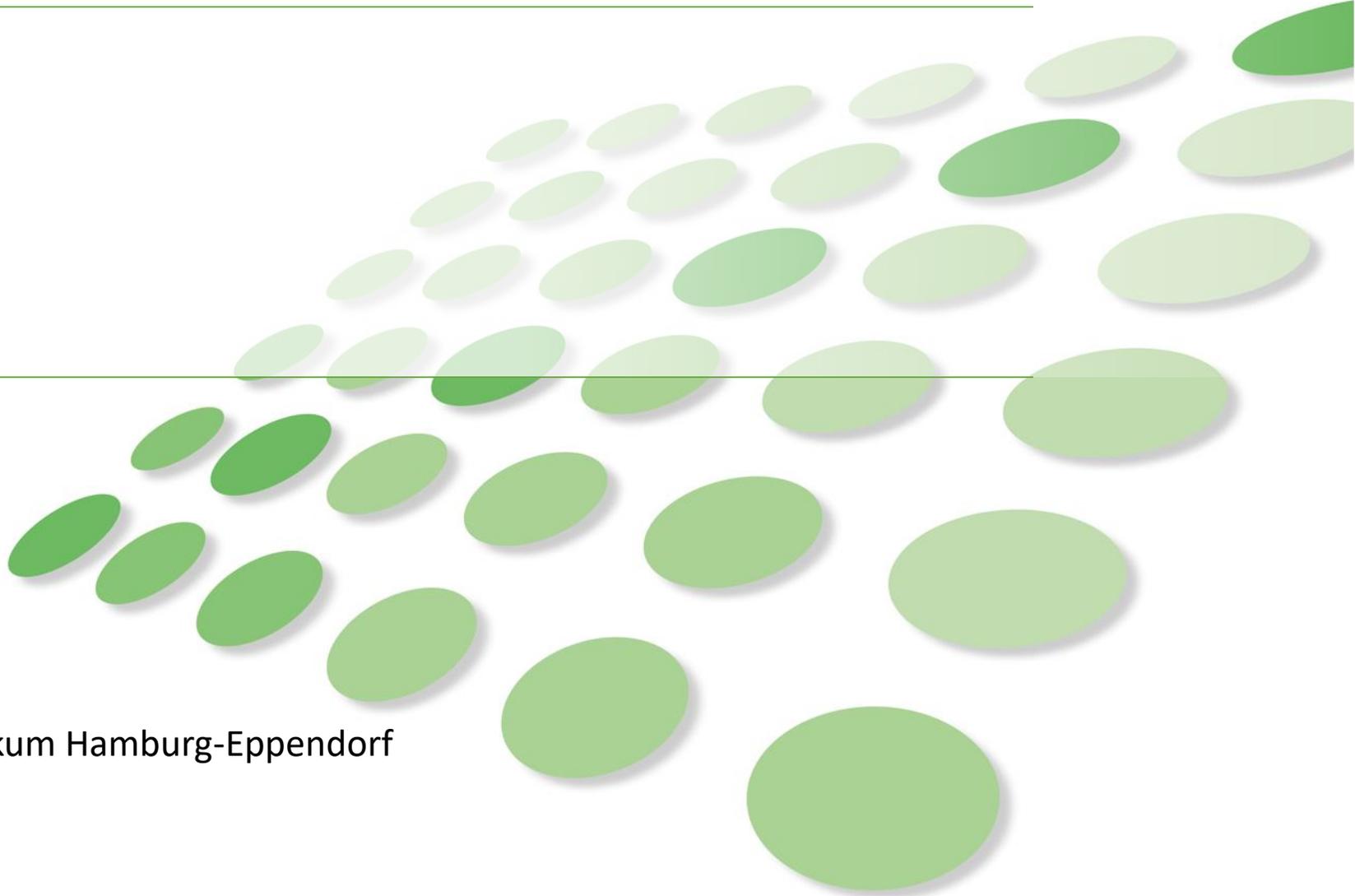


Genetische Grundlagen

Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Volk

FA für Humangenetik

Institut für Humangenetik Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



Präambel

Die Online-basierte Fortbildung richtet sich insbesondere an ärztliche Mitarbeitende aus zertifizierten Brustkrebszentren und Gynäkologischen Krebszentren, die eine Kooperation mit einem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs anstreben oder bereits abgeschlossen haben. Als Teilnehmende an der Online-basierten Fortbildung erhalten Sie alle relevanten Informationen und Lerninhalte, die für Ihre Kooperation und Ihre aktive Beteiligung an der Aufklärung zur genetischen Untersuchung Ihrer Patientinnen und Patienten nötig sind.

Die Online-basierte Fortbildung besteht aus zwei Teilen: aus Online-Vorträgen sowie einer Hospitation in einem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs. Im Anschluss an die Vorträge bieten wir Ihnen eine kurze Wissensabfrage an, bei der eine Rate von 70 % richtiger Antworten erforderlich ist. Nach erfolgreicher Teilnahme an den Vorträgen und der Wissensabfrage wird Ihnen innerhalb weniger Tage eine Bestätigung an Ihre E-Mail-Adresse zugesandt. Bitte bringen Sie diese Bestätigung sowie das Formular zum Hospitationsnachweis (auf der Lernplattform zu finden) zur Hospitation im Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs mit, mit dem Ihre Klinik einen Kooperationsvertrag abschließen möchte bzw. bereits abgeschlossen hat. Die Terminabstimmung für die Hospitationen können Sie selbst flexibel vornehmen (Kontakt Daten der Zentren finden Sie auf der Lernplattform). Im Anschluss an die Hospitation können Sie sich dann mit dem unterschriebenen und eingescannten Dokument „Hospitationsnachweis“ bei der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. melden, um das finale Zertifikat zu erhalten, das 2 Jahre gültig ist (Kontakt Daten auf der Lernplattform).

Das Vorliegen eines gültigen Zertifikats bei mindestens einer ärztlichen Mitarbeiterin bzw. einem ärztlichen Mitarbeiter ist eine der Voraussetzungen für den Abschluss bzw. die Aufrechterhaltung eines Kooperationsvertrages mit einem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs .

Wir hoffen, dass Ihnen unser neues Lernformat gefällt und wünschen Ihnen eine interessante Fortbildung und viel Erfolg!

Lernziele

Nach erfolgreicher Absolvierung dieses Lernmoduls wissen Sie...

- was der Unterschied zwischen einer nicht-erblichen und erblichen Tumorerkrankung ist.
 - was Kennzeichen der autosomal-dominanten Vererbung sind.
 - was die Begriffe „Penetranz“, „Expressivität“ und genetische „Heterogenität“ beschreiben
-

Charakteristika von Krebszellen

Anhäufung
mehrerer
genetischer
Veränderungen

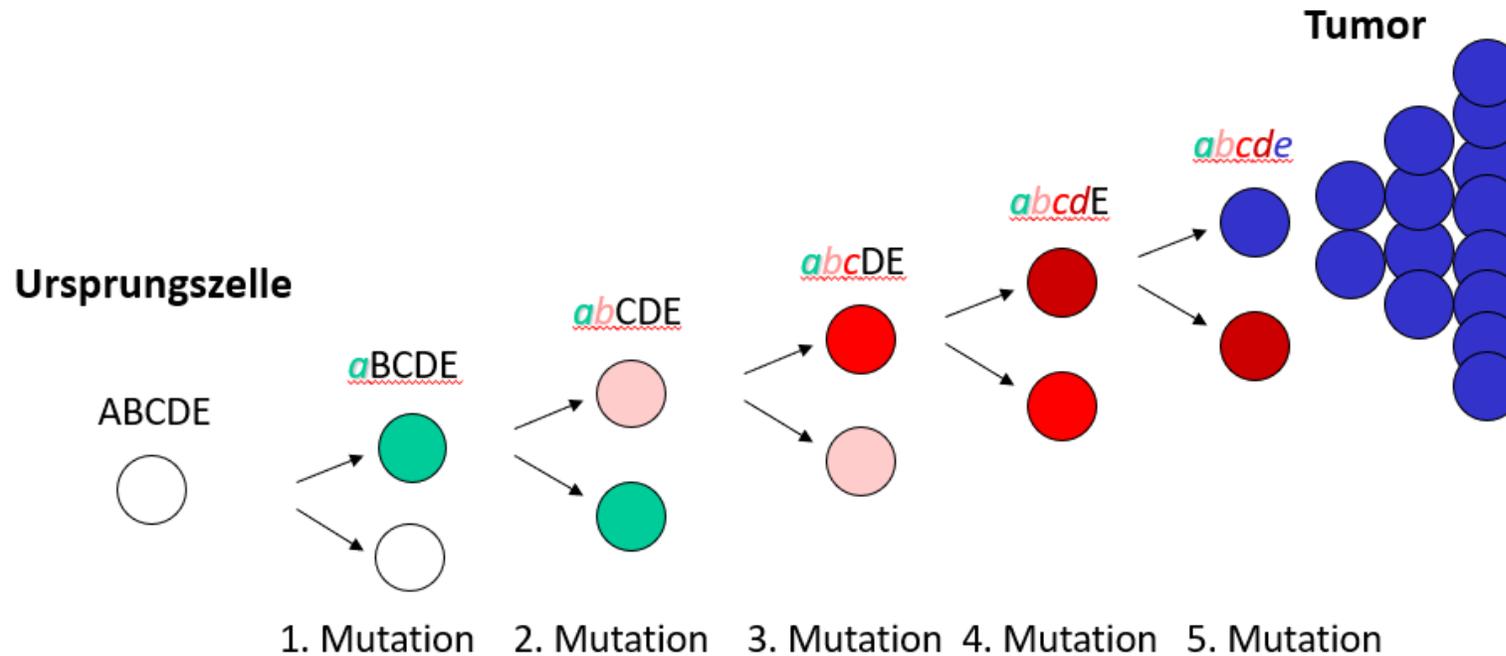


Krebserkrankung



Krebsentstehung

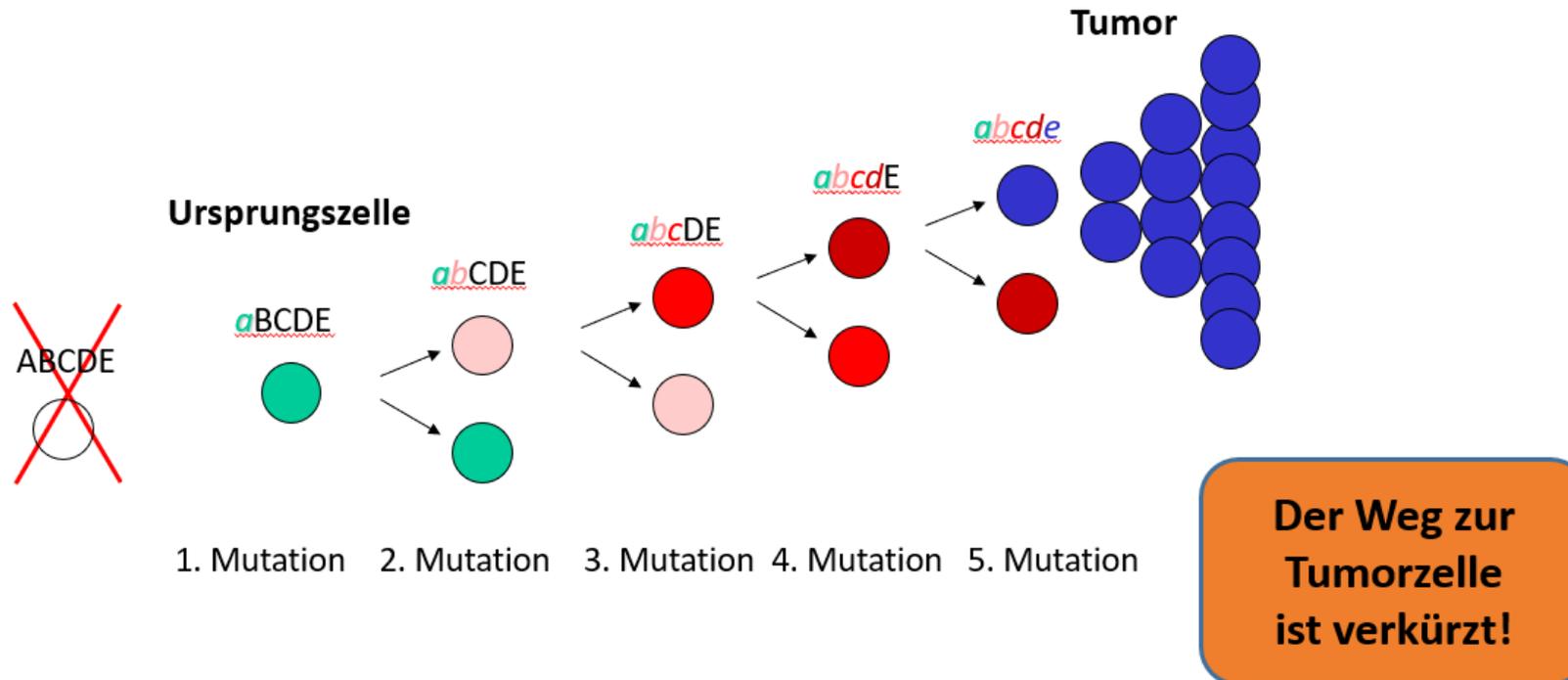
Zwischen 5 und 7 aufeinanderfolgende Mutationen in unterschiedlichen Genen sind für die Entstehung einer Krebszelle nötig.



Jede Mutation verschafft der Zelle einen Wachstumsvorteil gegenüber nicht mutierten Zellen!

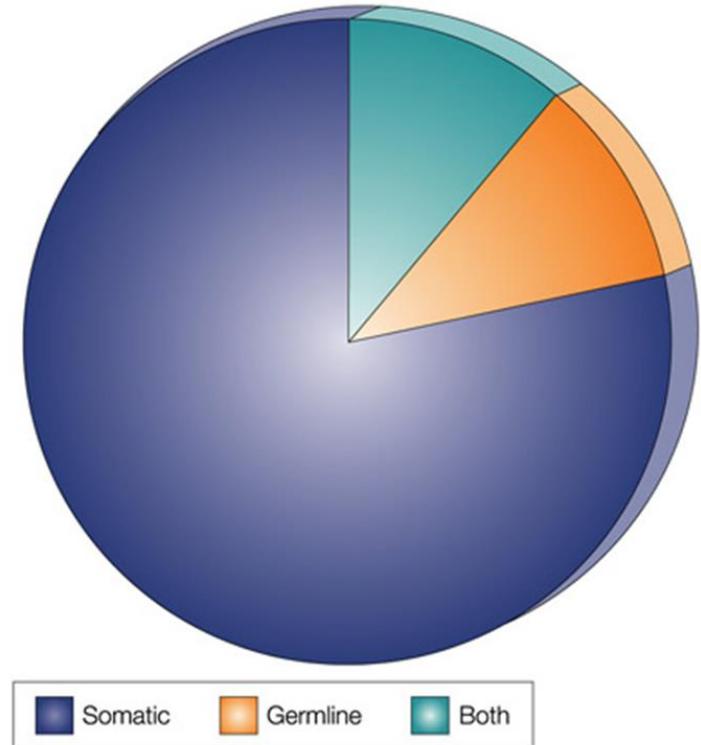
Krebsentstehung

Bei Anlageträgern für eine erbliche Tumorerkrankung liegt in jeder Körperzelle bereits eine Mutation vor.

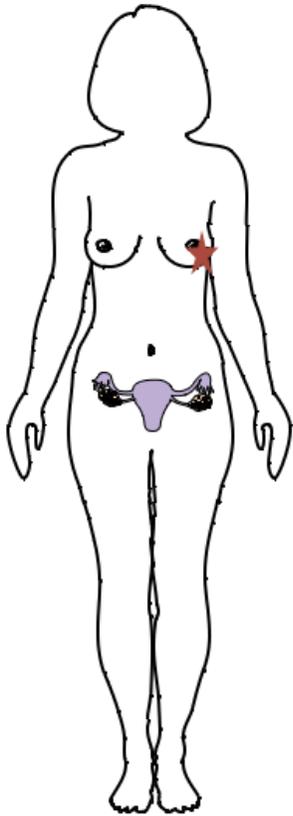


Sporadischer und erblicher Krebs

- **Erbliche Tumore aufgrund von Keimbahn-Mutationen: 5-10%**
- **Sporadische Tumore aufgrund von somatischen Mutationen**



Sporadischer und erblicher Krebs



Somatische Mutation:

Die Mutation ist in dem betroffenen Körpergewebe (somatisch) neu entstanden und findet sich nur im Bereich des Tumors

Eine Vererbung an die Nachkommen erfolgt in der Regel nicht (Ausnahme Keimzellmosaik)



Keimbahnmutation:

Die Mutation liegt bereits in der Keimzelle des betroffenen Individuums vor (Keimbahnmutation) und ist in allen Körperzellen vorhanden.

Über die Keimzellen erfolgt auch eine Weitergabe an die Hälfte der Nachkommen

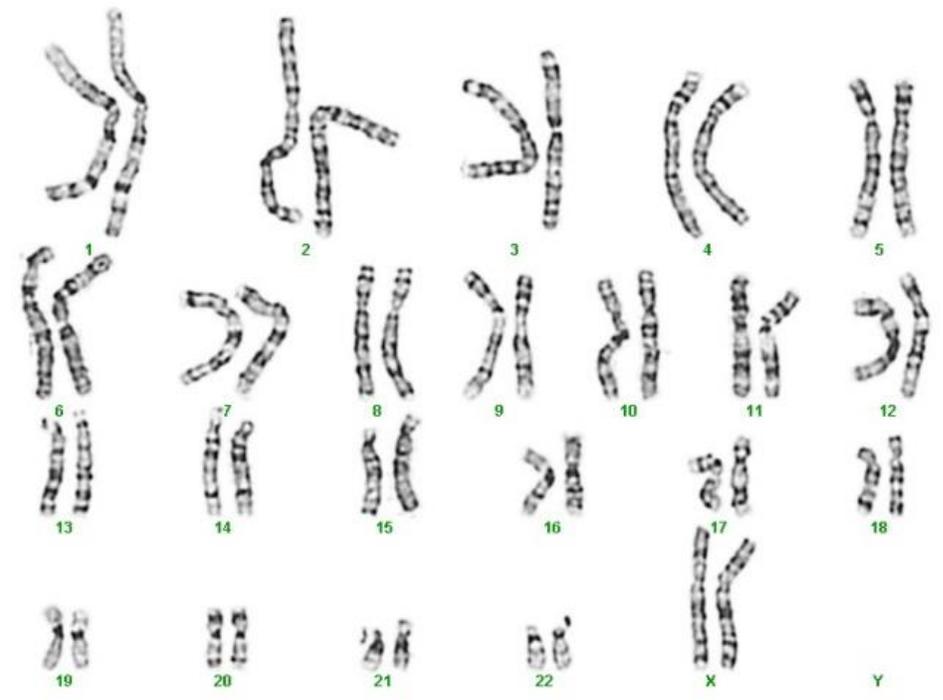
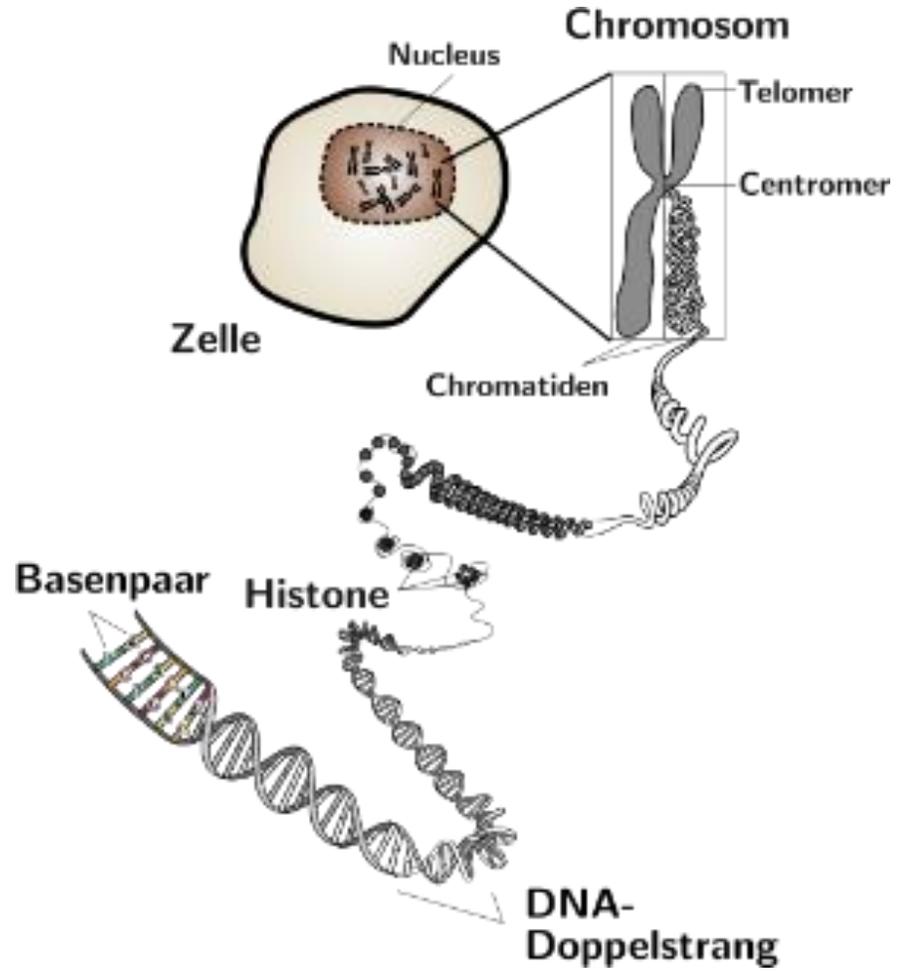
Hinweise auf eine familiäre Krebsprädisposition

- **Oft junges Erkrankungsalter**
 - **mehr als ein Tumor bei einer Person**
 - **verschiedene Tumore aus dem für ein spezifisches Tumordispositionssyndrom typischen Spektrum bei einer oder bei verschiedenen Personen einer Familie**
 - **mehrere Erkrankte in einer Familie, oft in aufeinander folgenden Generationen**
 - **ungewöhnliche Manifestation (z.B. Brustkrebs beim Mann)**
 - **seltene Tumorentität/Histologie und/oder ungewöhnliche Lokalisation**
-

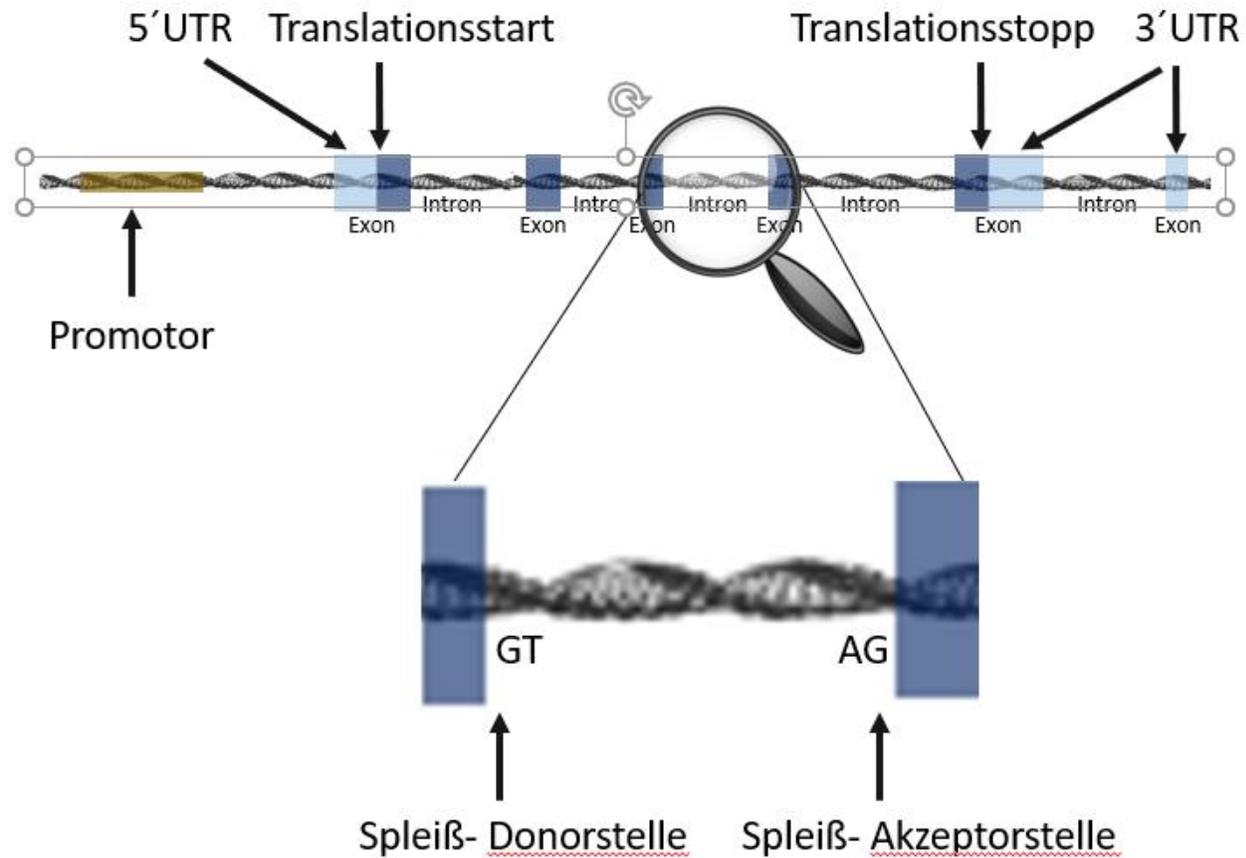
Prävalenz familiärer Tumorsyndrome

Krankheit	Prävalenz	Gen
Li-Fraumeni-Syndrom	1:5.000 - 1:20.000	<i>TP53</i>
adenomatöse Polyposis coli (FAP)	1:6.000 - 1:30.000	<i>APC</i>
Multiple endokrine Neoplasie Typ 2	1:35.000	<i>RET</i>
Neurofibromatose Typ 1	1:3.000	<i>NF1</i>
Retinoblastom	1:20.000	<i>RB1</i>
Brust- und/oder Ovarialkrebs	1:400 - 1:500	<i>BRCA1/BRCA2</i>
Lynch-Syndrom/Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC)	1:440	<i>MLH1/PMS2/MSH2/MSH6</i>

Organisation des genetischen Materials

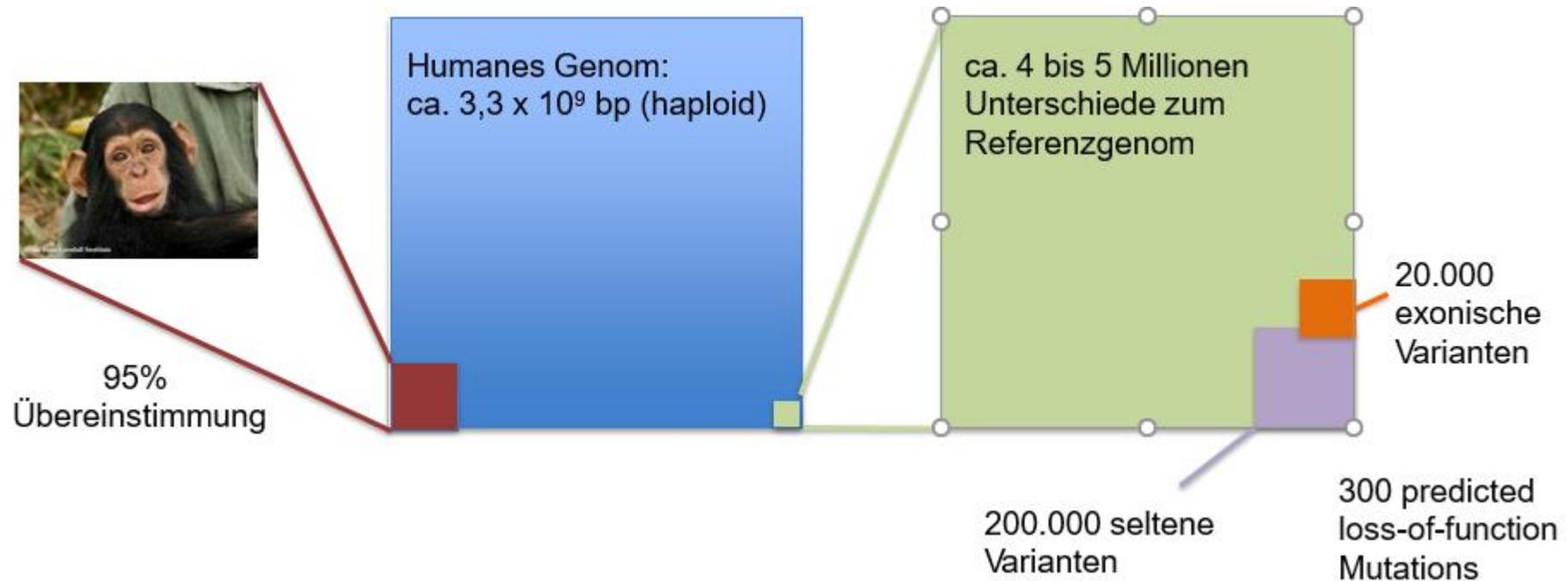


Aufbau eines Gens



Genveränderungen können in unterschiedlichen Regionen eines Gens lokalisiert sein.

Genetische Varianten



- Ein typisches humanes Genom eines einzelnen Individuums unterscheidet sich vom "Referenzgenom" an 4 bis 5 Millionen Stellen (1000GP Project Consortium, Oct. 2015).
- Die Datenbank dbSNP kennt über 150 Millionen Nukleotidveränderungen (release 146).

Genetische Varianten

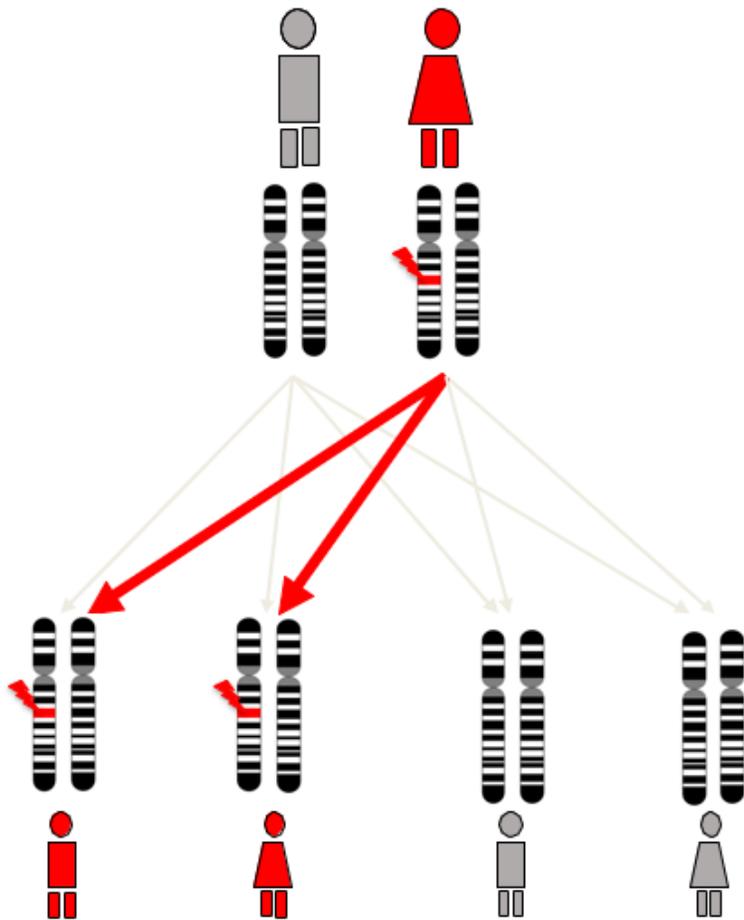
AAATATCTATATTCCAATCTCATATTCTTATTTATTTAATGCTCTTGAACATCTCTAGAAAATGTTTTTCCGTAACGCTTCGA
ATCAATGTGTCTCTGTAGTCTTAATATATTTTTGATATTTATATTTGATGCTATGTAGAT [C/G] CAACATTTCTGGGTGTAAAC
TTTCTAGCTATATCTTTGTTTTGCTATTCACTCTAAATGACTCTTTTTGAGTCTCTTGAATTTTACTTTGCCGCCAAATAATAC
TCTCCCCTTTGAAACTAATTGTTATATCTTCTTTCTTTGTACCAGAGTACACTTTAATAGGGGAGTCAGCTTATATATTTTGT
AAGAGATATCTCTAAAGGGGTGGCATTATGTTGACATCCACCAAGCAGGCTACAATCAGTGCCTCTGTCTGGTTATTTTCCAT
ATGTTTCCTCTCATTTCAGTTAGAAATTGCATGGGCTGAATGGTAACATTTATGGCTCTATGACAAGTTCTTGCAAATAGGTGT
CCAGGTAACAGCTGTGGTCAGATATTCTCTCATAACTTCTGATGCTTATGGAAACAACTGTGGCTTCTTTATTAGATGTATGG
AAAAGATCCTTGGTGGGAAGAGATGAATGAGAATATGTTTTCAAGTATTGGGACAACTAGGATTACTTAACATTAGCCCCTCC
AAGCACTGAAAATGTCTTGTTC [C/T] GATCACTCTTTATATATTGTACTTTTGAAAAGTTCTACATATTCTCAAACTATTT
GGCCATGAAGGTGGATGACTCCAATGTCTTTTCCAAGCCTATAATTCTACAATTCTATAGAATAAAAAGATCCATCAACAAATC



Polymorphismus oder Mutation

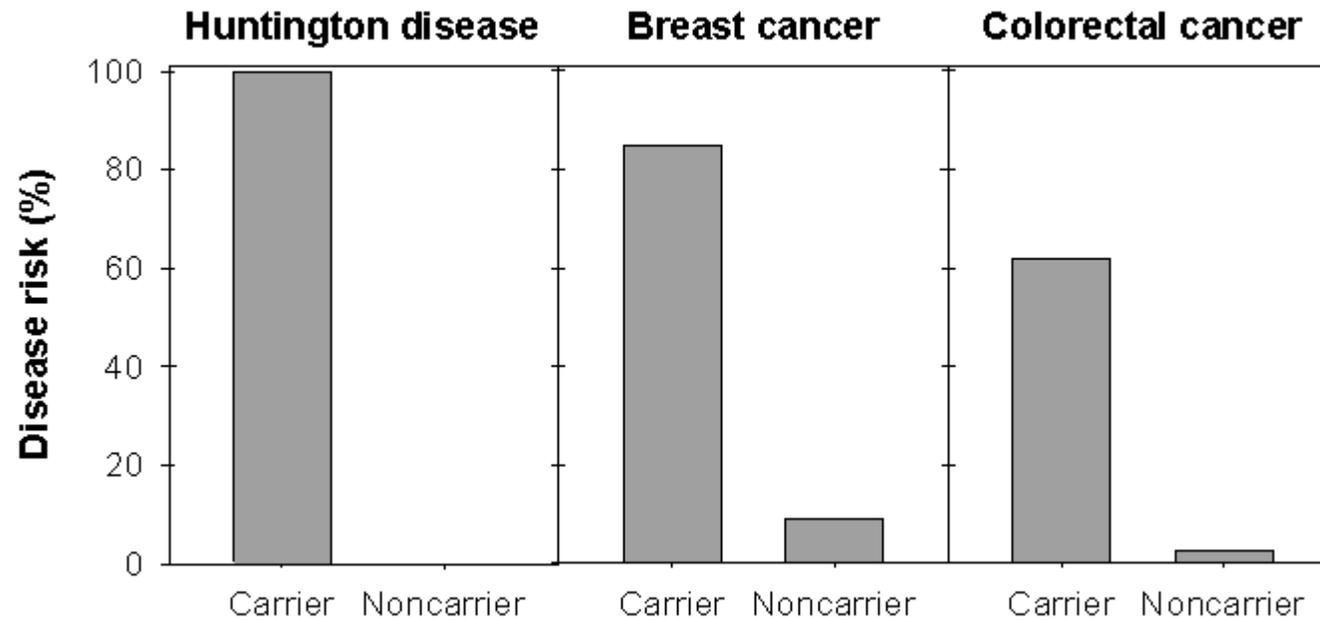
ATAATATCCTCCAACCTTTTACAGTTTACATAATGGGGATTGGAAACAGCCTAAGT
ATTGATATTTAACATTTAATTTCCCTGATGTGGATCCTTTGACACGATAACTGAGA
TAATTAGCCACATATTACTGATGAGAAAATTAAGCCCCAGAGTTCACTGCAGCAT
GTTGGGAGAAGCAGAATCAAGAACTTAAACCCAAGTTCTTTGAAGAGATATCTTTA
ATCATATAGCCATATGATCCTACCAGCCGTATGATCCTACCATTAAAATCAGTCTG
.....
TAAGGGGCACTAAATGACATATTAGATAGTACTTTAAACTAATTGTATGTTCTCA
ACCAAATGCATGCTTCTCAATTTTTTATTTTCATAGGCTGAGTGTCTTTTCCCATC
AAAGTATTTATTGAGGAGTCTCAGATACTATTGTCTATATATATTGAAGAAACCGG
CAGGGTCTCAATCTGTTGCTCAGGCTGGAGTACAGTGGCGTACTACATTTTACTGA
ATATCCTTTTAAATGCAGGAGTAGCACTTGGGCAATCTGGAAAATAACTTCTAAAATATTGGGTTTATTAGGGATATGTTAATT
TGTGAGTAATTTGCAGGAGTTGATCAATCATATCATTATGGAATTTTCTAGCCTGTGATTATAACATCTGTACTGTGCATTTCA
TGTGATTAGTTAAGTCAGAATACTCTAGGCTTTATTGGTTTTTGGTTGGTTGTTTTGTTTTGTTTGTAAAGTAAGCAAGGC
TTTTGAGATGGAGTCTCACTCTGTTGCCAGGCTGCAGTGAATGGCCC [G/A] TCTCTGTTCACTTCAACCACAAAAAATGG
CTGCCTCCTGGAATCAAGCAATTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGTAGCTAGGATTACAGGCACCCATCACGTTTAGAACAATGC
CACATCTGGCTAATTTTTTATTTTTAGTAGAGACAGGGTTTACCATGTGAGCCAGGCTGGTCTCAAATTGCATGATGACTGTA

Autosomal-dominanter Erbgang



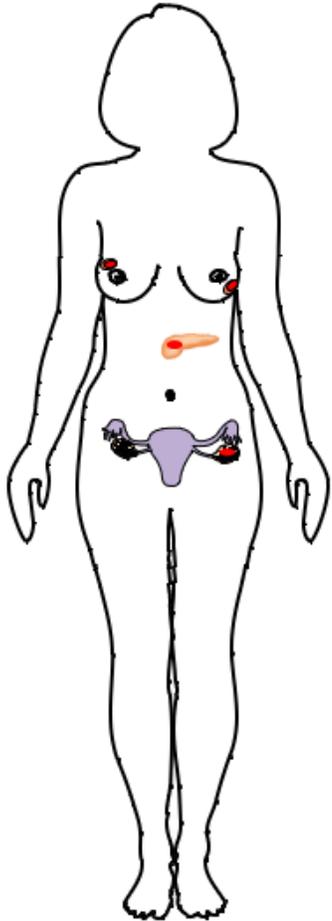
- Die Wahrscheinlichkeit der Vererbung der veränderten Erbanlage an Nachkommen beträgt 50 % (unabhängig vom Geschlecht).
- Aufeinander folgende Generationen sind betroffen.
- Heterozygote Personen sind bzw. können erkranken.

Penetranz



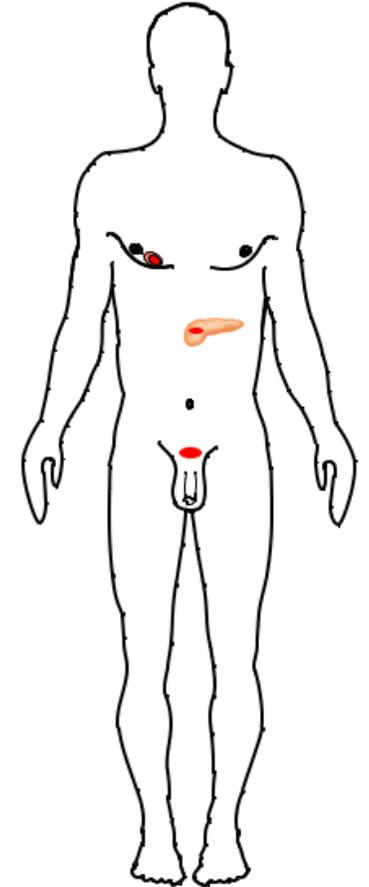
- Als Penetranz bezeichnet man die Häufigkeit, mit der sich ein Genotyp als bestimmter Phänotyp manifestiert.
- Reduzierte Penetranz bedeutet, dass nicht alle Träger einer Mutation klinische Symptome zeigen oder zeigen werden.

Variable Expressivität bei Trägern einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation



Tumor	Risiko Allgemeinbevölkerung	BRCA1	BRCA2
Mamma-Ca. Frau	12 %	50-80 %	40-70 %
Ovarial-Ca.	1-2 %	35-40 %	10-20 %
Mamma-Ca. Mann	0,1 %	1-2 %	5-10 %
Prostata-Ca.	5 %*	10 %*	15-20 %
Pankreas-Ca.	0,5 %	1-3 %	2-7 %

* bis zum etwa 70. Lebensjahr



Variable Expressivität bedeutet, dass die Ausprägung (hier die Art der Tumorerkrankung) von Mutationsträgern selbst innerhalb einer Familie bei Vorliegen der gleichen Mutation variieren kann.

Genetische Heterogenität bei verschiedenen Tumorentitäten

	Brust	Eierstock	Darm	Magen	Gebärmutter	Pankreas	Prostata	Haut
BRCA1	•	•				•	•	
BRCA2	•	•				•	•	•
PALB2	•							
CHEK2	•	•	•				•	
TP53	•	•	•	•	•	•	•	•
CDH1	•			•				
BARD1	•							
RAD51C		•						
RAD51D		•						
BRIP1		•						
ATM	•							
MLH1			•	•	•	•	•	
PMS2			•	•	•	•	•	
MSH2			•	•	•	•	•	
MSH6			•	•	•	•	•	
APC			•					
MUTYH			•					
PTEN	•		•		•			•
STK11	•	•	•	•	•	•		
BMPR1A			•					
SMAD4			•					
POLE			•					
POLD1			•					
BAP1								•
CDKN2A						•		•

Zusammenfassung

- Bei Vorliegen einer erblichen Tumorerkrankung entwickeln sich Tumore eines spezifischen Spektrums in einem jüngeren Lebensalter und treten gehäuft in der Familie auf.
 - Die meisten Tumordispositionserkrankungen werden autosomal-dominant (geschlechtsunabhängig) mit variabler Penetranz und Expressivität vererbt.
 - Erblicher Brust – und Eierstockkrebs kann in Folge von pathogenen Varianten unterschiedlicher Gene auftreten (Heterogenität).
-

Quellenverzeichnis

- Boyd (2013): Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.
- Futreal, P. A., et al. (2004): A census of human cancer genes, in: Nature Reviews Cancer, 4: 177-183.
- Hanahan & Weinberg (2000): The hallmarks of cancer, in: Cell, 100(1): 57-70.

Ein Projekt von



Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

Impressum

Die Online-basierte Fortbildung „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ wurde – mit Förderung des Bundesministeriums für Gesundheit aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages durch die Bundesregierung – durch die DKG e. V. und das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (Projektleitung: PD Dr. Wesselmann, DKG e. V. und Prof. Dr. Rita Schmutzler, Koordinatorin Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs) konzipiert.

Die Inhalte des Curriculums wurden durch die Arbeitsgemeinschaft Curriculum des Deutschen Konsortiums entwickelt, basierend auf den Vorarbeiten am Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Uniklinik Köln unter der Leitung von Prof. Dr. Rita Schmutzler und Prof. Dr. Kerstin Rhiem.

© Schulungsinhalte: Universitätsklinikum Köln, UKK (für das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, DK)

© elearning Format: UKK (für DK) und DKG e. V.

Die Inhalte dieser Präsentation sind urheberrechtlich geschützt. Jegliche Verwendung und/oder Weiterverarbeitung der geschützten Inhalte ist untersagt bzw. bedarf der Genehmigung der Urheber.

Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Curriculum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Prof. Dr. rer. nat. Norbert Arnold

Dr. med. Barbora Cierna

PD Dr. Eva Maria Fallenberg

Dr. sc. hum. Christine Fischer

Dr. med. Sabine Grill

Prof. Dr. med. Tiemo Grimm

PD Dr. med. Ines Gruber

Andrea Hahne

PD Dr. med. Karin Kast

Dr. med. Kathrin Loosen

Dr. med. Stefanie Pertschy

PD Dr. med. Anne Quante

Prof. Dr. med. Kerstin Rhiem

Prof. Dr. med. Brigitte Schlegelberger

Prof. Dr. med. Rita Schmutzler

PD Dr. med. Dorothee Speiser

PD Dr. med Alexander Volk

PD Dr. rer. nat. Anke Waha

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard H. F. Weber

Assoziierte Mitglieder/

Externe Expertinnen und Experten:

Dr. rer. nat. Britta Blümcke

Julia Dick, M.Sc

PD Dr. rer. nat. Eric Hahnen

Anke Harney

Dr. rer. nat. Jan Hauke

Friedhelm Meier

Prof. Dr. rer. nat. Tanja Zimmermann
