

Delprov 3 Vetenskaplig artikel 2019-09-05

of Questions: 15

Question #: 1

I denna uppgift ska du läsa en vetenskaplig artikel (*Genetic Modification of Huntington Disease Acts Early in the Prediagnosis Phase*) och sedan svara på ett antal frågor kring den. Det kan vara bra att läsa igenom frågorna innan du läser artikeln.

Vad är huvudanledningen till att man försöker identifiera modifierande gener i Huntingtons sjukdom?

- A. Det finns individer med Huntingtons sjukdom som inte bär på *HTT* CAG-expansionen vilket innebär att dessa individer måste bära på andra modifierande gener
 - ✓B. Debutåldern bestäms primärt av längden på CAG-sekvensen men variabilitet hos patienter med samma CAG-längd tyder på att andra faktorer bidrar
 - C. Nedärvningsmönstret för Huntingtons sjukdom är olika i olika familjer vilket tyder på att andra faktorer påverkar, till exempel modifierande gener
 - D. Vid en GWAS utförd på patienter med Huntingtons sjukdom förklarade *HTT*-genen inte hela ärftligheten vilket tyder på att andra gener bidrar
 - E. Symptombilden varierar kraftigt mellan olika patienter med Huntingtons sjukdom vilket tyder på att andra faktorer påverkar symptombilden
-

Question #: 2

Denna studie utgår från en tidigare studie där man identifierat ett antal modifierande alleler för Huntingtons sjukdom.

Vad är det författarna i första hand vill ha svar på i denna studie?

- A. Till hur stor del de modifierande allelerna påverkar längden på *HTT*-expansionen
- B. Om personer med Huntingtons sjukdom bär de modifierande alleler som identifierats i den tidigare studien (GeM-HD)
- C. Om de modifierande allelerna påverkar debutåldern för bärare av *HTT* CAG-expansionen
- ✓D. Om de modifierande allelerna påverkar kliniska parametrar i prediagnostiska bärare av *HTT* CAG-expansionen
- E. Hur stor del av den fenotypiska expressionen som beror av *HTT* CAG-expansionen i förhållande till de andra modifierande allelerna

Question #: 3

I studien omnämns ett antal olika kohorter.

Vilka två grupper värvades till denna studie vid studiestart?

- A. 848 bärare av *HTT* CAG-expansionen, varav 207 utvecklat motorsymptom
 - B. 4082 patienter med Huntingtons sjukdom och 848 prediagnostiska bärare av *HTT* CAG-expansionen
 - C. 4082 patienter med Huntingtons sjukdom och 848 prediagnostiska bärare av *HTT* CAG-expansionen och 260 icke-bärare
 - D. 848 patienter med Huntingtons sjukdom som är bärare av *HTT* CAG-expansionen och 260 icke-bärare
 - ✓E. 848 prediagnostiska bärare av *HTT* CAG-expansionen och 260 icke-bärare
-

Question #: 4

I den tidigare GWA-studien identifierades ett antal modifierande alleler som påverkar debutåldern för Huntingtons sjukdom.

Vilka modifierande alleler beskrivs och analyserades i den tidigare GWA-studien?

- A. Olika *HTT*-expanderade alleler som antingen påskyndar eller fördröjer debuten av sjukdomen
 - B. Alleler som påskyndar debuten av sjukdomen lokaliserade på kromosom 15 och kromosom 8
 - C. Alleler som kan identifieras genom *tagging SNPs* hos individer med *HTT*-expanderade alleler
 - D. Alla alleler med ett *imputation score* större än 0,5 baserat på "1000 genomes project data".
 - ✓E. Alleler som påskyndar debuten av Huntingtons sjukdom, lokaliserade på kromosom 15 och 8, samt en allel lokaliserad på kromosom 15 som fördröjer debuten
-

Question #: 5

Ett antal olika parametrar nämns i studien.

Vilka parametrar analyserades i relation till de modifierande allelerna?

- A. Debutålder, HD genstatus, och Tag SNPs
 - ✓B. Putamen volume, total motor score (TMS), och signal digit modalities test (SDMT) scores
 - C. Debutålder, HD genstatus, Tag SNPs, genotyp
 - D. HD genstatus, debutålder, Putamen volume, total motor score (TMS), och signal digit modalities test (SDMT) scores
 - E. Debutålder, Putamen volume, total motor score (TMS), och signal digit modalities test (SDMT) scores
-

Question #: 6

Figur 1 visar korrelationen mellan antal CAG-repeats och debutålder för motorsymptom vid Huntingtons sjukdom.

Vilka patientgrupper är representerade i figuren?

- A. Individer som deltog i den initiala GWA-studien (ljusa/grå cirklar) och individer i denna studie som bär på modifierande alleler som påskyndar debuten (mörka/blå cirklar)
 - B. Alla individer som deltog i den initiala PREDICT-HD-studien (ljusa/grå cirklar) och de individer som debuterat med motorsymptom sedan studiestarten (mörka/blå cirklar)
 - C. Individer som deltog i den initiala GWA-studien (ljusa/grå cirklar) och de från den studien som inkluderats i denna studie (mörka/blå cirklar)
 - D. Individer som var bärare av *HTT* CAG-expansionen i den initiala GWA-studien (ljusa/grå cirklar) och individer i denna studie som förvärvat mutationen sedan studiestarten (mörka/blå cirklar)
 - ✓E. Individer som deltog i den initiala GWA-studien (ljusa/grå cirklar) och individer i denna studie som fått motorsymptom sedan studiestarten (mörka/blå cirklar)
-

Question #: 7

Figur 1 visar korrelationen mellan antal CAG-upprepningar och debutålder i två olika kohorter.

Vad drar författarna för slutsats av utfallet i figur 1?

- A. De individer som debuterat med motorsymptom i studien bör inte användas för att undersöka tidiga prediagnostiska effekter av *HTT*-mutationen då de inte längre är prediagnostiska
 - B. Fallen från den tidigare GWA-studien uppvisar större variabilitet än de PREDICT-HD fall som uppvisat motorsymptom.
 - C. Korrelationen mellan debutålder och antal CAG-upprepningar är svag i båda populationerna
 - D. Individer som ej visat motorsymptom bör inte användas i PREDICT-HD-studien då man inte vet om de är representativa fall
 - ✓E. PREDICT-HD-fallen utgör en representativ population av patienter med Huntingtons sjukdom och är därför lämpliga att använda i denna studie
-

Question #: 8

Ett antal bärare av *HTT* CAG-expansionen är homozygota för den "goda" kromosom 15-modifierande allelen.

Vad utmärker denna grupp i jämförelse med de bärare av *HTT* CAG-expansionen som INTE är homozygota för den "goda" kromosom 15-modifierande allelen, enligt författarna?

- ✓A. Större putamen vid start av studien och långsammare minskning av SDMT-score under studiens gång
 - B. Större putamen vid start av studien och långsammare minskning av putamen under studiens gång
 - C. Högre SDMT-score vid start av studien och långsammare minskning av SDMT-score under studiens gång
 - D. Större putamen och högre SDMT-score vid start av studien men ingen förändring under studiens gång av någon av parametrarna
 - E. Mindre putamen vid start av studien och långsammare minskning av putamen under studiens gång
-

Question #: 9

Studien visade på modifierande alleler som påverkade volymen på putamen både positivt och negativt.

Vilken/vilka SNPs användes som tag SNPs för den/de modifierande allel/er som resulterade i accelererad minskning av putamens volym?

- A. rs1037699
 - B. rs2140734
 - C. rs146353869 och rs1037699
 - D. rs1037699 och rs2140734
 - ✓E. rs146353869
-

Question #: 10

I tabell 1 kan man se fördelning av de olika SNP-genotyper i fall- och kontrollgrupperna.

Varför observerades tre genotyper för rs2140734 men bara två för rs1037699 och rs146353869?

- A. Den ovanliga rs2140734 allelen är överrepresenterad hos bärare av *HTT*-genen och är därför representerad i homozygot form i kohorten
 - ✓B. rs2140734 är tillräckligt vanlig för att den ovanliga allelen ska vara representerad i homozygot form hos både fall och kontroller
 - C. Både rs2140734 heterozygoter och homozygoter är associerade med senare debutålder i motsats till rs1037699 och rs146353869 där ingen effekt ses hos homozygoterna
 - D. rs2140734 är tri-allelisk i motsats till rs1037699 och rs146353869 som är bi-alleliska
 - E. rs2140734 är associerad med senare debutålder av Huntingtons sjukdom och är därför vanligare bland presymptomatiska bärare
-

Question #: 11

Författarna visar att de två modifierande kromosom 15-allelerna inte påverkar storleken på putamen hos kontrollerna.

Vad stämmer bäst in på slutsatsen de drar av dessa fynd?

- A. Man ser ingen genotyp-baserad effekt hos kontrollerna vilket troligtvis beror på en negativ selektion av genotyperna i populationen
 - B. De modifierande kromosom 15-allelerna är mindre vanliga i kontrollerna än hos fallen
 - C. Effekten av de ”goda” och de ”dåliga” kromosom 15-allelerna tar ut varandra i frånvaro av *HTT* CAG-expansionen
 - ✓D. Effekten av kromosom 15-allelerna är beroende av *HTT* CAG-expansionen och syns därför endast i närvaro av den skadliga *HTT*-mutationen
 - E. Studien av kontrollerna begränsas av att det är ett mindre antal individer och därför är det svårare att se skillnad mellan genotypgrupperna
-

Question #: 12

FANI-genen ligger på kromosom 15 i det humana genomet och inaktivering av *FANI* i en musmodell av Huntingtons sjukdom resulterar i ökad somatisk CAG-expansion.

Förutom dessa argument, vilket av nedan fynd lägger författarna fram som pekar mot att *FANI* är den troliga genen bakom effekten av de modifierande allelerna på kromosom 15?

- A. *FANI* kodar för ett protein som är nödvändigt för uppkomsten av en expanderad CAG-sekvens i *HTT*-genen
 - ✓B. Den ”dåliga” kromosom 15-allelen har visat sig vara associerad med minskad funktionen av *FANI*-proteinet och den ”goda” med ökat uttryck av *FANI*-genen
 - C. Den ”dåliga” kromosom 15-allelen har visat sig minska uttrycket av *FANI*-proteinet vilket resulterar i större *HTT* CAG-expansionen hos patienter med Huntingtons sjukdom
 - D. Det finns ingen annan gen än *FANI*-genen i närheten av de SNPs som definierar de modifierande allelerna
 - E. De analyserade SNPs, som definierar de olika modifierande allelerna, ligger i regioner i *FANI*-genen som är viktiga för funktionen och uttryck av *FANI*-proteinet
-

Question #: 13

De SNPs som analyseras i denna studie har visat sig vara associerade med ökad eller minskad debutålder i Huntingtons sjukdom.

Vilken av genotyperna som analyseras i studien är associerad med den största påverkan på debutåldern (-6 år/allel)?

- ✓A. rs146353869, SNP genotyp AC
 - B. rs2140734, SNP genotyp GT
 - C. rs2140734, SNP genotyp GG
 - D. rs1037699, SNP genotyp GG
 - E. rs146353869, SNP genotyp CC
-

Question #: 14

CAG-upprepningar finns i *HTT*-genen hos både fall och kontroller.

Vad stämmer bäst avseende storleken på *HTT* CAG-sekvenserna hos bärare av CAG-expansionen respektive hos kontroller?

- A. Kontrollerna har i medeltal runt 20 CAG-upprepningar på båda allelerna, bärarna av CAG-expansionen har i medeltal runt 42 CAG-upprepningar på båda allelerna
 - B. Bärare och kontroller som är homozygota för den "goda" kromosom 15-allelen har minsta antalet upprepningar
 - ✓C. Kontrollernas största CAG-sekvens ligger i medeltal runt 20 CAG, bärarna av CAG-expansionen har i medeltal runt 42 CAG-upprepningar på sin största allel
 - D. Kontrollerna har i medeltal runt 20 CAG-upprepningar på båda allelerna, bärarna av CAG-expansionen har i medeltal runt 42 CAG-upprepningar på den största allelen och runt 20 på den andra
 - E. Kontrollernas största CAG-sekvens ligger i medeltal på 36 CAG, bärarna av CAG-expansionen har >35 CAG-upprepningar på sin största allel
-

Question #: 15

De tre modifierande generna som analyseras i studien svarar tillsammans för en liten del av variationen i debutålder (~ 1,6 %) jämfört med längden på *HTT* CAG-sekvensen som svarar för ~ 60 %.

Vad drar författarna för slutsats av det?

- A. De modifierande allelerna kan bidra till att uppskatta debutåldern för CAG-expansionsbärare vid prediktiv testning
- B. De modifierande allelerna bidrar så lite till debutåldern så de är försumbara och ointressanta diagnostiskt och funktionellt
- C. De modifierande allelerna bidrar så lite till variationen i debutålder så det är viktigare att undersöka hur storleken på den normala allelen påverkar debutåldern
- D. Det är viktigt att identifiera den/de faktorer som bidrar till de resterande nästan 40 % av variationen i debutålder innan man analyserar dessa modifierande gener ytterligare
- ✓E. De modifierande allelerna är inte särskilt informativa för prediktiv testning av enskilda CAG-expansionsbärare men kan vara användbara i klinisk testdesign och / eller analys