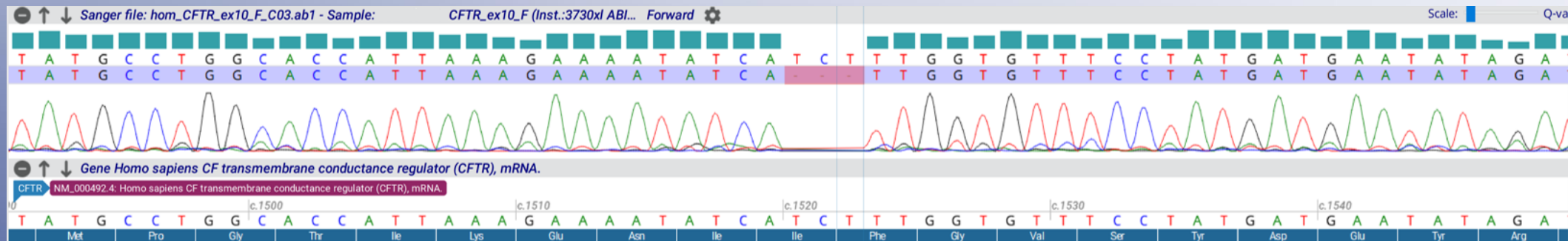
# IRT – *immunoreactive trypsinogen*

- Pankreases toodetava ensüümi eellasmolekul
- 1979. a (Crossley *et al.*) leiti, et TF vastsündinutel on IRT tase veres kõrgem
- IRT kontsentratsiooni määramine kuivatatud vereplekist on TF sõeltestimise 1. etapp
- Mittespetsiifiline marker
  - ↑ geenimuutuse kandlus
  - ↑ enneaegsus
  - ↑ raske sünnitus
  - ↑ verepleki (fekaalne) saastus
  - ↑ muu haigus või infektsioon vastsündinul
  - ↓ mekoonium iileus
- IRT tase veres langeb ajas, ei ole informatiivne pärast 56. ep
- Sesoonne kõikumine



# CFTR – CF transmembrane conductance regulator

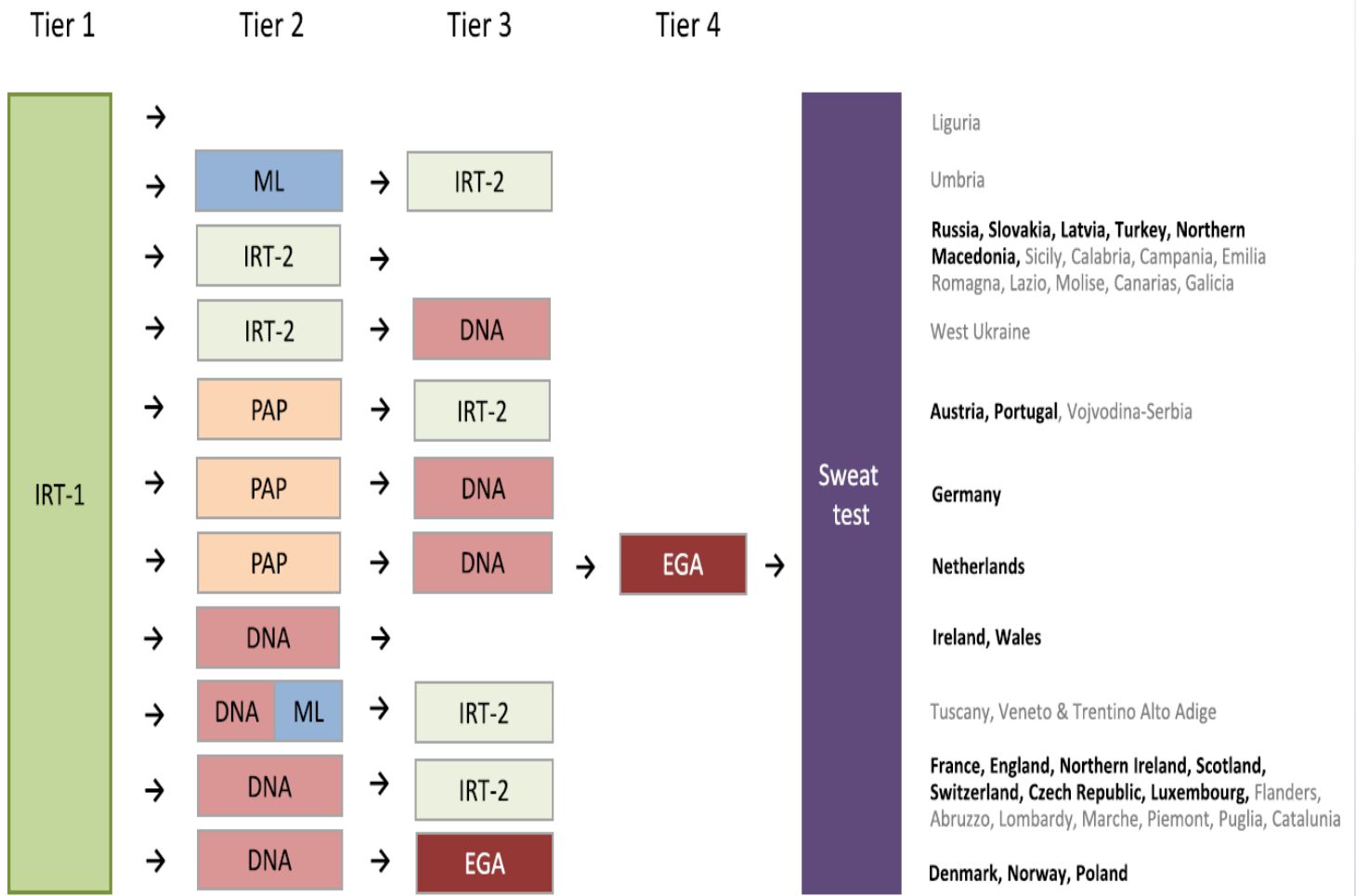
- Tsüstilise fibroosiga seotud geen ja levinuim haigusseoseline variant **F508del** avastati 1989. a (Kerem *et al.*)
- 7q31.2
- Autosoom-retsessiivne pärandumine
- Teada on >1800 haigusseoselise geenivariandi
- Eesti tsüstilise fibroosi patsientidel on levinuimad muutused F508del ja 394delTT (Kahre *et al* 1998), kuid on leitud veel >20 geenivariandi.



# PAP – *pancreatitis associated protein*

- On üleekspressseeritud pankreatiidi puhul
- Võimaldab vähendada valepositiivsete hulka
- Vähendab kulusid
- PAP valgu kontsentratsioon veres
  - ↓ enne 48. et
  - ↓ enneaegsetel
  - ↑ sooleinfektsioonid
  - ↑ kromosoomi trisoomiad

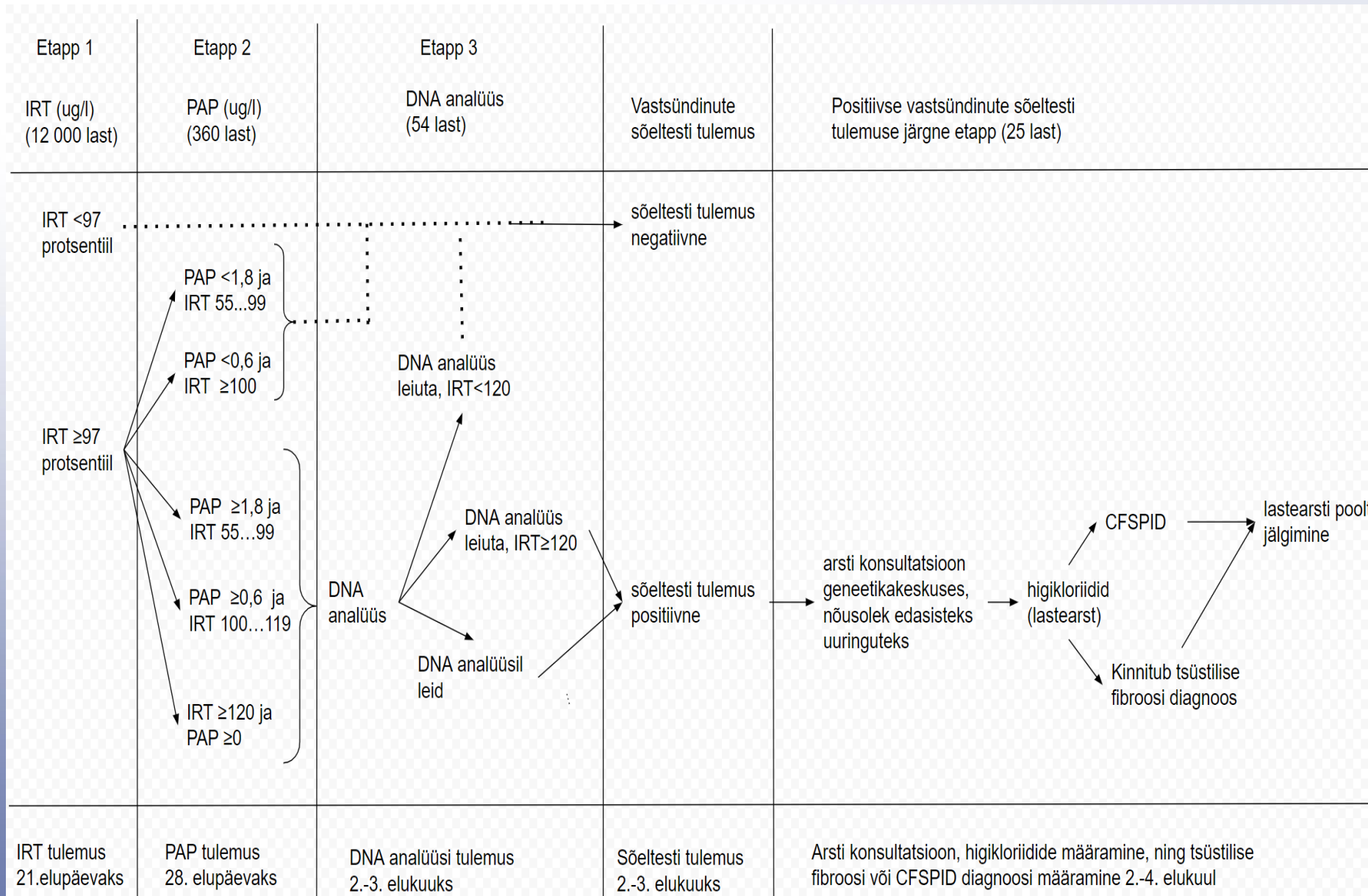




- **IRT** – immunoreaktiivne trüpsinogeen
- **PAP** – pankreatiidiga seotud valk
- **DNA/EGA** – **CFTR** geeni muutused
- **ML** – mekooniumi laktaas

Munck, A., et al (2022). European survey of newborn bloodspot screening for CF: opportunity to address challenges and improve performance. Journal of Cystic Fibrosis. 22(3):484-495

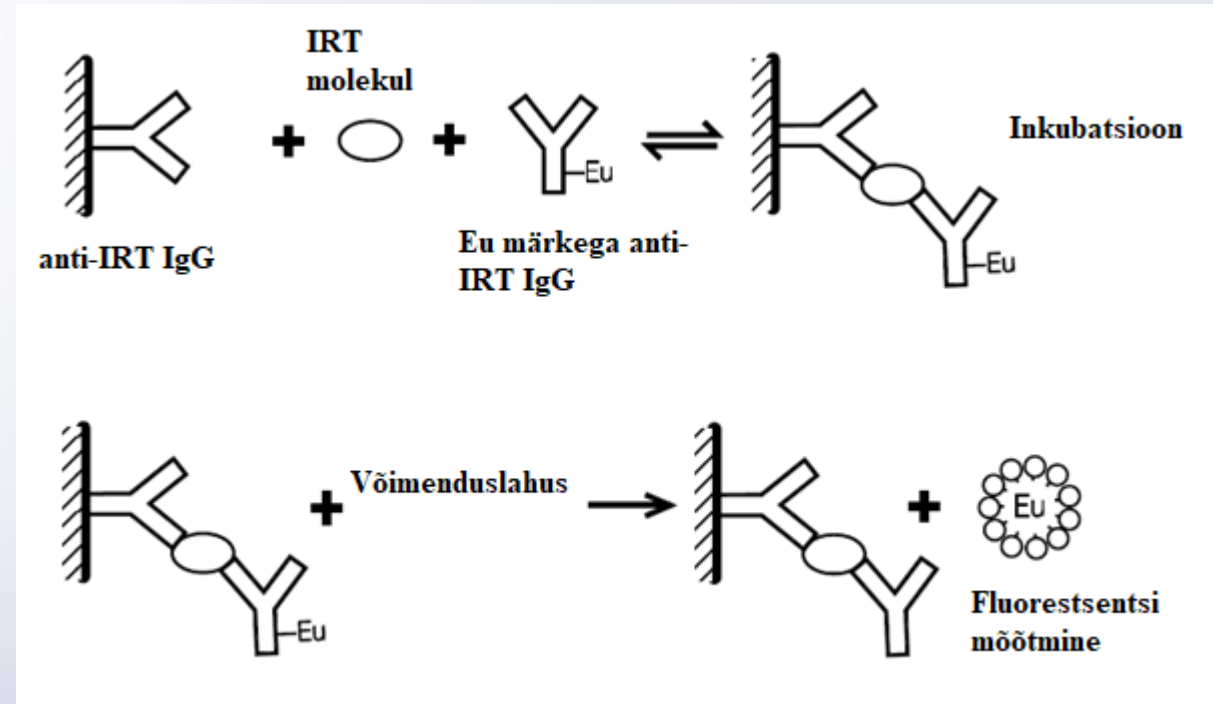




# Pilootskriiningul kasutatavad meetodikad

**1. etapp:** DELFIA® Neonatal IRT kit (Revvity), VICTOR<sup>2</sup>™ D Fluorometer

**2. etapp:** MucopAP-F (DYNABIO S.A.), VICTOR<sup>2</sup>™ D Fluorometer



- *Sandwich time resolved fluoro-immunoassay (TRF)*

# 3. etapp

- CFTR geeni sekveneerimine
  - Sanger-sekveneerimine: F508del ja 394delTT
  - Kogu geeni sekveneerimine (kodeeriv ala) NGS metoodikaga
    - NextSeq500 – TruSight One expanded paneel (Illumina)
    - NovaSeqX Plus – Exome 2.5 Enrichment kit'i (Illumina)
  - $\geq 1$  patogeenne *CFTR* geeni variant CFTR2, ClinVar, HGMD, LOVD andmebaaside järgi





# 1. aasta tulemused

- Testitud >10 000 last
  - 142 IRT plaati
- PAP analüüs 404 lapsele
- *CFTR* geeni muutused määratud 151 vastsündinul
- Tuvastatud 1 TF vastsündinu

	IRT ng/ml	PAP µg/L	<i>CFTR</i> geeni muutus (NM_000492.4( <i>CFTR</i> ))
1	84.9	1.9	HET c.1521_1523del p.(Phe508del) ( <b>F508del</b> )
2	53.3	1.9	HET c.3528del p.(Lys1177SerfsTer15)
3	59.0	10.7	HET c.1521_1523del p.(Phe508del) ( <b>F508del</b> )
4	53.0	4.2	HET c.262_263del p.(Leu88Ilefs*22) ( <b>394delIT</b> )
5	45.2	2.0	HET c.262_263del p.(Leu88Ilefs*22) ( <b>394delIT</b> )
6	59.9	1.8	HET c.1521_1523del p.(Phe508del) ( <b>F508del</b> )
7	50.8	3.1	HET c.1000C>T, p.(Arg334Trp) + HET c.1521_1523del, p.(Phe508del) ( <b>F508del</b> ) <i>in cis</i>
8	79.9	4.5	HOM c.1521_1523del p.(Phe508del) ( <b>F508del</b> )
9	66.1	3.6	HET c.1521_1523del p.(Phe508del) ( <b>F508del</b> )
10	55.5	1.7	HET c.262_263del p.(Leu88Ilefs*22) ( <b>394delIT</b> )
11	62.6	2.0	HET c.1646G>A p.(Ser549Asn)
12	65.9	2.1	HET c.3140-16T>A p.?

PPV 0,08



# Meeskond

- Geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku vastsündinute sõeltestimise töögrupp
  - TÜK Lastekliinik
  - Tallinna Lastehaigla
- GPM Laboratoorse geneetika osakond
  - ainevahetuslabor
  - molekulaardiagnostika labor
- TÜK Informaatikateenistus
- TÜK Ühendlabor
- Tartu Ülikooli Kliinikumi Lastefond

- Anneli Viidebaum
- Elise Tippo
- Helen Lokke
- Inna Matviiuk
- Kadi Künnapas
- Kai Muru
- Karit Reinson
- Katrin Õunap
- Maire Vasar
- Minna-Maria Lass
- Silvi Plado
- Tiina Kahre



# Täna kuulamast!

