

Delprov 3 Vetenskaplig artikel – Med rätta svar

Länk till artikeln: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2588684>

Question #: 1

I denna uppgift ska du läsa en vetenskaplig artikel och sedan svara på ett antal frågor kring den. Artikeln handlar om utvecklingen av ett test som kan detektera en orsak till Parkinson's sjukdom; klumpar eller aggregat av α -synuklein protein som finns till exempel i cerebrospinalvätska hos patienter med Parkinson's sjukdom.

Det kan vara bra att läsa igenom frågorna innan du läser artikeln.

Development of a Biochemical Diagnosis of Parkinson Disease by Detection of α -Synuclein Misfolded Aggregates in Cerebrospinal Fluid. JAMA Neurol. 2017;74(2):163-172.

Vad är syftet med studien?

- A. Att utveckla en analys för presymptomatisk detektering av Parkinsons sjukdom
 - B. Att utveckla en behandling för Parkinsons sjukdom
 - C. Att utveckla en metod för att amplifiera α -synukleinaggregat in vitro
 - ✓D. Att utveckla en analys för att detektera α -synukleinaggregat i cerebrospinalvätska från patienter med synukleinopatier
 - E. Att validera ett diagnostiskt test för Parkinsons sjukdom och andra synukleinopatier
-

Question #: 2

Patologisk ackumulering av α -synukleinaggregat finns vid flera sjukdomar förutom Parkinson.

Vid vilken av följande sjukdomar hittar man mest troligt en patologisk ackumulering av α -synukleinaggregat i cerebrospinalvätskan?

- A. Sarcoidos
 - ✓B. Demens med Lewy-kroppar
 - C. Creutzfeldt-Jakobs sjukdom
 - D. Amyotropisk lateral skleros
 - E. Amyloidos
-

Question #: 3

Aggregation av α -Synuklein uppkommer enligt en så kallad 'seeding-nucleation' mekanism.

I vilken följd uppstår distinkta proteintyper vid denna mekanism?

- A. Monomer, oligomer, fibrill
 - B. Monomer, fibrill, oligomer
 - C. Oligomer, monomer, fibrill
 - D. Fibrill, monomer, oligomer
 - E. Oligomer, fibrill, monomer
-

Question #: 4

Det finns flera kliniska metoder för att ställa diagnosen Parkinson's sjukdom.

Hur ställs vanligen diagnosen Parkinson's sjukdom primärt?

- A. Detektion av prioner i cerebrospinalvätska
 - B. Elektrofysiologiska tester samt hjärnbiopsi
 - C. Klinisk undersökning samt svar på dopaminerg medicinering
 - D. MRI av hjärnan
 - E. Detektion av α -Synukleinaggregat i cerebrospinalvätska
-

Question #: 5

Artikelförfattarna har upfunnit en ny teknik, Protein Misfolding Cyclic Amplification (PMCA).

Vad är grundprincipen för amplifiering i PMCA?

- A. Cykler av aggregerad tillväxt följt av nedbrytning
 - B. Tillsats av en stor mängd frön som kristalliserar fibriller
 - C. Amplifiering av proteinfibriller i en PCR-reaktion
 - D. Tillväxt av oligomerer från en begränsad mängd av felveckade monomerer
 - E. Tillväxt av långa polymerer från en pool av monomerer
-

Question #: 6

PMCA kan vara en känslig metod för att detektera proteinaggregat

Vad är den teoretiska detektionsnivån för PMCA?

- A. 0,5 partikel
 - B. 10 partiklar
 - ✓C. 1 partikel
 - D. 2 partiklar
 - E. 4 partiklar
-

Question #: 7

PMCA är beroende av proteinmonomerer som substrat.

Vad var källan till monomer- α -synukleinprotein som användes för PMCA-analysen?

- A. Kemisk syntes
 - B. In vitro translation
 - ✓C. Rekombinant protein
 - D. Mänsklig cellinje
 - E. Patientmaterial
-

Question #: 8

Thioflavinfärger används vanligtvis för den histologiska undersökningen av proteinaggregering.

Varför används just Thioflavin T (ThT) i PMCA?

- A. Det minskar dess fluorescens när den binder till amyloidfibriller
 - B. Det ökar dess fluorescens när den binder till oligomerer
 - C. Det ökar dess fluorescens när det binder till monomerer
 - ✓D. Det ökar dess fluorescens när det binder till amyloidfibriller
 - E. Det minskar dess fluorescens när den binder till monomerer
-

Question #: 9

Ett viktigt steg i utveckling av metoden var ett filtreringssteg.

Vad är syftet med att filtrera α -synukleinmonomerer genom ett definierat cut-off filter före PMCA?

- A. Att filtrera bort immunglobuliner som stör reaktionen
 - ✓B. Att avlägsna redan formade aggregat från substratet
 - C. Att förhindra spontan aggregering av proteinet vid syntes
 - D. Att hålla syntesen steril och förhindra tillväxt av bakterier
 - E. Att avlägsna oönskade plasmider från substratet
-

Question #: 10

Kurvorna i figur 1 visar aggregationshastigheten mätt med ThT fluorescens. Varje kurva består av 3 delar: en initial lagperiod, en exponentiell ökningsfas, och sen en platåfas.

T50 för aggregering är omvänt proportionell mot mängden aggregat (seeds). Vad är orsaken till detta?

- A. Den maximala aggregeringshastigheten minskar med mängden aggregat
 - B. Maximala aggregeringshastigheten är liknande vid alla mängder av aggregat
 - ✓C. Lagperioden är omvänt proportionell mot mängden aggregat
 - D. Den totala aggregeringen ökar med fler aggregat
 - E. Den maximala aggregeringshastigheten ökar med mängden aggregat
-

Question #: 11

Författarna kom fram till att α -synukleinfrön i humant CSF är tillräckligt för att inducera aggregering i PMCA.

Hur visade de det?

- A. Jämförelse av resultat från PMCA och sjukdomsgrad
- ✓B. Immundepletion av α -synukleinfrön
- C. Utelämnande av rena α -synukleinfrön vid analysen
- D. Avlägsnande av α -synukleinfrön genom filtrering
- E. Jämförelse av homolog och heterolog sådd ($A\beta$ 1-42 eller htau40)

Question #: 12

Författarna bestämde en detektionsnivå på 50 fluorescensenheter för PMCA-analysen som utfördes på patientprover.

Hur bestämdes detektionssnivån?

- A. Från medelvärdet av ThT-fluorescens för alla kontrollprover, korrigerade för bakgrund
 - B. Genom användning av den totala ThT-fluorescenssignalen vid 314 timmar
 - C. Efter baslinjustering för varje individuellt prov
 - ✓D. Motsvarande tre standardavvikelser över bakgrunden av ThT-fluorescenssignalen
 - E. Genom att använda unpaired, 2-tailed t-test som jämför PD och kontrollprover
-

Question #: 13

Författarna presenterar värden för sensitivitet och specificitet för α -Syn-PMCA-analysen.

Vilken begränsning av studien hindrar en sann mätning av sensitivitet och specificitet från att bestämmas?

- A. Flera av kontrollproverna gav höga värden
 - B. Ett antal av proverna från Parkinson-patienter gav bakgrundsvärden
 - C. Det är en stor skillnad mellan värden som erhållits för tyska och japanska prover
 - D. Analysen kan inte skilja mellan Parkinson's sjukdom och andra synukleinopatier
 - ✓E. Patientprover har inte bekräftats med neuropatologisk undersökning
-

Question #: 14

Artikeln föreslår att PMCA kan förutsäga sjukdomsprogression hos patienter med Parkinson's sjukdom.

Vilket evidens stöder denna slutsats?

- A. Ökning av aggregeringsgraden hos de mer avancerade patienterna
 - B. Ökning av permeabiliteten av blodhjärnbarriären med sjukdomsprogression
 - ✓C. Ökning av antalet aggregat i CSF från patienter i mer avancerade stadier av sjukdomen
 - D. Ökning av "cross seeding" med andra prionbildande proteiner med sjukdomsprogression
 - E. Ökning av antikroppar mot α -synuklein-aggregat som ökar aggregeringsaktiviteten hos patienter med mer avancerad sjukdom
-

Question #: 15

Artikeln föreslår att PMCA kan användas för att diagnosticera Parkinson's sjukdom.

Hur stor var sensitiviteten för Parkinson's sjukdom i denna studie?

- A. 96,9 %
- ✓B. 88,5 %
- C. 79,2 % - 94,6 %
- D. 89,3 % - 99,6 %
- E. 88,0 % - 98,3 %