

Naam:

Studentnummer:

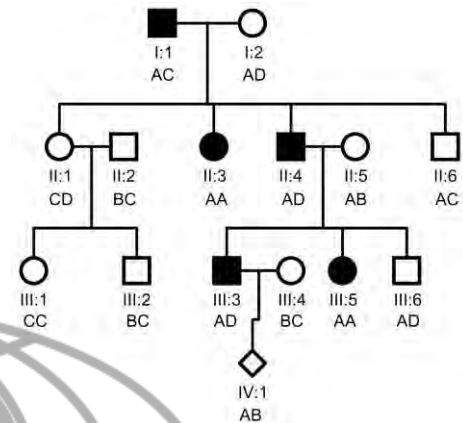
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Vragen Genetica (Diederik de Bruijn)

Omcirkel bij vraag 1 t/m 12 het juiste antwoord

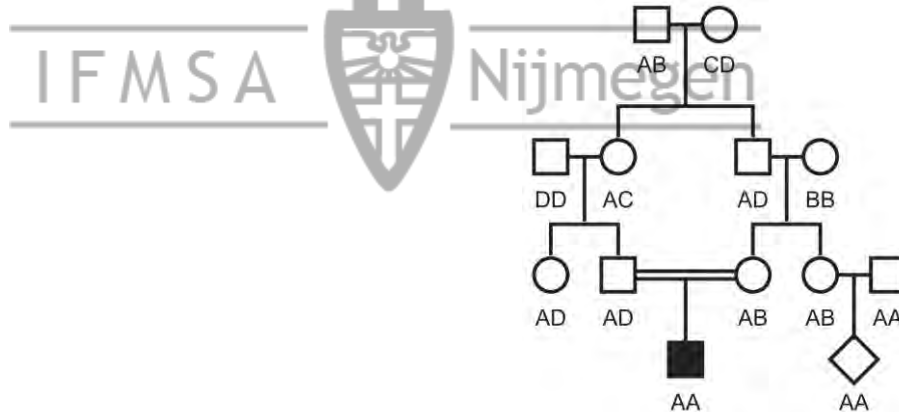
1. Onderstaande stamboom is van een familie waarin het EEC syndroom voorkomt. Er is sprake van autosomaal dominante overerving. In de stamboom staan de resultaten van DNA analyse met een polymorfe marker op 3 cM afstand van P63, het gen dat verantwoordelijk is voor EEC syndroom. Hoe groot is de kans dat het ongeborn kind van III:3 en III:4 EEC syndroom zal hebben? (2 punten)

- a. 0%
- b. 3%
- c. 50%
- d. 97%
- e. 100%



2. Eveline, die zwanger is van haar man Harm, komt bij een klinisch geneticus voor counseling omdat haar neefje Cystische Fibrose (CF) heeft (zie onderstaande stamboom) en ze bang is dat zij ook een kindje zal krijgen met CF. Mutatie analyse van de CFTR coderende sequentie in het DNA van Eveline was negatief. Omdat meer dan 20% van de CFTR mutaties buiten de coderende sequentie liggen, is er een aanvullende analyse verricht van een intragene STR marker op alle beschikbare familieleden. Uitgaande van een dragerschapfrequentie van 4% van een pathogene CFTR mutatie in de Nederlandse populatie, hoe groot is de kans dat het ongeborn kindje CF krijgt? (2 punten)

- a. 0%
- b. 2%
- c. 4%
- d. 96%
- e. 98%
- f. 100%



3. Binnen een populatie van ingeteelde, en in beginsel dus genetisch identieke muizen worden twee onafhankelijke nieuwe (mutante) muizenlijnen ontdekt. Dieren uit beide mutante lijnen ontwikkelen een recessieve monogene vorm van epilepsie. Omdat u niet weet of in beide lijnen hetzelfde gen is gemuteerd, kruist u een mutant mannetje uit de ene lijn met een mutant vrouwtje uit de andere lijn, en *vice versa*. De nakomelingen van deze kruisingen ontwikkelen geen van allen epilepsie. Hieruit concludeert u dat de twee mutante muizenlijnen waarschijnlijk een mutatie hebben in: (2 punten)

- a. hetzelfde gen, op dezelfde positie
- b. hetzelfde gen, maar niet noodzakelijkerwijs op dezelfde positie
- c. twee verschillende genen.
- d. op grond van dit experiment kunt u hier geen uitspraak over doen

Naam:

Studentnummer:

--	--	--	--	--	--	--	--

- c. FG tests zijn vooral nuttig bij geneesmiddelen die in het lichaam moeten worden omgezet tot de werkzame stof (0,5 punt)
Juist Onjuist
10. Een persoon is getest voor genetische variatie in een gen X. Het eiwitproduct van dit gen is verantwoordelijk voor de omzetting van medicament Y naar de actieve component. Uit de genetische test blijkt dat gen X geen varianten bevat. De behandeling van de patiënt begint daarom met de standaard dosering en programma van medicatie Y. Tijdens deze behandeling ontwikkelt de patiënt toch bijwerkingen. Geef bij elk van de onderstaande uitspraken aan of dit de verklaring kan zijn voor de bijwerkingen.
- a. Het doseringsinterval van de medicatie is te laag (0,5 punt)
Juist Onjuist
- b. De patiënt heeft een variant in een ander gen dat een effect heeft op het metabolisme van medicament Y (0,5 punt)
Juist Onjuist
- c. De genetische test heeft een vals negatief resultaat opgeleverd (0,5 punt)
Juist Onjuist
- d. De dosis van de medicatie is te hoog (0,5 punt)
Juist Onjuist
11. Wat is de functie van het IFT-A in humane cellen en leg uit wat er gebeurt als IFT-A niet functioneert vanwege een mutatie. (3 punten)
12. Genomics technologie en toepassingen:
- a. Wat is PCR en wat is het doel van deze techniek? Leg in uw antwoord tevens in detail uit hoe deze techniek werkt. (4 punten).
- b. Noem twee voordelen van Next generation Sequencing (NGS) technieken ten opzichte van Sanger sequencing voor de identificatie van ziekteverwekkende genetische veranderingen en onderbouw uw antwoorden. (2 punten)
- c. Noem twee nadelen van NGS ten opzichte van Sanger sequencing voor de identificatie van ziekteverwekkende genetische veranderingen en onderbouw uw antwoorden. (2 punten)
13. Aan welke twee voorwaarden moet een farmacogenetische test in elk geval voldoen voordat deze in de diagnostiek toegepast kan worden? (2 punten)

Naam:

Studentnummer:

--	--	--	--	--	--	--	--

Vragen Epidemiologie (Sita Vermeulen)

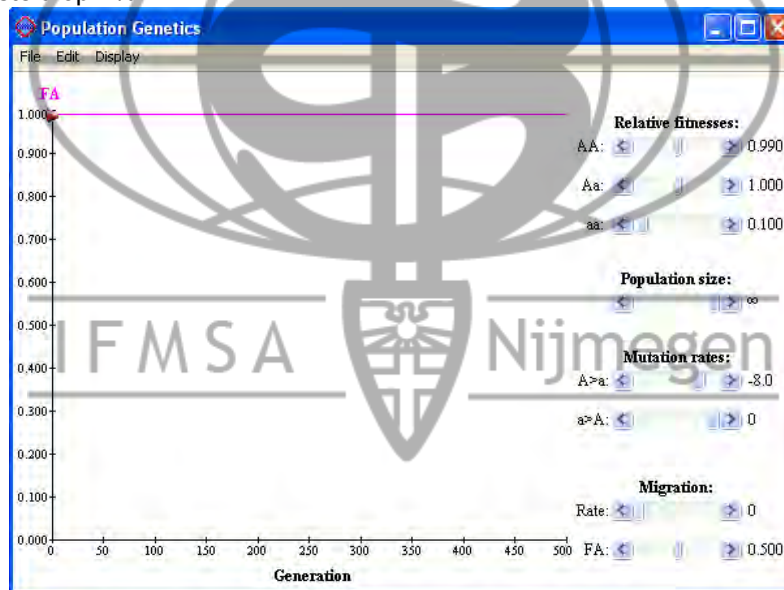
14. Populatiegenetica van Cystische Fibrose (CF):

CF is een recessieve aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in het CFTR gen. Een van deze mutaties is de rs121909001 variant, ook wel de $\Delta F508$ mutatie genoemd. De mutatie is een deletie van de drie nucleotiden die samen het codon voor phenylalanine (F) vormen op positie 508. De aanwezigheid van een CFTR $\Delta F508$ mutatie leidt tot een CFTR eiwit zonder het phenylalanine residu. Het hebben van twee kopieën van deze mutatie is de meest belangrijke oorzaak van CF.

In goed ontwikkelde landen is de levensverwachting van CF patiënten bij de geboorte ongeveer 40 jaar. Een klein gedeelte van de CF patiënten krijgt één of meerdere kinderen; in Nederland is dit zo'n 10%. Deze getallen liggen lager in minder goed ontwikkelde landen.

De relatief hoge frequentie van CF mutaties (die onder sterke negatieve selectiedruk staan) in humane populaties kan niet worden verklaard door *de novo* mutaties (mutatie rate $\sim 1 \times 10^{-8}$). Evolutionaire analyses hebben recentelijk laten zien dat heterozygote dragers van de $\Delta F508$ mutatie gedeeltelijk resistent zijn voor infiltratie van *S. Typhi*, de bacterie die tyfus veroorzaakt. Dit heeft geleid tot de conclusie dat CF mutaties op een constante frequentie in humane populaties aanwezig blijven door "heterozygote superioriteit" vanwege de *S. Typhi* resistentie.

Selection 3.1 is gebruikt om bovenstaande situatie te simuleren. De allel frequentie van de CF mutatie (allel a) is ingesteld op 1%.



- Hoe zal de frequentie van allelen die CF veroorzaken veranderen wanneer de levensverwachting voor CF patiënten verder toeneemt en de vrouwen lang genoeg leven om kinderen te kunnen krijgen? Gebruik de informatie die wordt gegeven in de introductie van deze vraag en gebruik het woord "relatieve fitness" in het antwoord. (2 punten)
- Hoe zal de frequentie van allelen die CF veroorzaken veranderen wanneer de incidentie van tyfus verder afneemt? Gebruik de informatie die wordt gegeven in de introductie van deze vraag en gebruik het woord "relatieve fitness" in het antwoord. (2 punten)
- Beschrijf het algemene verloop van de frequentie van het CF allel (a allel) in de tijd indien we de Selection 3.1 simulatie van hierboven zouden herhalen maar dan met "population size 100". Welk allel verdwijnt naar alle waarschijnlijkheid uit de populatie? (3 punten)

Naam:

Studentnummer:

--	--	--	--	--	--	--	--

15. Recessieve aandoeningen in geïsoleerde populaties:

- a. Sommige zeldzame, recessieve, genetische aandoeningen komen in ongewoon hoge frequenties voor in populaties die relatief geïsoleerd zijn (of waren) van andere populaties. Voorbeelden zijn polydactylie in de Amish, Tay-Sachs in Asjkenazische joden, en doofheid in Bedoeïenen. Geef een verklaring voor de hoge frequentie van deze aandoeningen in zulke geïsoleerde populaties. (3 punten)
- b. Noem een evolutionair proces dat zou leiden tot een verlaging van de frequentie van autosomaal recessieve aandoeningen in geïsoleerde populaties. Licht het antwoord toe. (2 punten)

16. Genetische epidemiologie van borstkanker:

Het BRCA1 borstkankergen is in 1994 geïdentificeerd naar aanleiding van een linkage (koppelings) studie van Marie-Claire King in 23 families waarin veel borstkankerpatiënten voorkwamen. Deze studie liet zien dat het risico op borstkanker was gekoppeld aan het chromosomale gebied waar het BRCA gen is gelokaliseerd. Op de identificatie van BRCA1 en BRCA2 en enkele andere genen na, hebben linkage studies echter een kleine rol gespeeld in de opheldering van de etiologie van borstkanker. Geef een verklaring en licht deze toe. (4 punten)

17. Bij genomwijde associatie studies worden vaak SNP arrays gebruikt om de genetische variatie in patiënten en controles te meten. Hierbij spreekt men dan ook wel van LD mapping.

- a. Wat betekent LD mapping? (2 punten)
- b. Waarom kan bij deze genomwijde associatie studies worden volstaan met het meten van slechts een subset (zeg enkele honderdduizenden) van alle aanwezige SNP variatie in het humane genoom? (2 punten)

18. Ahn et al. hebben de associatie tussen een functioneel polymorfisme in catalase (een anti-oxidant gen) en risico op borstkanker onderzocht. Het polymorfisme is hiervoor gemeten 1008 borstkankerpatiënten en 1056 controles. De belangrijkste resultaten zijn gepresenteerd in Table 1.



American Journal of Epidemiology
Copyright © 2005 by the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
All rights reserved; printed in U.S.A.

Vol. 162, No. 10
DOI: 10.1093/aje/kwi306
Advance Access publication September 28, 2005

Original Contribution

Associations between Breast Cancer Risk and the Catalase Genotype, Fruit and Vegetable Consumption, and Supplement Use

Jiyoung Ahn^{1,2}, Marilie D. Gammon³, Regina M. Santella⁴, Mia M. Gaudet³, Julie A. Britton⁵, Susan L. Teitelbaum⁵, Mary Beth Terry⁶, Susan Nowell¹, Warren Davis⁷, Cutberto Garza², Alfred I. Neugut^{6,8}, and Christine B. Ambrosone¹

Naam:

Studentnummer:

--	--	--	--	--	--	--	--

TABLE 1. Risk associated with catalase polymorphisms, Long Island Breast Cancer Study Project, 1996–1997

	Cases (n = 1,008)		Controls (n = 1,056)		Odds ratio*	95% confidence interval	Odds ratio†	95% confidence interval
	No.	%	No.	%				
Total participants								
<i>TT</i>	45	4.5	42	4.0	1.00		1.00	
<i>TC</i>	349	34.6	335	31.7	0.98	0.62, 1.53	0.95	0.58, 1.46
<i>CC</i>	614	60.9	679	64.3	0.85	0.55, 1.31	0.77	0.49, 1.22
<i>TT and TC</i>	394	39	377	36	1.00		1.00	
<i>CC</i>	614	61	679	64	0.86	0.72, 1.03	0.83	0.69, 1.00
Premenopausal women‡	323		356					
<i>TT and TC</i>	127	39	132	37	1.00		1.00	
<i>CC</i>	196	61	224	63	0.90	0.64, 1.22	0.84	0.61, 1.17
Postmenopausal women‡	661		657					
<i>TT and TC</i>	257	39	233	35	1.00		1.00	
<i>CC</i>	404	61	424	65	0.87	0.69, 1.08	0.83	0.66, 1.04

* Unconditional logistic regression, adjusted for age.

† Unconditional logistic regression, adjusted for age, family history, and body mass index.

‡ Excluding 67 subjects missing information on menopausal status.

- In Table 1 hierboven staan de (gecorrigeerde) odds ratios (OR) voor de 3 genotypes en borstkanker. Kijk naar de resultaten voor 'total participants' en de leeftijds-gecorrigeerde ORs in de tabel. Wat is de interpretatie van de OR van 0.86 voor het CC genotype. Wat is de interpretatie van deze OR (niet het 95% CI)? (4 punten)
- Vul onderstaande tabel in voor de groep 'total participants' gebaseerd op Table 1. Laat zien hoe u aan de getallen bent gekomen. (3 punten)

	Cases	Controls
T		
C		

- Bereken de OR voor het T-allel gebaseerd op de tabel uit vraag 20b. Wat is de interpretatie van deze OR. (3 punten)
- In bovenstaande directe associatie studie heeft de onderzoeker gekozen voor het meten van één functionele variant in het catalase gen. Indien de onderzoeker geïnteresseerd is in de associatie tussen variatie in het catalase gen en borstkanker zou deze voor een ander type associatie studie kunnen gaan. Beschrijf in het kort een alternatieve opzet voor het evalueren van associatie tussen het catalase gen en sporadische borstkanker middels een case-controle studie. (3 punten)

Naam:

Studentnummer:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Vragen Bioinformatica (Martijn Huynen)

19. Het onderstaande resultaat komt uit een Blast-search met een eiwit van 105 aminozuren uit de soort *Neurospora crassa*.

```
> ref|NP_004543.1| G M NADH dehydrogenase [ubiquinone] iron-sulfur protein 5 [Homo sapiens]
ref|NP_001065257.1| U G M NADH dehydrogenase [ubiquinone] iron-sulfur protein 5 [Pan troglodytes]
ref|NP_001171908.1| U G M NADH dehydrogenase [ubiquinone] iron-sulfur protein 5 [Homo sapiens]
> 13 more sequence titles
Length=106

GENE ID: 4725 NDUFS5 | NADH dehydrogenase (ubiquinone) Fe-S protein 5, 15kDa
(NADH-coenzyme Q reductase) [Homo sapiens] (Over 10 PubMed Links)

Score = 26.9 bits (58), Expect = 0.009, Method: Compositional matrix adjust.
Identities = 22/81 (27%), Positives = 31/81 (38%), Gaps = 6/81 (7%)

Query 5  YGMNGGPSRCFFPWQEVLCYVVNSNEEDASGRKKCSPMLEDYYECLHHKKEAARVQALQ 64
        Y N G RC F +E + C K+C +D+ ECL +K R ++
Sbjct 27  YKMAG---RCHAFEKWIEC---AHGIGYTRAEKECKIEYDDFVECLLRQKTMRRAGTIR 80

Query 65  AAYRKAEAEAGGYKANPPTAGQ 85
        K EG Y P G+
Sbjct 81  KQRDKLIKEGKYTPPHHIGK 101
```

- a. Kan uit dit resultaat worden geconcludeerd dat het menselijke eiwit en het *Neurospora crassa* eiwit homoloog aan elkaar zijn? Licht uw antwoord toe. (3 punten)
- b. Kan uit dit resultaat worden geconcludeerd dat deze eiwitten niet homoloog aan elkaar zijn? Licht uw antwoord toe. (2 punten)
- c. Beide eiwitten worden vervolgens met een domein database vergeleken en geven beide een hit met het onderstaande PFAM domein, met een E waarde $3.1e^{-4}$ voor het eiwit uit *Neurospora* (links) en een E-waarde van $1e^{-50}$ voor het eiwit uit de mens (rechts). Is dit resultaat consistent met wat er uit de Blast search gekomen is? Zo niet, welk resultaat is het meest betrouwbaar en waarom? (5 punten)



Neurospora eiwit



Mens eiwit

IFMSA Nijmegen

- d. Kunnen we aan de hand van de bovenstaande resultaten concluderen dat de eiwitten ortholoog aan elkaar zijn? Zo ja, waarom? Zo nee, welke extra analyse zou u moeten doen om dat te bepalen? (5 punten)
20. Geef drie manieren waarop een missense mutatie in een eiwit kan leiden tot het verstoren van de functie van dat eiwit. (6 punten)
21. P63 uit de mens en P53 uit de muis, zijn dat inparalogen, outparalogen of orthologen van elkaar? (3 punten)
22. Geef twee voorbeelden van het gebruik van genoomanalyse bij het bestrijden van pathogenen (3 punten)
23. Van het humane genoom codeert maar 1.2% voor eiwitten. Voorts codeert 0.5% voor RNAs waarvan de functie bekend is. Toch weten we dat er een veel grotere fractie van het humane genoom aan selectie onderhevig is en dus waarschijnlijk een functie heeft, namelijk 3.5 - 5%. Hoe kunnen we afleiden dat een deel van het menselijke genoom een functie heeft zonder dat we die functie in mens of in een andere soort kennen? (6 punten)