Opdracht 1 weektaak 1

Stappen in het onderzoek van Petra:

* Genetic counseling; er worden gesprekken met een arts gevoerd om symptomen vast te stellen en om te kijken of meerdere familieleden dezelfde ziekte/symptomen hebben.
  + Symptomen:
    - Symptomen begonnen vanaf haar 22e.
    - Progressieve degeneratie va het netvlies.
      * Progressief: steeds erger worden; degeneratie: de achteruitgang ban bepaalde weefsels. Dus sluit aan bij de aandoening AMD. AMD is een aandoening van de gele vlek van het netvlies. De kegeltjes en stafjes worden door degeneratie aangetast.
    - Slecht zien in het donker.
      * Ook wel nachtblindheid (nyctalopia). Staafjes in het netvlies vangen zo veel mogelijk licht op als het donker is o toch donkere contrasten te onderscheiden. Maar bij nachtblindheid werken de staafjes niet goed.
    - Langzame afname van het ventrale gezichtsveld. (central vision)
      * Ook wel tunnel vision. De patiënt heeft moeite met het zien van voorwerpen op de randen van het normale gezichtsveld en kan alleen goed richten op objecten in en smal veld.
* Stamboomanalyse; hieruit blijkt dat de ziekte automaal dominant wordt overgedragen.
  + De ziekte is autosomaal want vader u is ziek ‘Bb’, en krijgt een zieke zoon ‘Bb’. Dus kan de ziekte niet x-chromosomaal zijn. Y-chromosomaal gaat ook niet want vrouwen hebben het ook. Iedereen die gezond is heeft ‘aa’; geen ziek gen. Om toch gezonde kinderen te krijgen met een zieke partner moet de partner ‘Aa’ hebben.
* Met behulp van OMIM een diagnose stellen
  + Steekwoorden: (night blindness) AND tunnel vision
  + Mogelijke ziektes:
    - [#617023 - RETINITIS PIGMENTOSA 75; RP75](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/617023)
    - [#268000 - RETINITIS PIGMENTOSA; RP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/268000)
    - [#260920 - HYPER-IgD SYNDROME; HIDS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/260920)
    - [#614500 - CONE-ROD DYSTROPHY 16; CORD16](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/614500)
    - [#608415 - PROLONGED ELECTRORETINAL RESPONSE SUPPRESSION; PERRS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/608415)
  + Welke genen horen bij de juiste ziekte: An autosomal dominant form of juvenile retinitis pigmentosa (see [604393](http://omim.org/entry/604393)) is caused by mutation in the AIPL1 gene ([604392](http://omim.org/entry/604392)).An autosomal dominant form of juvenile retinitis pigmentosa (see [604393](http://omim.org/entry/604393)) is caused by mutation in the AIPL1 gene ([604392](http://omim.org/entry/604392)).An autosomal dominant form of juvenile retinitis pigmentosa (see [604393](http://omim.org/entry/604393)) is caused by mutation in the AIPL1 gene ([604392](http://omim.org/entry/604392)).An autosomal dominant form of juvenile retinitis pigmentosa (see 604393) is caused by mutation in the AIPL1 gene (604392).
  + Potentiële kandidaat-genen:
    - Autosomal Dominant Inheritance

Hartong et al. (2006) stated that about 30 to 40% of retinitis pigmentosa cases show autosomal dominant inheritance. RP1 (180100) results from mutation in the RP1 gene (603937); RP4 (613731), from mutation in the rhodopsin gene (RHO; 180380); RP7 (608133), in the peripherin-2 gene (PRPH2; 179605); RP9 (180104), in the gene designated RP9 (607331); RP10 (180105), in IMPDH1 (146690); RP11 (600138), in PRPF31 (606419); RP13 (600059), in PRPF8 (607300); RP17 (600852), in CA4 (114760); RP18 (601414) in PRPF3 (607301); RP19 (601718), in ABCA4 (601691); RP27 (613750), in NRL (162080); RP30 (607921) in FSCN2 (607643); RP31 (609923), in TOPORS (609507); RP33 (610359), in SNRNP200 (601664); RP35 (610282), in SEMA4A (607292.0003); RP37 (611131), in NR2E3 (604485.0006); RP42 (612943), in KLHL7 (611119); RP44 (613769), in RGR (600342.0002); RP48 (613827), in GUCA1B (602275.0001); RP50 (613194), in BEST1 (607854); RP60 (613983), in PRPF6 (613979); and RP70 (615922), in PRPF4 (607795).

The RP63 locus (614494) maps to 6q23.

An autosomal dominant disorder described as pericentral retinitis pigmentosa is discussed in 180210.

* **Autosomal Dominant Inheritance**
  + [Hartong et al. (2006)](http://omim.org/entry/268000#32) stated that about 30 to 40% of retinitis pigmentosa cases show autosomal dominant inheritance. RP1 ([180100](http://omim.org/entry/180100)) results from mutation in the RP1 gene ([603937](http://omim.org/entry/603937)); RP4 ([613731](http://omim.org/entry/613731)), from mutation in the rhodopsin gene (RHO; [180380](http://omim.org/entry/180380)); RP7 ([608133](http://omim.org/entry/608133)), in the peripherin-2 gene (PRPH2; [179605](http://omim.org/entry/179605)); RP9 ([180104](http://omim.org/entry/180104)), in the gene designated RP9 ([607331](http://omim.org/entry/607331)); RP10 ([180105](http://omim.org/entry/180105)), in IMPDH1 ([146690](http://omim.org/entry/146690)); RP11 ([600138](http://omim.org/entry/600138)), in PRPF31 ([606419](http://omim.org/entry/606419)); RP13 ([600059](http://omim.org/entry/600059)), in PRPF8 ([607300](http://omim.org/entry/607300)); RP17 ([600852](http://omim.org/entry/600852)), in CA4 ([114760](http://omim.org/entry/114760)); RP18 ([601414](http://omim.org/entry/601414)) in PRPF3 ([607301](http://omim.org/entry/607301)); RP19 ([601718](http://omim.org/entry/601718)), in ABCA4 ([601691](http://omim.org/entry/601691)); RP27 ([613750](http://omim.org/entry/613750)), in NRL ([162080](http://omim.org/entry/162080)); RP30 ([607921](http://omim.org/entry/607921)) in FSCN2 ([607643](http://omim.org/entry/607643)); RP31 ([609923](http://omim.org/entry/609923)), in TOPORS ([609507](http://omim.org/entry/609507)); RP33 ([610359](http://omim.org/entry/610359)), in SNRNP200 ([601664](http://omim.org/entry/601664)); RP35 ([610282](http://omim.org/entry/610282)), in SEMA4A ([607292.0003](http://omim.org/entry/607292#0003)); RP37 ([611131](http://omim.org/entry/611131)), in NR2E3 ([604485.0006](http://omim.org/entry/604485#0006)); RP42 ([612943](http://omim.org/entry/612943)), in KLHL7 ([611119](http://omim.org/entry/611119)); RP44 ([613769](http://omim.org/entry/613769)), in RGR ([600342.0002](http://omim.org/entry/600342#0002)); RP48 ([613827](http://omim.org/entry/613827)), in GUCA1B ([602275.0001](http://omim.org/entry/602275#0001)); RP50 ([613194](http://omim.org/entry/613194)), in BEST1 ([607854](http://omim.org/entry/607854)); RP60 ([613983](http://omim.org/entry/613983)), in PRPF6 ([613979](http://omim.org/entry/613979)); and RP70 ([615922](http://omim.org/entry/615922)), in PRPF4 ([607795](http://omim.org/entry/607795)).
* The RP63 locus ([614494](http://omim.org/entry/614494)) maps to 6q23.
* An autosomal dominant disorder described as pericentral retinitis pigmentosa is discussed in [180210](http://omim.org/entry/180210).
  + Welk gen kies je uit voor mutatie analyse:
* Mutatie analyse op kandidaatgen(en) a.d.h.v. het gesequencte PCR fragment van het gen ; een of meerdere kandidaat-genen kunnen worden onderzocht op mutaties.
* Indien er géén mutatie in de kandidaat genen wordt aangetroffen kan het zijn dat de ziekte wordt veroorzaakt door een ander gen. Een ander kandidaat gen, óf een gen waarvan nog niet bekend is dat het de symptomen veroorzaakt.
  + (Targeted) Exome sequencing; een experiment dat met behulp met next generation sequencing (NGS) technologie het gehele eiwit-coderende deel van het genoom bestudeerd.
  + Filteren op pathogene varianten; exome sequencing levert gemiddeld tussen de 20000-50000 DNA varianten per exoom op. De kunst is dan om door middel van filteren op slimme criteria het aantal varianten zover te reduceren dat je pathogene varianten kunt vinden.
  + Verificatie van de pathogene variant; kandidaat pathogene varianten zullen dan met Sanger sequencing worden geverifieerd.
    - Mutatie analyse op genen met pathogene variant(opnieuw sequencen van PCR product van de locatie)
    - Stamboom analyse van de familie (segregatie analyse)