|  |  |
| --- | --- |
| **Ziekte van Alzheimer** | AD: APP (Amyloïd precursor ptoteïne), Chr. 21, gain of function gamasecretase |
| 10% erfelijk *en 90% sporadisch* | AD: preseniline 1 mutatie (30-40% van de gevallen) Chr. 14, puntmutatie, gain of function |
|  | AD: preseniline 2 (zeerzeldzaam) analoogaan PS-1 vermoedt men |
|  | *susceptibiliteitsgenen: ApoE op Chr.19 =>apoE en VLDL en HDL aanmaak,ε2,ε3 en ε4 allelen met 4 codon(112 en 158: Arg) als RF (3X stijgingbijheterozyg en 8X bij homo op 75j. 50% van het risicosporadischeAlzh.* |
|  | *Kleinererol: CLU, CR1, PICALM,* |
| **FTD (frontotemporaledegeneratie)** | AD mutatie in MAPT en progranulinealsoorzaak |
| 40% AD erfelijk en de rest sporadisch |  |
| **Creutzveld Jacob** | 10% familialemutatie (switch) dat AD is. Sticky eiwttendatgaanklitten=>prionen |
|  | Kanooksporadischoptreden door stochastischemutaties |
|  | Infectieusoverdraagbaar :zeerzeerzeldzaam |
| **GerstmannStrausslerScheinkersyndroom** | AD aandoening 1-10/ 100 000 000 (*heel belangrijkeklinischgegeven..)* |
| **Ziekte van Parkinson** | Alfa-synucleïnemutaties: dominanteovererving |
| *5% erflijk 90-95% sporadisch* | LRRK2 mutaties=>aantasting van Dardarine met recessiefpatroon (recessievevormenvaak de oorzaak van juvenielparkinson) |
|  | Parkine gen mutatie: recessief |
| **Ziekte van Huntington** | Trinucleotide (CAG) repeatexpansie van het Huntingtineeiwitchromosoom 4 exon 1: Dominant GoFmutatie. Bij 30 à 40 repeats is het pathologisch (nl: 4-10 repeats) |
| *100% familiaal* |  |
| **Ziekte van Wilson** | Autosomaalrecessieveziekte (loss of function): gen datcodeertvooreen AAA eiwit =>hepatolenticulairedegeneratie |
| **Dystonia musculorumdeformans** | Veralgemeendedystoniedatdeeluitmaakt van de niet-degeneratievebewegingsziekten: en kanautosomaal dominant of recessiefzijn |
| **Gilles de la tourette** | Nietgoedbegrepen maar zowelpaternelealsmaternele factor |
| **Essentiële tremor** | Meestalfamilialeovererving op autosomaaldominantewijze |
| **Spinocerebellaireataxie van Friedreich** | AutosomaalrecessieveaandoneingChromosoom 9 trinucleotide GAA repeat in een intron het frataxineeiwit (Loss of function van het eiwit: heel deel van het eiwitwordtnietmeeraangemaakt) datvooral in de dorsale root van het RM voorkomt en ook het hart en de beta-cellen van de pancreas |
| **Spinocerebellairatrofiebij de volwassene** | Tertra nucleotide mutatie in een exon (het is een repeat ziekte) maar kanooksporadischvoorkomen |
| **Amyotrofischelateralesclerose** | FUS/TLS puntmutatie=> dominant ALS |
| *10% erfelijk* | TDP-43 puntmutatie=>dominnat ALS en FTD |
|  | Chr. 9 p.21 ORF-72 hexanucleotide repeat expansion geeftAutosomaal dominant FTD & ALS |
|  | SOD-1 gen=>puntmutatie: dominant gain of function mutatie |
| **Spinomusculaireatrofie (SMA)** | Autosomaalrecessieveaandoening: Loss of function :komt in verschillendevormenvoor. Chr5q in het SMN, men heefteenhomozygoedeletienodig. Ernst wordtvooralbepaald door de al dannietaanwezigheid van naburigecompenserende SMA-achtigegenen. 1/60 is drager van de mutatie! |
| *Ziekte van Werdnig-Hoffmann/ SMA type I* | 2e meestvoorkomendevorm van genetischbepaaldezuigleingensterfte |
| *Ziekte van Werdnig-Hoffmann/ SMA type II* | Chronischevorm van de ziekte, kinderenoverlevenwatlanger |
| Ziekte van Kugelberg-Welander/SMA type III | Tweedelevensdecadebegint in bekken- en bovenbeenspeiren en daarnaschouder en bovenarmspieren |
| *SMA type IV* | Bijvolwassenenbeginnend |
| ***Ziekte van Strumpell-Lorraine (familialespastischeparese)*** | Autosomaaldominanteaandeoningthv het spastine gen (velegenengekend) |
| **Migraine** | CACNA1A-gen (voltage-geactiveerdecalciumkanaal) puntmutatie: AD monogenisch =>kunnenleiden tot familialehemiplege migraine |
| *ZZ monogenischeaandoeningen* | Na/K ATPase gen: AD dominantepuntmutatie=>kunnenleiden tot familialehemiplege migraine |
|  | Chromosoom 2=>neuronaalnatriumkanaal SCNA1 geïmpliceerd in epilepsie |
|  | KCNK18 gen: gen datcodeertvoor het TRESK (TWIK-related spinal cord potassium channel) K+ kanaal door calcineurine via gestegenintracellulairecalciumconcentratiesgestimuleerd. Klassieke migraine met arua: ***nonsense mutaties***in het gen |
|  |  |
| **Inflammatoireaandoeingen van ZS** |  |
| Creutzfeldt-Jakob disease | Autosomaaldominanteovererving in de familialevorm =>mutatie in Prp gen =>overgang van PrPcnaarPrPcjd (kanooksporadischoptreden, meeste van de gevallen en hiergelinkt met en erflijkegevoeligheidbij homozygote patiënten met codon 129 van Prp (met/met of val/val)=>meervatbaar |
| Multipelesclerose | IL7R- en IL2R= genen. Ookpolymorfismen in de HLA-regio's |
| Optischeneuropahtie van Leber | Mitochondrialepuntmutatiesdat tot erflijkacuut/subacuteverlies van het centraalgezichtsveldleidt |
| HNPP: hereditary neuropathy with pressure palsies | Autosomaaldominantegevoeligheidvoorzenuwaantasting door compressie |
| CMT: Charcot-Marie-Tooth | AD, AR en X-gebondenverianten. CMT1(80% van de gevallen= demyeliniserendevorm door schwanncelfout) door duplicatie op chromosoom 17 waar PMP22 gen ligt ( eiwit van belang in myeline) bijdeletie van de gen is erhereditaireneuropathie met gevoleigheidaandruk (ziemononeuropathie). CMT2 is de axonalevorm en komtvoorbij 20%. Erzijnookovergangsvormen. |
| DMD: Duchennemusculairedystrofie | X-gebondenspierziekte in het dystrofineeiwit (subsarcolemmaaleiwitstructuur van de spiervezel) 2/3 ptnhebbeneendeletie en 1/3 eenpuntmutatie. Manifesting carriers door geskewdelionisatie. Enstigevormen door out of frame deleties. Beperktevormen door in-frame deleties (evtziekte van becker) |
| DM: myotonedystrofie van Steinert | AD aandoening met zeerwisselendepenetratie. 90%: trinucleotidenrepeatexpansie (CTG) in het 3`uiteinde van DMPK (DM proteïne kinase) op chromo 19 met vooraleenmaterneleanticipatie (repeat expansie in de eicellen). Hoe langer de repeat hoe makkelijkerandere mRNA eraangaanbinden en op die manierstoornissengaanontstaandoor foutieve RNA processing. (Troponine=hart, Insuline-R= diabetes en Cl-kanaal= relaxatiemyotonie. 10% van de gevallen is het eentetranucleotide repeat en een zinc vinger die de ziekteveroorzaakt. |
| FSHD: facioscapulohumeraledystrofie | AD spieraandoening: Chromosoom 4q35 met in de subtelomerischeregioeenreductie van een reeks repeats (de D4Z4 repeats) normaal 11 tot 100 repeats maar bij FSHD zijner maar 1 tot 10 repeats. En de rest op pagina 88 snap iknietdus fuck it.. |
| Ziekte van Mc Ardle | Erfelijkezuremaltasedeficientiedat nu door enzymesubstitutiekanbehandeldworden. |
| OPMD: oculopharyngealemusculairedystrofie | AD door een N-terminale repeat (GCG= alanine) in PABN1 |