

MOLECULAR GENETICS IN PHENYLKETONURIA IN REPUBLIC OF MOLDOVA (2018- 2019)

Scurtul Maria, Boiciuc Chiril, Blanita Daniela, Croitori Tamara, Lazari Nicoleta

Scientific adviser: Usurelu Natalia

Institute of Mother and Child

Background. Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive disorder, caused by phenylalanine hydroxylase deficiency, leading to phenylalanine(Phe) accumulation in blood, that is responsible for progressive mental retardation. **Objective of the study.** The aim of the study was to diagnose PKU, on the basis of neonatal screening, organized in 2018-2019 and to review the cases by molecular methods and identify the mutations that caused the disease. **Material and Method.** In 2018-2019, 62943 of newborns were subjected to neonatal screening in Moldova (screening rate 96.16%), based on the fluorometric method. There were 17 children diagnosed with PKU, from which 11 were tested by PCR/RFLP on 6 frequent mutations in PAH gene (R408W, P281L, L48S, R158Q, R252W, R261Q) and sequencing of the exons 2,3,5,6-8,10-13 by Sanger method. **Results.** As a result of neonatal screening, there were identified 376 suspects for PKU, showing Phe blood levels >3 mg/dL, from which only 17 were confirmed with PKU. The DNA samples were collected from 11 PKU subjects. The molecular analysis by PCR/RFLP method lead to identification of 45.45% of mutations. The most frequent genotype was R408W/L48S, established in 3 patients. The replenishment of the study with Sanger sequencing results enabled detection of complete genotype by following: splicing (IVS7+4A>G, IVS11+7T>C, IVS12+1G>A), missense (A342T), and nonsense (R111X) mutations. **Conclusion.** To conclude, there was identified the spectrum of mutations specific to Moldovan PKU cohort diagnosed in 2018-2019, grace to efficient organization of neonatal screening and diagnostics of PKU.

Keywords: Phenylketonuria, phenylalanine hydroxylase, neonatal screening,

SPECIFICUL MOLECULAR GENETIC ÎN FENILCETONURIE ÎN REPUBLICA MOLDOVA (anii 2018-2019)

Scurtul Maria, Boiciuc Chiril, Blăniță Daniela, Croitori Tamara, Lazari Nicoleta

Conducător științific: Ușurelu Natalia

IMSP Institutul Mamei și Copilului

Introducere. Fenilcetonuria (PKU) este o patologie autosomal recesivă, cauzată de deficiența enzimei fenilalanin hidroxilaza, care duce la acumularea fenilalaninei (Phe) serice, cauzând retard mental. **Scopul lucrării.** Scopul studiului a fost de a diagnostica PKU în baza screeningului neonatal, organizat în perioada 2018-2019, precum și a cerceta la nivel molecular genetic pacienții identificați pentru stabilirea mutațiilor, cauzatoare de boală. **Material și Metode.** În perioada 2018-2019 au fost supuși screeningului 62943 de nou-născuți din Republica Moldova (rata de screening 96,16%), în baza metodei fluorometrice. La 17 copii a fost detectată PKU, iar 11 au fost testați genetic prin metoda PCR/RFLP la 6 mutații în gena PAH (R408W, P281L, L48S, R158Q, R252W, R261Q) și secvențierea exonilor 2,3,5,6-8,10-13 ai genei PAH după metoda Sanger. **Rezultate.** În urma screening-ului, s-au identificat 376 de suspecți la PKU, prezentând valori ale Phe>3 mg/dL, dintre care doar 17 au fost confirmați cu PKU, ADN- ul a fost obținut de la 11 pacienți. Analiza molecular-genetică prin PCR/RFLP a permis detectarea mutațiilor în 45,45% de cazuri. Cel mai frecvent genotip a fost R408W/L48S, stabilit la 3 pacienți. Suplinirea analizei prin metoda Sanger a permis detectarea genotipului complet în restul cazurilor, determinând mutații de tip splicing (IVS7+4A>G, IVS11+7T>C, IVS12+1G>A), missense (A342T) și nonsense (R111X). **Concluzii.** În urma studiului, a fost detectat un spectru de mutații specifice cohortei PKU din Republica Moldova, datorită metodelor eficiente de screening și de diagnostic.

Cuvinte-cheie: Fenilcetonurie, gena fenilalanin hidroxilazei, screening neonatal