

Scheinvergabekriterien für das Fach „Humangenetik“

1. Anwesenheitspflichtige Veranstaltung:

Vorlesung "Klinische Humangenetik", 6. Semester, Montag 8.30-9.15 Uhr

2. Begleitende Veranstaltung:

Übungen zur Humangenetik, 6. Semester, Montag 9.15-10.00 Uhr

3. Leistungsnachweis:

Klausur mit Multiple Choice Fragen am Ende des 6. Semesters. Durch die erfolgreiche Bearbeitung von Übungsaufgaben, die in WueCampus bereit gestellt werden, können bis zu 4 Zusatzpunkte erworben werden.

4. Lernzielkatalog:

Inhalte der Lehrveranstaltung mit Leistungsnachweis im Fach Humangenetik (zweiter Studienabschnitt) orientiert am Gegenstandskatalog für das Fach Humangenetik (§27 Abs.1 Satz 4 ÄAppO)

1. Grundlagen der Humangenetik

1.1. Historische Entwicklung

1.1.1. Gültigkeit der Mendel'schen Regeln auch für den Menschen (Entdeckung der Blutgruppen, etc.)

1.1.2. Eugenik als vorherrschendes Konzept der Humangenetik in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts; Beispiele, warum Eugenik nicht funktioniert (Neumutationen, rezessive Mutationen in Gesunden, etc.)

1.1.3. Hardy-Weinberg-Gesetz

1.1.4. Beginn der modernen Humangenetik 1959 mit Aufklärung der chromosomalen Ursache des Down Syndroms; Etablierung der DNA-Sequenzanalytik in den 1970er und 1980er Jahren; Humangenomprojekt (1990-2001), Array und Next Generation Sequencing-Technologien

1.2. Zytogenetische und molekulare Grundlagen

1.2.1. Mitose und Meiose; Unterschiede zwischen männlicher und weiblicher Meiose als Grundlage für den väterlichen bzw. mütterlichen Alterseffekt

1.2.2. Väterlicher Alterseffekt für dominante Neumutationen; Beispiele für monogene (z.B. Achondroplasie, Kraniosynostosen) und multifaktorielle (z.B. Autismus, Intelligenzminderung) Krankheiten, die häufig durch Neumutationen bedingt sind

1.2.3. Mütterlicher Alterseffekt für die Entstehung von Chromosomenkrankheiten, insbesondere Trisomie 21

1.2.4. Struktur, Gengehalt, Funktion und Evolution der Geschlechtschromosomen

1.2.5. Struktur (5'UTR, Promotor, Exon, Intron, 3'UTR) und Regulation (Splicing, Prozessierung der mRNA) eines Säugergens; Genvarianten und Mutationen (Keimbahn versus somatisch)

1.2.6. Aufbau (Gene, repetitive DNA-Elemente, etc.), Variabilität und Evolution des menschlichen Genoms

1.3. Wichtige Begriffe und Werkzeuge

1.3.1. Syndrom: Definition, Anzahl und Häufigkeit humangenetischer Krankheitsbilder

- 1.3.2. Datenbanken (OMIM, Orphanet, etc.)
- 1.3.3. Genetische Beratung (Indikationen, Vorgehensweise, Aspekte und Konsequenzen)
- 1.3.4. Stammbaumanalyse, Stammbaumsymbole
- 1.3.5. Risikoberechnung bei monogenen und multifaktoriellen Krankheiten; Wiederholungsrisiken
- 1.3.6. Genetische Diagnostik (zytogenetische und molekulare Analyse-Methoden, Mutationsarten, genetische Heterogenität), Gendiagnostikgesetz, etc.

2. Monogene Erbkrankheiten

2.1. Autosomal-dominanter Erbgang

- 2.1.1. Vererbungsmodus, Stammbaum-Charakteristika, Wiederholungsrisiken bei verschiedenen Stammbaum-Konstellationen
- 2.1.2. Neumutation; selfish spermatogonial selection (z.B. der *FGFR3*-Mutation bei Achondroplasie)
- 2.1.3. Keimzellmosaik (z.B. bei Neurofibromatose Typ 1), Entstehung und Konsequenzen
- 2.1.4. Reduzierte Penetranz (z.B. bei erblichen Krebserkrankungen) und variable Expressivität (z.B. bei NF1, tuberöser Sklerose)
- 2.1.5. Chorea Huntington als Beispiel einer spätmanifestierenden Erkrankung: Pathogenese (Trinukleotidrepeat-Expansion im proteinkodierenden Teil eines Gens), Krankheitsverlauf, diagnostischer versus prädiktiver Gentest, Antizipation durch Repeatverlängerung in der männlichen Keimbahn
- 2.1.6. Myotone Dystrophie als Beispiel einer RNA-Erkrankung: Trinukleotidrepeat-Expansion im nicht-proteinkodierenden Teil (3'UTR) eines Gens, betroffene Organsysteme (Multisystem-Erkrankung), angeborene und spätmanifestierende Formen, Antizipation durch Repeatverlängerung in der weiblichen Keimbahn
- 2.1.7. Osteogenesis imperfecta; klinische und molekulare Einteilung; Mutationen mit dominant-negativem Effekt (schwerer Verlauf) versus Haploinsuffizienz (milderer Verlauf)
- 2.1.8. Marfan-Syndrom, klinische Merkmale und Pathogenese

2.2. Autosomal-rezessiver Erbgang

- 2.2.1. Vererbungsmodus, Stammbaum-Charakteristika
- 2.2.2. Berechnung der Heterozygotenfrequenz in der Bevölkerung (bei Kenntnis der Häufigkeit der Erkrankung); Berechnung von Wiederholungsrisiken bei verschiedenen Stammbaum-Konstellationen
- 2.2.3. Blutsverwandtschaft der Eltern als Risikofaktor für autosomal-rezessive und multifaktorielle Krankheiten
- 2.2.4. Unterschiedliche Häufigkeit von autosomal-rezessiven Krankheiten in verschiedenen Populationen, insbesondere ethnischen Isolaten mit Founder-Effekt (z.B. bei Tay-Sachs-Gangliosidose)
- 2.2.5. Heterozygotenvorteil (z.B. bei Thalassämien)

2.3. X-chromosomale Vererbung

- 2.3.1. Mechanismus und funktionelle Konsequenzen der X-Inaktivierung (Frauen als X-chromosomale Mosaik); Bedeutung des X-Chromosoms für kognitive Funktionen (X-chromosomal-rezessiv vererbte Intelligenzminderung); nicht-zufällige X-Inaktivierung
- 2.3.2. Vererbungsmodus bei X-chromosomal-rezessivem Erbgang, Stammbaum-Charakteristika, Wiederholungsrisiken bei verschiedenen Stammbaum-Konstellationen
- 2.3.3. Häufig Neumutationen (grossväterlicher Alterseffekt) und Keimzellmosaik

- 2.3.4. Hämophilie A und B: molekulare Pathogenese, Klinik und Therapie
- 2.3.5. Muskeldystrophie Typ Duchenne und Becker: Pathomechanismus (intragene Deletionen/Duplikationen mit bzw. ohne Leseraster-Verschiebung), klinischer Verlauf
- 2.3.6. X-chromosomal dominanter Erbgang bei Rett-Syndrom und Phosphatdiabetes

2.4. Mitochondriale Vererbung

- 2.4.1. Vergleich von Kerngenom (>22.000 Gene) und Mitochondrien-Genom (37 Gene)
- 2.4.2. Funktion der Mitochondrien-Gene in der Atmungskette (OXPHOS)
- 2.4.3. Heteroplasmie und andere Besonderheiten des mitochondrialen Erbgangs
- 2.4.4. Leber'sche Optikusatrophie und andere Krankheiten mit mitochondrialem Erbgang
- 2.4.5. Kernkodierte Mitochondrien-Krankheiten

2.5. Stoffwechselerkrankungen

- 2.5.1. Definition, Erbgänge, Eigenschaften, Populations-spezifische Häufigkeiten
- 2.5.2. Einteilung nach beteiligten Metaboliten oder Zellorganellen
- 2.5.3. Alkaptonurie als wichtiges historisches Beispiel
- 2.5.4. Phenylketonurie als Modell einer therapierbaren Stoffwechselerkrankung, Bedeutung für das Neugeborenen-Screening
- 2.5.5. Biochemische Screeningstests; Neugeborenen-Screening in Deutschland und seine Entwicklung
- 2.5.6. Enzymersatztherapien (z.B. bei Mukopolysaccharidosen)
- 2.5.7. Hämochromatose, Laktose-Intoleranz, familiäre Hypercholesterinämie als weitere Beispiele für wichtige Stoffwechselerkrankungen
- 2.5.8. Umfangreiche Carrier-Testung auf autosomal-rezessive Erkrankungen vor einer Schwangerschaft: Pros und Cons
- 2.5.9. Grundlagen zur Pharmakogenetik; Cytochrom-Varianten, Cholinesterase-Defekte

2.6. Syndromale und nicht-syndromale geistige Behinderung

- 2.6.1. Einteilung der geistigen Behinderung, Intelligenztests
- 2.6.2. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung geistiger Behinderung
- 2.6.3. Modell der fehlgesteuerten Gehirnentwicklung; Zusammenhang zwischen Kognition, Motorik, Verhalten und anatomischen Strukturanomalien
- 2.6.4. Unterschiedliche Erbgänge: Williams-Beuren-Syndrom (autosomal dominant), Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (autosomal-rezessiv), Fragiles X-Syndrom (geschlechtsgebunden), MELAS (mitochondrial)
- 2.6.5. Dismorphien in der Syndromologie anhand von Beispielen; Untersuchungsgang, Einsatz von Syndrom-Suchprogrammen (z.B. Possum)
- 2.6.7. Trinukleotidrepeat-Erkrankungen und Fragiles X-Syndrom: Pathomechanismus (Expansion im 5'UTR), Prämutationen (Repeatverlängerung in der weiblichen Keimbahn, FXTAS), klinische Manifestation von expandierten Allelen bei Knaben und Mädchen
- 2.6.8. Contiguous gene syndrome und Williams-Beuren-Syndrom

3. Multifaktorielle Krankheiten

3.1. Grundlagen multifaktorieller Vererbung

- 3.1.1. Quantitative Merkmale (z.B. Intelligenz und Körpergröße) und qualitative Merkmale (z.B. angeborene Fehlbildungen); Schwellenwertmodell

- 3.1.2. Empirische Risikoziffern, Wiederholungsrisiken bei erst- und zweitgradig Verwandten; Abhängigkeit des Wiederholungsrisikos von Verwandtschaftsgrad, Zahl und u.U. Geschlecht der betroffenen Familienmitglieder, sowie vom Schweregrad deren Erkrankung
- 3.1.3. Wirkung von verschiedenen Genen (fast immer mit geringer Effektstärke) und Umweltfaktoren
- 3.1.4. Werkzeuge zur Identifizierung von Risikogenvarianten: Zwillingsstudien, familiäre Aggregation, (genom-weite) Assoziationsstudien

3.2. Angeborene multifaktorielle Krankheiten

- 3.2.1. Neuralrohrdefekte: entwicklungsgeschichtliche Entstehung, verschiedene Ausprägungen (Spina bifida, Meningomyelocele, Anenphalus), Folsäureprophylaxe in der Schwangerschaft, Wiederholungsrisiken, Pränataldiagnostik
- 3.2.2. Lippen-Kiefergaumenspalten
- 3.2.3. Carter-Effekt bei Pylorusstenose (männliches Geschlecht häufiger betroffen) und angeborener Hüftdysplasie (weibliches Geschlecht häufiger betroffen)

3.3. Multifaktorielle Krankheiten des Erwachsenenalter (komplexe Krankheiten)

- 3.3.1. Kardiovaskuläre, metabolische und psychiatrische Krankheiten; im Vergleich zu anderen multifaktoriellen Krankheiten, hohes Wiederholungsrisiko bei einem Elternteil mit Schizophrenie
- 3.3.2. Morbus Alzheimer: monogen bedingte frühmanifestierende und spätmanifestierende multifaktorielle Formen; Stadieneinteilung und Diagnostik; *APOE4* als Risikogenvariante für die spätmanifestierende Form; empirische Risikoziffern
- 3.3.3. Infektionskrankheiten: Abhängigkeit des HIV-Infektionsrisikos von der Anzahl der *CCR5* (Rezeptor) und *CCL3LI* (Ligand)-Genkopien
- 3.3.4. Protektive und prädisponierende Genvarianten wurden durch die Lebensbedingungen über einen evolutionär langen Zeitraum selektioniert und sind deshalb Populations-abhängig

4. Störungen der frühen Embryonalentwicklung und Teratogenese

4.1. Frühe embryonale Entwicklung

- 4.1.1. Zwillings- und Mehrlingsbildung beim Menschen; Unterschied zwischen eineiigen und zweieiigen Zwillingschwangerschaften; anatomische Unterschiede und Risiken
- 4.1.2. Achsenbildung und frühe Organogenese beim Menschen; Grundprinzipien der zugrundeliegenden zellulären Mechanismen (Induktion, Migration, Diffusion, Apoptose)
- 4.1.3. Gastrulation und Keimblattbildung, Teratombildung
- 4.1.3. Extremitätenentwicklung und deren Störung (Phokomelie-Syndrome)

4.2. Teratogenese

- 4.2.1. Geburtsdefekte geben Informationen über den zeitlichen Ablauf der embryonalen Entwicklung; Bedeutung für die Teratogenese
- 4.2.2. Deformation (z.B. Amnionbänder) und Disruption (z.B. Thalidomid-Embryopathie)
- 4.2.3. Bekannte Teratogene: Fehlernährung der Mutter, virale und bakterielle Noxen, wichtige teratogen-wirkende Medikamente und Genussstoffe (z.B. Alkohol)

5. Chromosomenstörungen

5.1. Grundlagen

- 5.1.1. Chromosomenstruktur und Funktion
- 5.1.2. zur Chromosomenanalyse geeignete Gewebe; Methoden der Chromosomenpräparation,

Bänderungstechniken, Karyotyp-Interpretation, ISCN-Nomenklatur

5.1.3. Aneuploidien und ihre Entstehung; Nondisjunction in der Meiose; mütterlicher Alterseffekt; postzygotische Mosaik

5.1.4. Strukturelle Aberrationen

5.2. Aneuploidien von Autosomen

5.2.1. Mögliche Ursachen von Down-Syndrom: freie Trisomie 21, Mosaik, Translokationstrisomien

5.2.2. Entwicklungsstörung bei Down-Syndrom; Dysmorphien, innere Fehlbildungen, therapeutische Massnahmen, Bedeutung der Frühförderung, Selbsthilfegruppen, gestiegene Lebenserwartung, hohes Risiko für M. Alzheimer im Erwachsenenalter, etc.

5.2.3. Trisomie 13 und 18: Entstehung, Klinik und Prognose

5.3. Aneuploidien der Geschlechtschromosomen

5.3.1. Turner-Syndrom: Monosomie X (i.d.R. Fehlen des väterlichen Geschlechtschromosoms, kein Alterseffekt), Mosaik, strukturelle Aberrationen

5.3.2. Klinische Merkmale von Turner-Syndrom: primärer Kleinwuchs (Behandlung mit Wachstumshormon), primäre Amenorrhoe (Behandlung mit weiblichen Geschlechtshormonen), Infertilität

5.3.3. Spontanabort der meisten Schwangerschaften mit Monosomie X

5.3.4. Klinefelter-Syndrom: klinische Merkmale, Therapie mit männlichen Geschlechtshormonen, eventuell Anwendung von assistierten Reproduktionsmassnahmen (TESE und ICSI), Brustkrebsrisiko

5.3.5. XXX-Frauen und XYY-Männer

5.4. Strukturelle Aberrationen

5.4.1. Robertson'sche und reziproke Translokationen, Inversionen, Deletionen

5.4.2. Mögliche Konsequenzen von balanzierten elterlichen Rearrangements: Fertilitätsprobleme, Spontanaborte, Nachkommen mit unbalanzierten Karyotypen

5.4.3. Zytogenetisch sichtbare Mikrodeletionen: partielle Monosomie 5p (Katzenschrei-Syndrom) und Monosomie 4p (Wolf-Syndrom)

5.5. Molekulare Zytogenetik

5.5.1. Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung zum Nachweis von Mikrodeletionen, FISH-Schnelltest, etc. Molekulare Karyotypanalyse mit array CGH (Comparative Genomic Hybridization) und SNP-Arrays

5.5.2. Zytogenetisch kryptische Mikrodeletionssyndrome, z.B. DiGeorge-Syndrom, Williams-Beuren-Syndrom, etc.

5.6. Spontanaborte

5.6.1. Chromosomenstörungen als Hauptursache für Spontanaborte im ersten Trimester; Triploidie, Turner-Syndrom, Trisomie 16, etc.

5.6.2. Genetische Ursachen für multiple Aborte; Aberrationen der Geschlechtschromosomen oder balanzierte Translokationen bei einem Elternteil; Thrombophilien

6. Reproduktions- und Pränatalmedizin

6.1. Fertilitätsstörungen

6.1.1. Genetische Ursachen für männliche Infertilität: Chromosomenstörungen (z.B. Klinefelter), Deletionen des Azoospermiefaktors, Samenleiteraplasie aufgrund von spezifischen (compound heterozygoten) Mutationen im *CFTR*-Gen für zystische Fibrose

6.1.2. Genetische Ursachen für weibliche Infertilität: Chromosomenstörungen (z.B. Turner), Prämutationen im *FMRI*-Gen für fraX-Syndrom bedingen vorzeitige Ovarialinsuffizienz

6.2. Störungen der Geschlechtsentwicklung

6.2.1. Gonosomale (*SRY*) und autosomale geschlechtsdeterminierende Gene

6.2.1. Monogen Syndrome mit Störung der Geschlechtsbestimmung (z.B. XX-Männer) und Geschlechtsdifferenzierung (z.B. testikuläre Feminisierung, adrenogenitales Syndrom)

6.2.3. Kriterien für die Geschlechtszuordnung (genetisch, somatisch, sozial, personenstandsrechtlich)

6.3. Pränataldiagnostik

6.3.1. Indikationen: mütterlicher Alterseffekt (für Chromosomenkrankheiten), Erbkrankheit in der Familie, mütterliche Angst, etc.

6.3.2. Gesetzliche Grundlagen: Gendiagnostikgesetz erfordert Beratung vor Durchführung einer vorgeburtlichen Diagnostik und zur Befundmitteilung; keine Pränataldiagnostik für spätmanifestierende Krankheiten; Schwangerschaftskonfliktgesetz reguliert u.a. den Schwangerschaftsabbruch (z.B. Bedenkzeit zwischen Befundmitteilung und Abbruch, Angebot von psychosozialen Beratungen, etc.); §218 definiert die Voraussetzungen für die Strafflosigkeit bei Schwangerschaftsabbruch

6.3.3. Nichtinvasive Verfahren: Ersttrimester-Screening (mütterliches Alter, mütterliche Serum-Parameter, Nachkentransparenz im Ultraschall), Fehlbildungsultraschall, Hochdurchsatzsequenzierung von freier fetaler (und mütterlicher) DNA aus dem mütterlichen Blut

6.3.4. Invasive Verfahren: Chorionzottenbiopsie (10.-12. Schwangerschaftswoche, Fehlgeburtenrisiko von 2-5%, insbesondere bei hohem Risiko für ein krankes Kind und Schwangerschaftsabbruch) und Amniozentese (16. SSW, Zellen müssen 1-2 Wochen angezüchtet werden, Fehlgeburtenrisiko <0.5%; insbesondere bei mütterlichem Altersrisiko; Schnelltest)

6.3.5. Pränataldiagnostik von Chromosomenkrankheiten (insbesondere Trisomie 21), monogenen Erbkrankheiten (z.B. bei spinaler Muskelatrophie und fraX) und multifaktoriellen Krankheiten (z.B. Neuralrohrdefekten und angeborene Herzfehlern)

6.4. Präimplantationsdiagnostik

6.4.1. Ablauf der Präimplantationsentwicklung in utero und im Reagenzglas; Präimplantationsdiagnostik nur bei assistierter Reproduktion möglich

6.4.2. Embryonenschutzgesetz definiert den Beginn menschlichen Lebens (Kernverschmelzung) und verbietet Präimplantationsdiagnostik an totipotenten embryonalen Zellen (Blastomeren-Biopsie)

6.4.3. Möglich sind in Deutschland die Diagnostik an nicht-totipotenten Trophoblast-Zellen (Trophektoderm-Biopsie) und die Polkörperdiagnostik (Präkonzeptions-Analyse)

6.4.4. Sinnvolle (schwere Erbkrankheit in der Familie) und nicht-sinnvolle (Geschlechtsselektion, Aneuploidie-Screening) Indikationen für eine Präimplantationsdiagnostik

7. Epigenetik

7.1. Grundlagen der epigenetischen Vererbung

7.1.1. Vererbung von Information, die nicht in der DNA-Sequenz selbst kodiert ist, sondern durch reversible biochemische Modifikationen der DNA (z.B. DNA-Methylierung) und des Chromatins (Histonmodifikationen); im Gegensatz dazu beruht die Mendel'sche Genetik auf irreversiblen Gen- und Chromosomenmutationen/veränderungen

7.1.2. Epigenetische Genomreprogrammierung in der Keimbahn und im frühen Embryo

- 7.1.3. Imprinting, elternspezifische Genaktivitäten, Geschlechterkonflikt-Hypothese
- 7.1.4. Epigenetische Genregulation bei Entwicklung, Differenzierung und Krankheitsprozessen (ein Individuum, ein Genom, 1000 Epigenome)

7.2. Abnormale menschliche Schwangerschaften

- 7.2.1. Dermoidzysten und Teratome bei digynischen und parthenogenetischen Schwangerschaften mit zwei weiblichen Genomen
- 7.2.2. Komplette Blasenmolen bei diandrischen Schwangerschaften mit zwei männlichen Genomen
- 7.2.3. Unterschiedliche Phänotypen bei diandrischen (partielle Blasenmole) und digynischen (multiple Fehlbildungen) Triploidien

7.3. Imprinting-Krankheiten

- 7.3.1. Entstehungsmechanismen: uniparentale Disomien, Mikrodeletionen auf dem väterlichen bzw. mütterlichen Chromosom, Imprinting-Mutationen (DNA-Methylierungsstörungen)
- 7.3.2. Silver-Russel-Syndrom (SRS) bei UPD7 oder abnormaler Hypomethylierung der ICR1 auf Chromosom 11; phänotypische Merkmale
- 7.3.3. Maternale und paternale UPD14
- 7.3.4. Prader-Willi-Syndrome und Angelman-Syndrom als "reziproke" Imprinting-Krankheiten auf Chromosom 15; molekulare Ursachen und phänotypische Manifestation der Krankheitsbilder
- 7.3.5. Beckwith-Wiedemann-Syndrom durch unterschiedliche Störungen der ICR1 (*IGF2-H19*) oder ICR2 (*LIT1*) auf Chromosom 11; phänotypische Manifestation; BWS (Riesenwuchs) und SRS (Zwergwuchs) aufgrund von reziproken Methylierungsdefekten der ICR1 auf Chromosom 11

7.4. Fetal Origins of Health and Disease (DOHAD), Barker-Hypothese

- 7.4.1. Ungünstige Umweltbedingungen in der frühen Entwicklung führen zu persistierenden epigenetischen Veränderungen, welche mit einer erhöhten Suszeptibilität für zahlreiche (kardiovaskuläre, metabolische, psychiatrische) Krankheiten im späteren Leben einhergehen
- 7.4.2. Das Agouti-Mausmodell als Beispiel für die Auswirkungen des Zufalls, positiver und negativer Umweltfaktoren in der frühen Embryonalentwicklung
- 7.4.3. Epigenetische Effekte von assistierten Reproduktionsmassnahmen
- 7.4.4. Epigenetische Effekte von materno-fetaler Überernährung (z.B. bei Gestationsdiabetes und maternaler Adipositas) bzw. Unterernährung (bei Hungersnöten)

8. Genetik von Krebserkrankungen

8.1. Onkogenese bei sporadischen Tumoren

- 8.1.1. Definitionen: Onkogene, Tumorsuppressorgene, Fusionsgene, Mutationsmechanismen, loss-of-function und gain-of-function Mutationen, exogene Krebssequenzen
- 8.1.2. Aktivierung von Protoonkogenen bei Leukämien (CML, AML, ALL); Pathomechanismen und spezifische Therapie
- 8.1.3. Adenom-Karzinom-Sequenz beim Kolonkarzinom: Polypenbildung, β -Catenin abhängiger WNT-Signalweg, RAS-Genfamilie, Genamplifikation, chromosomale Instabilität, loss of imprinting

8.2. Erbliche Tumorsyndrome

- 8.2.1. Two-Hit Modell von Knudson am Beispiel des familiären Retinoblastoms, Verlust der Heterozygotie, Wirkung von Tumorsuppressorgenen
- 8.2.2. Multiple endokrine Neoplasie Typ 1: Definition, Symptome, Tumorspektrum, *MEN*-Gen, Diagnostik

- 8.2.3. Multiple endokrine Neoplasie Typ 2: *RET*-Gen, Phänotypen der klinischen Subtypen, Genotyp-Phänotyp-Korrelation, klinische Betreuung von Familien
- 8.2.4. Erbllicher Brust- und Eierstockkrebs: Gegenüberstellung sporadischer versus familiärer Brustkrebs, ursächliche Gene (DNA-Reparatur), Tumorspektrum, Einschlusskriterien, Risikospezifizierung mittels Software, Tumorfrüherkennungsmöglichkeiten, prophylaktische Operationen, Differentialdiagnose Li-Fraumeni-Syndrom
- 8.2.5. Erblliches Kolonkarzinom, HNPCC/Lynch-Syndrom: klinische Charakteristika, Tumorspektrum, Pathomechanismus mit Mikrosatelliteninstabilität, Ausfall der DNA-Mismatch-Reparaturproteine, Tumorprogressionsmodell, Tumorfrüherkennungsuntersuchungen, Einschlusskriterien, Vorgehen bei klinischer Abklärung
- 8.2.6. Familiäre adenomatöse Polyposis: Klinische Charakteristika, *APC*-Gen, Tumorprogressionsmodell, Tumorfrüherkennungsuntersuchungen, prädiktive Testung von Kindern, abgeschwächte Verlaufsform, Differentialdiagnose *MUTYH*-assoziierte Polyposis
- 8.2.7. Fanconi-Anämie: klinische Charakteristika, Proteine des Fanconi-Komplexes
- 8.2.8. Gorlin-Goltz-Syndrom: klinische Charakteristika, *PTCH1*-Gen, Klinische Patientenbetreuung