

# Zur Bedeutung der Familienanamnese im Zeitalter der Molekulargenetik zur Erfassung und Beurteilung eines erhöhten Krebsrisikos

Autor(en): **Müller, Hansjakob**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Familienforschung Schweiz : Jahrbuch = Généalogie suisse : annuaire = Genealogia svizzera : annuario**

Band (Jahr): - **(1997)**

PDF erstellt am: **03.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-697352>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

# Zur Bedeutung der Familienanamnese im Zeitalter der Molekulargenetik zur Erfassung und Beurteilung eines erhöhten Krebsrisikos

Hansjakob Müller

## Summary

*Between 5 and 10% of all cancers are a consequence of an inherited germ line mutation. More and more genes responsible for malignant development are being identified, mapped to chromosomes, and then sequenced. Despite the boom of molecular genetics, conventional family studies remain of considerable importance both for genetic counseling and for further research into the clinical manifestation of cancer genes.*

## Résumé

*5-10% des maladies cancéreuses sont attribuées à une prédisposition héréditaire. De plus en plus de gènes mutés se laissent identifier et caractériser par la génétique moléculaire. Malgré cette évolution, un examen familial soigneux et complet reste d'une importance considérable pour un conseil génétique personnalisé et dans le cadre de la recherche.*

## Zusammenfassung

*5-10% aller Krebskrankheiten sind auf eine im Erbgut der Patienten vorliegende Veranlagung zurückzuführen. Immer mehr der da-*

*für verantwortlichen mutierten Gene werden identifiziert und molekulargenetisch charakterisiert. Trotz dieser Entwicklung kommt sowohl im Hinblick auf die genetische Beratung der Betroffenen als auch auf aktuelle Forschungsvorhaben der sorgfältigen und umfassenden Familienuntersuchung eine entscheidende Bedeutung zu.*

## **1. Ein neues medizinisches Zeitalter hat begonnen**

Die Medizin hat die Schwelle in ein neues Zeitalter überschritten. Es wird als dasjenige der "molekularen Medizin" bezeichnet. Gesundheit und Krankheit werden nämlich immer besser auf molekularer Ebene verstanden. Den Schlüssel zum vertieften Einblick ins biochemische Geschehen, das Gesundheit und Krankheit zugrundeliegt, liefern die Verfahren der Gentechnologie. Während der letzten Jahrzehnte spielte die Genetik in der Medizin eine eher bescheidene Rolle. Diese Situation hat sich grundlegend verändert. Die Krankheitsveranlagungen, die der gute alte Haus- und Familienarzt einst mehr intuitiv erfasste, weil er mehrere Angehörige einer einzelnen Familie persönlich kannte, lässt sich heute mit naturwissenschaftlichen, eben gentechnischen Verfahren zuverlässig nachweisen. In Folge wird der Frage nachgegangen, welche Bedeutung der Genealogie beim Aufschwung der Molekulargenetik in der medizinischen Forschung und im ärztlichen Alltag heute zukommt.

Das menschliche Genom setzt sich aus 50'000 bis 100'000 Genen zusammen. Bis heute sind davon noch nicht einmal 10'000 identifiziert und weniger als 5'000 auf den Chromosomen kartiert. Die Entschlüsselung der ihnen zugrundeliegenden DNA-Basensequenzen liegt noch weiter zurück. Die Erforschung der molekularen Anatomie unseres Erbgutes, das Ziel des in internationaler Zusammenarbeit angestrebten Genomprojektes, ist somit bei weitem noch nicht abgeschlossen. Ueber die Regulation der Genaktivität, respektive über das Zusammenspiel unserer Gene, d.h. über die "genetische Physiologie", wissen wir noch sehr wenig.



## **2. Bedeutung der Genealogie für die humangenetische Forschung**

Das Kartieren von krankheitsverursachenden Genen auf den einzelnen Chromosomen ist ein Hauptziel der humangenetischen Forschung. Verschiedene Verfahren werden dazu eingesetzt, besonders erfolgreich die sogenannte "Kopplungs(linkage)-Analyse" (Ott, 1985). Sie dient dazu, festzustellen, ob ein bestimmtes Gen gemeinsam mit bereits kartierten anderen Genen oder mit DNA-Markern (z.B. Restriktionsfragmentlängen- oder Mini- und Micro-Satelliten-DNA-Polymorphismen) vererbt wird, also auf dem gleichen Chromosom liegt oder nicht. Zur Feinkartierung wird das Phänomen der Rekombination, d.h. des "crossing over" benutzt. Bei der Keimzellbildung kommt es bekanntlicherweise zum Austausch von Chromatidsegmenten zwischen dem väterlichen und mütterlichen Chromosom. Gene und Marker, die nahe beieinanderliegen, werden dabei viel weniger häufig als solche, die weiter entfernt sind, voneinander getrennt. Die genetische Distanz zwischen zwei derartigen Loci wird aufgrund der Wahrscheinlichkeit eines "cross-over events" während der Meiose angegeben. Ohne genealogische Erhebungen wären solche Studien unmöglich. Grosse Familien, in denen eine bestimmte Erbkrankheit bei vielen Angehörigen vorliegt, sind die beste Voraussetzung für erfolgreiche Kopplungsanalysen. Sobald ein Gen einmal einer chromosomalen Region zugeordnet werden kann, überprüft man die diesem entsprechenden DNA-Abschnitte auf das Vorliegen seiner molekularen Struktur. Dies bezeichnet man als physikalisches Kartieren. Abschliessend werden die dem Gen entsprechenden Basensequenzen entziffert (sequenziert).

## **3. Veranlagungen für Tumorkrankheiten**

Vor allem Untersuchungen von Familien mit ungewöhnlichem Vorkommen von Tumorkrankheiten führten bereits zur beachtlichen Liste von etwa 440 verschiedenen, sogenannten präneoplastischen Genen (Mulvihill, 1997). Ihre Bedeutung und ihre Wirkungsweisen sind ausgesprochen vielgestaltig. Sie liegen sehr seltenen Tumor-

krankheiten (Retinoblastom), aber auch häufigen (Mamma- und Dickdarmkarzinom) zugrunde. Krebs kann nur die Komplikation einer bestimmten Erbkrankheit sein. So resultieren Neoplasien als Folge von monogen verursachten Defizienzen des Immunsystems oder der DNA-Reparaturmechanismen (Müller, 1990). Neoplasien werden zudem häufiger in Geweben beobachtet, deren Strukturen wegen eines Erbdefektes anlagemässig (Hamartome) oder erst sekundär gestört sind. Die Liste der zu Krebs prädisponierenden oder diesen begünstigenden Gene wird zweifelsohne in den nächsten Jahren noch wachsen.

Die Bedeutung des Kartierens von zu Malignomen führenden Genen soll am Beispiel jener illustriert werden, die nach den Gesetzmässigkeiten des autosomal-dominanten Erbganges vererbt werden (Tabelle 1). Sie führen praktisch ausnahmsweise nach dem "two-hit"-Konzept von Knudson (1971) zur Entartung. Anlagemässig ist erst ein Gen, das von einem Elternteil geerbt wird, mutiert. Damit eine einzelne somatische Zelle zum Focus eines bestimmten Tumors wird, muss das zweite Gen, das vom andern Elternteil stammt, ebenfalls funktionell ausfallen (Müller und Scott, 1992). Die Produkte dieser Gene sind häufig an der Regulation des Zellzyklus und damit an der Zellvermehrung beteiligt. Die Erforschung ihrer Wirkungsweise erlaubt somit wichtige Einblicke in die Verursachung und Pathogenese von Krebs, was auch für das Verständnis der viel häufigeren sporadischen Krebsformen wichtig ist. Zudem ergeben sich Anhaltspunkte für ein gezielteres therapeutisches Vorgehen.

Ungefähr 5 -10% aller Patientinnen mit Mammakarzinom erkranken wegen einer durchschlagskräftigen Veranlagung. Zwei dafür verantwortliche Gene, nämlich BRCA1 und BRCA2, wurden bisher identifiziert (Gayther und Ponder, 1997). Man nimmt an, dass etwa 45% der familiär auftretenden Mammakarzinome auf Mutationen des BRCA1-Gens und 35% auf solche des BRCA2-Gens zurückzuführen sind. Trägerinnen eines mutierten BRCA1/2-Gens haben ein lebenslanges Risiko von etwa 85%, an Brustkrebs zu erkranken. Die BRCA-Veranlagungen prädisponieren zudem zum Ovarialkarzinom. Anlageträger beider Geschlechter weisen auch andere Neoplasien



Tabelle 1 Gene, die zu familiären Tumorkrankheiten führen

Veranlagungen für Tumorkrankheiten	Gen	Genort	Bösartige Neoplasien	Geschätzte Häufigkeit *)
Familiäres Kolorektalkarzinom (HNPCC)	MSH2 MLH1 PMS1 PMS2	2p16 3p21 2q32 7p22	Kolorektal-, Endometrium- Karzinom	1/500
Familiärer Brustkrebs	BRCA1 BRCA2	17q21 13q12	Brust- und Ovari- alkarzinom	1/500
Neurofibromatose 1	NF1	17q11	Sarkom Hirntumor	1/3'500
Polyposis coli (FAP)	APC	5q21	Kolorektalkarzi- nom	1/10'000
Familiäres Melanom 1	CDKN2A (P16)	9p21	Melanom	
Familiäres Melanom 2 Tuberöse Sklerose	CDK4 TSC2	12q13 16p13	Melanom Nierenkarzinom Hirntumor	1/10'000
Li-Fraumeni-Syndrom	TP53	17p13	Mammakarzinom Sarkom Hirntumor Leukämie Nebennierenrin- denkarzinom	1/30'000
Neurofibromatose 2	NF2	22q12	Akustikustumor Hirntumor	1/35'000
Retinoblastom	RB	13q14	Retinoblastom Osteosarkom	1/40'000
Multiples endokrines Neoplasie-Syndrom 2	RET	10q11	medulläres Schild- drüsenkarzinom Phäochromozytom	1/40'000
v. Hippel-Lindau-Syndrom	VHL	3p25- 26	Nierenkarzinom Phäochromocytom Hirntumor	1/40'000
Gorlin-Syndrom (Basalzellnärvus- Syndrom)	PTC	9q22.3	Basalzellkarzinom	1/60'000
Muir-Torre-Syndrom	MSH2		Kolorektal-, Ova- rialkarzinom	
Wilms' Syndrom Langer-Giedon-Syndrom	WT1 EXT1	11p13 8q24.1	Nierenkarzinom Chondrosarkom	1/100'000

\*) nur grobe Richtzahlen

wie Prostata-, Dickdarm-, Pankreas- und Kehlkopfkarzinome sowie bösartige Melanome etwas häufiger als gleichaltrige Personen auf.

Dem Pathologen Aldred Warthin (1913) fiel am Anfang dieses Jahrhunderts bei der Durchsicht medizinischer Dokumente von 1600 Krebspatienten die später immer wieder weiter verfolgte "Cancer Family G" auf, die zu einem eigentlichen Modell für die Erforschung familiärer Tumorkrankheiten wurde. Ursprünglich beobachtete Warthin in dieser Familie einen Exzess von Gebärmutter- und Magenkarzinomen. Bald aber zeichnete sich die familiäre Prädominanz von Kolorektalkarzinomen (KRK) ab (Lynch et al., 1996). Heute nimmt man an, dass zwischen 4% bis 13% aller KRK wegen einer entsprechenden Veranlagung der Betroffenen entstehen (Sengstag, 1996). Mutationen von mindestens 4 verschiedenen Genen, die alle zum "mismatch repair (MMR)"-System gehören, sind dafür verantwortlich, nämlich MSH2, MLH1, PMS1 und PMS2. Neben den KRK treten bei den Betroffenen vor allem auch Neoplasien des Endometriums, des Magens und der Ovarien häufiger auf (Heinimann et al., 1997).

Bestimmte BRCA1/2-Mutationen sind in bestimmten ethnischen Gruppen auffällig häufig (Szabo und King, 1995). Dies deutet darauf hin, dass sie bei einem Urahn entstanden sind und über viele Generationen weitervererbt wurden. Bei Ashkenasim-Juden kommt die sogenannte 185delAG-Mutation des BRCA1-Gens bei etwa 1% (Oddoux et al., 1996) und die 6174delT-Mutation des BRCA2-Gens bei vielleicht etwa 1.5% aller Angehörigen vor (Oddoux et al., 1996; Roa et al., 1996). Unsere Forschungsgruppe hat die delA5934-Mutation im Gen für die adenomatöse Polyposis coli gefunden, die von einer Sippe aus dem Puschlav ausgehend sich über praktisch die ganze Schweiz ausbreitete (Scott et al., 1995). Umfassende genealogische Studien an Familien und Sippen mit bestimmten Neoplasien sind von beachtlichem genetisch-epidemiologischen Interesse.



#### **4. Bedeutung der sorgfältigen Familienanamnese im Hinblick auf die Beratung von Krebspatienten und ihren Angehörigen**

Eine sorgfältig erhobene Familienanamnese ist ein häufig vernachlässigtes und auch unterschätztes Mittel zur Erfassung und Diagnostik von genetisch (mit-)bedingten Krankheiten und Behinderungen. Sie gibt wertvolle Hinweise auf das mögliche Vorliegen von Veranlagungen für Krankheiten, die sich erst später im Leben manifestieren. Wenn gleichartige Symptome bei Angehörigen vorliegen, so sind deren Symptome bei der Beurteilung des Leidens, bzw. der Veranlagung praktisch gleichrangig mit denjenigen des Ratsuchenden selbst.

Der unmittelbare molekulargenetische Nachweis eines krebserzeugenden Gens hat praktische Bedeutung für die aufgrund der Familienanamnese erfasste Risikoperson. Bei einem pathologischen Resultat lassen sich mit medizinischen Massnahmen Lebenserwartung und -qualität verbessern. Ueber das diesbezügliche Vorgehen herrscht in der Aerzteschaft bei der Polyposis coli, dem multiplen endokrinen Neoplasie-Syndrom 2, dem Retinoblastom oder dem von Hippel-Lindau-Syndrom allgemeiner Konsens. Für andere hereditäre Neoplasien werden die möglichen chirurgischen und chemotherapeutischen Massnahmen zur Zeit auf ihre Wirkung überprüft. Das Ergebnis des Gentests kann für die eigene Lebens- und Familienplanung von Bedeutung sein. Bei einzelnen Neoplasien dürfte es auch zu Konsequenzen für die unmittelbare Krebsbehandlung führen.

Jede der in Tabelle 1 aufgeführten Veranlagungen zieht besondere klinische, psychosoziale und auch ethische Fragestellungen nach sich. Daher sollten Gentests nur vorgenommen werden, wenn eine begleitende genetische Beratung sichergestellt ist (Müller und Gelzer, 1996) und jede Person nach einer umfassenden Aufklärung selber beschliessen kann, ob sie die Untersuchung überhaupt will oder nicht.



## 5. Genealogie und praxisorientierte genetische Forschung

Die Identifizierung und Charakterisierung von Faktoren, die die Penetranz eines Krebsgens oder den Schweregrad seiner Manifestation bestimmen, ist eines der Hauptforschungsziele der heutigen Krebsgenetik. Bei praktisch allen Krebsveranlagungen besteht nämlich bei der Beratung von Einzelpersonen das Dilemma, dass für sie eine variable Penetranz und eine unterschiedliche Expression typisch sind. Die Träger des gleichen mutierten Gens erkranken in einem unterschiedlichen Alter und je nach Veranlagung an unterschiedlichen Neoplasien. Das einzelne Gen manifestiert sich eben nicht isoliert, sondern unter Einwirkung von Umwelteinflüssen und im Konzert mit anderen Genen. Diese Zusammenhänge werden noch schlecht verstanden.

Die Aussagekraft molekulargenetischer Tests per se ist somit geringer als vielfach angenommen wird. Technische, aber auch biologische Gründe sind dafür verantwortlich. Unter Mitberücksichtigung der genealogischen Daten können ihre Resultate zuverlässiger beurteilt werden. Die begrenzte Aussagekraft genetischer Tests ist ein entscheidender Grund, dass die Voraussetzungen für ein Screening nach in unserer Bevölkerung häufig mutierten Krebsgenen nicht erfüllt sind (Müller und Gelzer, 1996).

Ein Fortschritt im Verständnis von Krebsveranlagungen kann somit nur durch eine *Vernetzung von genealogischer und molekulargenetischer Forschung* erzielt werden. Angehörige einer Familie, in der ein solches Gen mit einer umschriebenen Mutation weitervererbt wird, sind daher von der Natur gegebene Modelle, um die zu Krebs führenden Mechanismen besser erforschen zu können. Es ist daher wichtig, dass sich solche Personen an entsprechenden Studien beteiligen, selbst dann, wenn sie vielleicht wenig Eigennutzen aus den Ergebnissen ziehen können.

## 6. Was ist zu tun?

Eine krankheitsbezogene Familienanamnese ist das beste und auch billigste Mittel zum Erfassen von Individuen mit einem erhöhten Krebsrisiko, die von einer präsymptomatischen Diagnostik profitieren könnten. Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Krebsveranlagung in der Familie geben die in Tabelle 2 zusammengefassten Besonderheiten.

*Tabelle 2 Hinweise für das Vorliegen von Krebsgenen in der Keimbahn*

Bestimmte Neoplasien treten auf:

- in zwei und mehr Generationen
- bei Geschwistern
- an mehreren Foci in einem Organ
- in Assoziation mit weiteren umschriebenen Neoplasien
- früh im Leben eines Patienten
- bei Personen mit genetischer Grundkrankheit mit erhöhtem Krebsrisiko

Es wäre sinnvoll, wenn jederman seine gesundheitsbezogenen Familiendaten, vor allem bei einem Arztbesuch oder bei einem Spitaleintritt, verfügbar hätte. Das Erheben einer verlässlichen Familienanamnese ist ein zeitintensiver Prozess. Kurzfristig kann man sich nicht an alle kranken Angehörigen erinnern. Häufig weiss man auch nicht von den gesundheitlichen Problemen schon naher Verwandter, wenn man sich nicht schon früher darum gekümmert hat. So wäre es eine Aufgabe der Schulen und der Medien, die *Bedeutung der Genealogie in der Medizin* und das Vorgehen bei der Familienstudie, z.B. wie man die dabei gewonnenen Angaben in einem Stammbaum übersichtlich darstellen kann (Müller, 1995), aufzuzeigen.



## Glossar

(siehe auch: Schweiz. med. Wschr. 1989; 119, 1727 - 1737)

*adenomatöse Polyposis coli:* Vorhandensein zahlreicher gutartiger Schleimhautwucherungen im Dickdarm aufgrund einer Mutation im APC-Gen. Die Polypen haben ein hohes Risiko zu entarten.

*autosomal-dominant:* Vererbungsmodus von Genen, die auf den Autosomen lokalisiert sind und sich im Prinzip unabhängig vom zweiten Gen auf dem anderen (homologen) Chromosom manifestieren.

*Autosomen:* Chromosomen, die bei Mann und Frau gleich sind, im Gegensatz zu den Gonosomen (Geschlechtschromosomen).

*Basensequenz:* Lineare Reihenfolge der Grundbausteine der DNA/RNA mit den Basen Guanin, Cytosin, Adenin, Thymin, Urazil.

*BRCA1/2-Gene:* Gene, die falls mutiert, zu Brustkrebs („breast cancer“) prädisponieren.

*Chromatid:* Duplizierte Hälfte eines Chromosoms während der Zellteilung vor der Aufteilung auf die Tochterzellen.

*Chromosom:* Element des Zellkerns, das die DNA und mit ihr die genetische Information enthält. Es dient während den Zellteilungen zu deren Transport in die Tochterzelle. Der Mensch besitzt 23 homologe Chromosomenpaare, also 46 einzelne Chromosomen.

*Crossing-over:* Prozess, bei welchem ein Austausch von genetischem Material zwischen Chromatiden homologer Chromosomen stattfindet.

*DNA* (Desoxyribonukleinsäure, A = "acid"): Schlüsselsubstanz der Vererbung; Trägerin der Erbinformation. Doppelsträngiges Molekül, das an eine verdrehte Strickleiter erinnert. Die Reihenfolge ihrer Bausteine (Nukleotide) bezeichnet man als DNA-Sequenz.

*endokrine Organe:* In den Blutkreislauf Stoffe (Hormone) absondernde Drüsen.

*Endometrium:* Schleimhaut der Gebärmutter.

*Expression:* Umsetzen der genetischen Information eines Gens in das entsprechende Eiweiss.

*Gen:* Grundelement der Vererbung. Es entspricht einem genau definierten DNA-Abschnitt, der das Rezept zur zelleigenen Synthese eines bestimmten Eiweisses enthält.

*Genetik:* Wissenschaft der Vererbung, d.h. der durch die Veranlagung gegebenen Variation. Die medizinische Genetik befasst sich mit der Vererbung von Krankheiten. Die Molekulargenetik analysiert die Vererbung auf molekularer Ebene (DNA, RNA, Protein). Die Zytogenetik setzt sich mit den Beziehungen zwischen phänotypischen Erscheinungen und

den diesen zugrundeliegenden lichtmikroskopisch erkennbaren numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen auseinander.

*Genomprojekt*: Internationales Forschungsprojekt mit dem Ziel, alle Gene des Menschen und diejenigen einiger Modellorganismen zu identifizieren, auf den Chromosomen zu kartieren und dann zu sequenzieren.

*Gentechnologie*: Teilgebiet der Molekular- und Biotechnologie. Umfasst alle gezielten Veränderungen sowie die Uebertragung von Erbgutmolekülen, zudem auch deren Strukturabklärungen.

*Hamartom*: Anlagebedingte, geschwulstähnliche Fehlbildung

*hereditär*: Erblich

*kartieren*: Lokalisation von Genen auf den Chromosomen. Feststellen des sogenannten Gen-Locus.

*Kolonkarzinom*: Dick- und Mastdarmkrebs

*Larynx*: Kehlkopf

*Meiose*: Spezielle Kernteilung in Vorstufen der Keimzellen, die zur Reduktion des Chromosomensatzes von diploid (46 Chromosomen) auf haploid (23 Chromosomen) führt.

*Melanom*: Schwarzer Hautkrebs

*Mikro- und Mini-Satelliten DNA*: Interindividuell in ihrer Anzahl variierende tandemartig aneinandergereihte Kopien ("repeats") umschriebener kurzer DNA Sequenzen. Sie kommt an definierten Orten (Loci) auf den Chromosomen vor.

„*mismatch repair*“: Korrektur eines Nukleotides im neugebildeten DNA-Strang, dessen Base nicht zu derjenigen im alten Strang passt.

*Molekulargenetik* (siehe "Genetik")

*Mutation*: Bleibende Umwandlung im Erbgut, die in der veränderten Form weitervererbt werden kann.

*Nukleotid*: Grundbaustein (Monomer) der DNA oder RNA, bestehend aus Base (Adenin, Cytosin, Guanin, Thymin, Urazil), einer Pentose (Ribose bzw. Desoxyribose) und einer Phosphatgruppe.

*Neoplasie*: Gut- oder bösartige Neubildung von Körpergewebe

*Ovar*: Eierstock

*Pankreas*: Bauchspeicheldrüse

*Pathogenese*: Entstehung und Entwicklung eines krankhaften Geschehens im Unterschied zur Verursachung (Aetiologie).

*Penetranz*: Durchschlagskraft einer Erbanlage, ausgedrückt in Prozent der Anlageträger, die ein bestimmtes Merkmal aufweisen.

*Präneoplastisches Gen*: Zu Neoplasie führendes mutiertes Gen in der Keimbahn.

*Rekombination*: Neue Genkombination, besser: Kombination der Varianten (=Allele), die bei den Eltern noch nicht vorlag.



*Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP)*: Variationen der Länge von DNA-Fragmenten nach Verdauung mit einer bestimmten Restriktionsendonuklease. Diese erkennt und zerschneidet spezifische DNA-Basensequenzen.

*Retinoblastom*: Bösartige Neoplasie aus embryonalen, entarteten Netzhautzellen im Auge.

*RNA* (Ribonukleinsäure, A = "acid"): Moleküle, die der Umsetzung der genetischen Information aus der DNA in die Eiweisse dienen.

*Screening* (genetisches): Reihenuntersuchung, die bei der gesamten Bevölkerung oder an Teilen davon durchgeführt wird, ohne dass bei der einzelnen untersuchten Person ein besonderer Verdacht für das Vorliegen einer bestimmten Erbguteigenschaft besteht.

*Zytogenetik* (siehe "Genetik")

## Literaturverzeichnis

*Brown, M.A., E. Salomon* (1997) Studies on hereditary cancers: outcomes and challenges of 25 years. *TIG* 13, 202-206.

*Gayther, S.A. and B.A.J. Ponder* (1997) Mutations of the BRCA1- and BRCA2-genes and the possibilities for predictive testing. *Mol Med Today* 3, 168-174.

*Heinimann, K., Hj. Müller, W. Weber, F. Levy, R.J. Scott* (1997) Disease expression in Swiss hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC) kindreds. *Int J Cancer* 74, 281-285.

*Knudson, A.G.* (1971) Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 68, 820-823.

*Lynch, H.T., T. Smyrk and J.F. Lynch* (1996) Overview of natural history, pathology, molecular genetics and management of HNPCC (Lynch Syndrome). *Int J Cancer* 69, 38-43.

*Müller, Hj.* (1990) Recessively inherited deficiencies predisposing to cancer. *Anticancer Res* 10, 513-518.

*Müller, Hj.* (1995) Familienanamnese - Stammbaumanalyse. *Therapeutische Umschau* 52, 859-861.

*Müller, Hj., J. Gelzer* (1996) Präsymptomatische medizinisch-genetische Diagnostik in der Schweiz 77, 1910-1915.

*Müller, Hj., R.J. Scott* (1992) Hereditary conditions in which loss of heterozygosity may be important, *Mut Res* 284, 15-24.

*Mulvihill, J.J.* (1997) *McKusick's Mendelian Inheritance in Man - Oncology*. Johns Hopkins University Press, Baltimore (im Druck).

- Oddoux, C., J.P. Struwing, C.M. Clayton, S. Neuhausen, L.C. Brody, M. Kaback, B. Haas et al.* (1996) The carrier frequency of the BRCA2 6174delT mutation among Jewish individuals is approximately 1%. *Nat Genet* 14, 188-190.
- Ott, J.* (1985) *Analysis of Human Genetic Linkage*, Johns Hopkins University Press, Baltimore
- Roa, B.B., K. Vokcik, C.S. Richards* (1996) Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 14, 185-187.
- Scott, R.J., R. van der Luijt, M. Sypcher, J.-L. Mary, A. Müller, M. Häner, H.J. Müller, S. Martinioli, P.-L. Brazzola, P. Meera Khan* (1995) A novel germline APC mutation in a large familial adenomatous polyposis kindred displaying variable phenotypes. *GUT* 36, 731-736.
- Sengstag, C.* (1996) Die Bedeutung der genealogischen Forschung für die Erkennung von Erbkrankheiten. *Jahrbuch SGFF* 21, 11 - 25.
- Szabo C.I., M.C. King* (1995) Inherited breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 4, 1811-1817.
- Warthin, A.* (1913) Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. *Arch Intern Med* 12, 546-555.



