

## ANFORDERUNGSDATENBLATT

<b>Semmelweis Universität, Medizinische Fakultät</b> <b>Institut / Lehrstuhl / Klinik:</b> <b>Institut für Genetik, Zell- und Immunbiologie , Allgemeine Medizinische Fakultät, erstes Semester</b>
<b>Bezeichnung des Studienfaches auf Deutsch:</b> <b>Genetik und Genomik</b> <b>Kreditpunkte: 4</b> <b>Stundenanzahl insgesamt: 56                      Vorlesung: 28                      Praktikum: 28</b> <b>Typ des Studienfaches: Pflichtfach</b>
<b>Studienjahr: 2019/2020</b>
<b>Codenr. des Studienfaches<sup>2</sup>:</b>
<b>Lehrbeauftragte/r des Studienfaches:</b> Prof. Dr Edit Buzas, MD, DSc <b>Arbeitsplatz, Tel.:</b> Budapest, Nagyvárad tér 4. 7te Etage. Semmelweis University, Institut für Genetik, Zell- und Immunbiologie <b>Position/Aufgabenbereich:</b> Professor, Direktorin <b>Datum und Nr. der Habilitation:</b> Budapest, 2009. június 2. # 273
<b>Zielsetzung des Studienfaches, Position im Curriculum der Mediziner Ausbildung:</b>  Dieser, für Medizinstudenten erarbeitete Kurs bietet Erkenntnis in die klassische - und Molekulargenetik, und in die funktionelle Genomik. Es ist ein grundlegendes Fach für das klinische Modul. Die Typen, die allgemeinen Regeln der menschlichen Erbgänge werden behandelt, gleichweise die Charakteristika, Organization und Aufbau des menschlichen Genoms. Die wesentlichen Untersuchungsmethoden und ihre Anwendungsmöglichkeiten in der Medizin werden diskutiert, ausserdem bekommen sie Einsicht in die Interpretation der Ergebnisse. Die Formen und die Entwicklung der genetischen und epigenetischen Variabilität, und ihre Folgen werden auch diskutiert. Von den Genen zum Krankenbett – der Weg wird analysiert mithilfe von „Systemsbiology“.
<b>Unterrichtsort: Vorlesungssaal, Seminarraum etc. (Angabe von Adresse und Bezeichnung erforderlich):</b> NET Gebäude, Budapest, Nagyvárad tér 4.: L13,14,15,16. Selye János Hörsaal
<b>Erworbene Kompetenzen bei erfolgreicher Ableistung des Studienfaches:</b>  Grundlegende Kenntnisse in der Zytogenetik. Aufstellung und Analyse / Erklärung von Stammbäumen. Grundlegende Kenntnisse der Humangenetik und Humangenomik. Der theoretische Hintergrund der monogenen und multifaktoriellen Erkrankungen. Die Grundlagen der pränatalen Diagnostik. Nachweis von monogenen Krankheiten durch molekulargenetische Methoden. Grundlegende Erkenntnisse der Onkogenetik, Epigenetik, Populationsgenetik, Nutrigenetik, Evolutionsgenetik, Pharmakogenetik – aus einer medizinischer Hinsicht. Gen-Gen und Gen-

Umgebung Interaktionen in verschiedenen Krankheiten. Basische Bioinformatik für genetische Analyse. Systembiologie. Grundlegende Kenntnisse in der Genterapie.

**Für die Aufnahme des Studienfaches erforderliche Vorbedingung(en) / Studienfächer:**

Biologie für Mediziner (Zytologie)  
Biochemie für Mediziner II.

**Min. und Max. Anzahl der Kursteilnehmer, Art der Auswahl der Studierenden:**

keine

**Art der Anmeldung für das Studienfach:**

Durch das Neptun-System

**Detaillierte Thematik des Studienfaches<sup>3</sup>:**

*Themen der Vorlesungen*

Einführung in die Humangenetik. Das menschliche Genom

Genetische Varianten

Autosomale Vererbung.

Die Rolle des Geschlechtes in der Vererbung

Epigenetik

Entwicklungsgenetik und Entwicklungsgenetik des Geschlechtes

Onkogenetik

Zytogenetik

Einführung in die Genomik

Anwendung der genomischen Methoden in der Medizin. Klinische Beispiele

Multifaktorielle (komplexe) Erkrankungen

Genterapie

Farmakogenomik, Nutrigenomik

*Themen der Praktika*

Typische und atypische Mitose

Meiose und Gametogenese

Zytogenetik I.II.

Stammbaumanalyse

Autosomale Vererbung

Geschlechtsgebundene Vererbung

Molekulargenetik I.II. III.

Von den Genen zum Krankenbett

**Sonstige, das gegebene Studienfach betreffende Studienfächer (sowohl Pflicht- als auch Wahlpflichtfächer!). Mögliche Überlappungen der Thematiken:**

Das Fach „Genetik und Genomik“ basiert auf die grundlegenden Kenntnisse in der Molekularbiologie und in der molekulargenetischen Methoden, - unterrichtet im Fach „Medizinische BiochemieI.-II.“ „Genetik und Genomik“ dient der Ausbildung von weiteren klinischen Fächern.

**Spezielle Studienanforderungen für ein erfolgreiches Absolvieren des Studienfaches<sup>4</sup>:**

keine

**Teilnahmebedingungen und Möglichkeit zum Nachholen des Lehrstoffes bei Fehlstunden:**

Die Teilnahme an den **Praktika** ist obligatorisch. Im Falle von mehr als **drei** Abwesenheiten wird das Semester nicht anerkannt.

Die Teilnahme an der Demonstration ist die zweite Voraussetzung für ein anerkanntes Semester, obwohl gemäß den neuesten Regelungen der Universität, wird das Ergebnis der Demonstration in die Note des Kolloquiums nicht eingerechnet.

Die Fehlstunde kann mit der Teilnahme in einem Praktikum der gleichen Woche nachgeholt werden.

**Art und Weise der Wissenskontrolle während der Vorlesungszeit<sup>5</sup>:**

Demonstration

**Anforderungen für den Erhalt der Unterschrift für das gegebene Semester:**

Die Teilnahme an den **Praktika** ist obligatorisch. Im Falle von mehr als **drei** Abwesenheiten wird das Semester nicht anerkannt.

Die Teilnahme an der Demonstration ist die zweite Voraussetzung für ein anerkanntes Semester, obwohl gemäß den neuesten Regelungen der Universität, wird das Ergebnis der Demonstration in die Note des Kolloquiums nicht eingerechnet.

**Prüfungstyp:**

Kolloquium, schriftlich

**Prüfungsanforderungen<sup>6</sup>:**

**Themenkatalog**

Die nachfolgende Liste von Themen und Stichwörtern ist nur für die Orientierung zusammengestellt worden. Alles was in den folgenden Seiten nicht definitiv erwähnt wird, jedoch an den Vorlesungen und Seminaren unterrichtet worden ist, können wir, und werden wir auch an dem Kolloquium fragen.

**1.) Mitose.** Der Zellzyklus (die Phasen, Aufbau des Centrosomes, des Spindelapparates, Spindelfaserarten, Struktur und Funktion des Kinetochors, Cytokinese. Die typische und atypische Mitose und deren Konsequenzen (Endomitose, Nondisjunktion, Poly- und Aneuploide, Brückenbildung, multipolare Mitose). Die amphytelische und syntelische Orientierung der Schwesterchromatide während der Mitose und Meiose.

**2.) Die Meiose.** Der Begriff der homologen Chromosomenpaare und der haploiden/diploiden Zellen. Die Phasen der Meiose, die Prophase I. (Leptotän, Zygotän, Pachytän, Diplotän, Diakinese, die Paarung der homologen Chromosomen, synaptonemaler Komplex, Tetrade, Crossing Over, die genetische Variabilität, die unabhängige Verteilung der homologen Chromosomen zwischen den Tochterzellen). Unterschiede zwischen Mitose und Meiose. Atypische Meiose und ihre Konsequenzen.

**3.) Einführung in die Humangenetik, das menschliche Genom.** Aufbau des Genoms. Das Kerngenom, das mitochondriale Genom. Die Ziele des HGPs. Einige statistische Angaben (Anzahl der Gene, Prozent der kodierenden und kodierenden DNA, usw.) und der Aufbau des menschlichen Genoms: Satelliten-DNA, Minisatelliten- und Mikrosatelliten. Pseudogene.

**4.) Genetische Variationen: Mutationen und Polymorphismen.** Begriffe. Erbllichkeit, Ursache, Wirkung der Mutationen. Mutationstypen (Genmutationen, Chromosomenmutationen, Repeat / dynamische Mutationen). Aufteilung der Punktmutationen. Stille, missense, nonsense Mutationen. Genetische Polymorphismen (SNP/SNV, Längspolymorphismen/CNV, VNTR), biologische und medizinische Bedeutung der Polymorphismen. Häufigste Schädigungen der DNA und die Reparaturmechanismen.

**5.) Epigenetik.** Begriff und Bedeutung. Mechanismen, die die Expression eines Gens epigenetisch beeinflussen können. Chemische Modifikationen der Histonproteine und der DNA. Methylierungsmechanismen, die Auswirkungen der DNA-Methylierung : Regulation der Genexpression, Genomiales Imprinting, Angelmann und Prader-Willi Syndrom. Inaktivierung des X-Chromosoms. Organisation der Chromatinstruktur. Nicht-kodierende RNA Moleküle. Die Wirkung von si RNA und miRNA. Positionseffekt.

**6.) Numerische Chromosomenaberrationen.** Meiotische und mitotische Nondisjunktion und ihre Folgen. Euploidie, Aneuploidie, Polyploidie. Vererbung, klinische Aspekte. Meiotische Paarung im Falle von Chromosomenaberration. Häufigste gemeinsame Symptome bei autosomalen Chromosomenaberrationen. Down-Syndrom. Edwards-Syndrom. Patau-Syndrom. Partielle Trisomien. Pränatale Diagnostikmöglichkeiten der Chromosomenaberrationen. Gonosomale numerische Chromosomenaberrationen (Klinefelter, Turner, Triplo-X, Supermann). Myxoploide Mutationen (Chimerismus, Mosaicismus). Uniparentale Disomie und ihre klinischen Folgen.

**7.) Strukturelle Chromosomenaberrationen.** Deletion, Inversion, Insertion, Duplikation, Translokation (Robertson'sche, reziproke), Isochromosom, di- und azentrische Chromosomen, Segregationsmöglichkeiten der Chromosomen. Balanzierte, unbalanzierte Mutationen. Partielle Trisomien. Klinische Aspekte (Katzenschreisindrom, Prader-Willi-Syndrom, Angelmann-Syndrom, Philadelphia-Chromosom, Burkitt - Lymphom). Chromosomenaberrationen bei Spontan-aborten. Chromosomenbrüchigkeitssyndrome (Bloom-Syndrom) und ihre Nachweismöglichkeiten.

**8.) Metaphasen-Chromosomen..** Morphologie, der allgemeine Aufbau, Struktur, menschlicher Chromosomensatz, Autosom, Gonosom, Sex-Chromatin (Barr-Körperchen). Der Begriff der homologen Chromosomenpaare und der haploiden/diploiden Zellen. Chromosomenuntersuchung. Herstellung des Chromosomenpräparates, Karyogram, Idiogram, Karyotyp. Identifizierung der Chromosomen: Bänderungstechnik (Prinzip, G-Bänderung, R-Bänderung, C-Bänderung, NOR), Polymorphismus der Chromosomen. Mutagenitätstests: SCE. Mikronucleus.

**9.) Genetische Grundbegriffe.** Genotyp und Phänotyp. Homozygotie, Heterozygotie, Hämizygotie, Multiple Allelie, Dominanz, Rezessivität, Kodominanz (Vererbung der ABO Blutgruppen). Compound-Heterozygotie, Pleiotropie, Antizipation, Penetranz, Expressivität, Heterogenie, Phänokopie (Beispiele). Beziehungen zwischen Genotyp und Phenotyp, Rolle der Umweltfaktoren: Selektionsvorteil der Heterozygoten. Der Mendelsche Erbgang; Mendelsche Gesetze.

**10.) Autosomal dominanter Erbgang.** Definition und Art der Weitergabe des Allels. Allgemeine Charakteristika des dominanten Erbgangs. Häufigkeit, klinische Bedeutung dominanter Allele. Klinische Beispiele der Vorlesungen und der Praktika..

**11.) Autosomal rezessiver Erbgang.** Definition und Weitergabe des Allels. Häufigkeit, klinische Bedeutung rezessiver Allele, komplex Heterozygoten. Häufigkeit, klinische Bedeutung rezessiver Allele. Klinische Beispiele der Vorlesungen und der Praktika

**12.) Geschlechtgebundene Erbgänge.** Definition und Art der Weitergabe X-chromosomal rezessiver und dominanter Allele. Häufigkeit, klinische Bedeutung. Klinische Beispiele der

Vorlesungen und der Praktika.. Definition und Art der Weitergabe Y-chromosomaler Allele. Beispiele. Die Rolle der X-Inaktivierung in der Vererbung. Geschlecht beeinflusste Characters: die Vererbung der Glatze, Hämochromatose. Geschlecht beschränkte Characters: Pubertas praecox, Incontinentia Pigmenti. *Mitochondriale*

**13.) *Mitochondriale Vererbung.*** Hintergrund. Stammbäume, Homoplasmie, Heteroplasmie.

**14.) *Genetik des Geschlechtes.*** Charakterisierung der Geschlechtschromosomen. Rolle der X und Y Chromosomen während der Herausbildung des Geschlechtes. Sexvesikel. Die Gene, die an der Geschlechtsdifferenzierung beteiligt sind. Der Prozess der Geschlechtsdifferenzierung. Störungen der Geschlechtsentwicklung: Hermaphroditismus, XX-Männer, XY- Frauen, Pseudohermaphroditismus masculinus, Pseudohermaphroditismus femininus ( testikuläre Feminisierung, adrenogenitales Syndrom, usw.). Mikrochimerismus.

**15.) *Entwicklungs-Anomalien (Teratologie).*** Begriff. Die Ursachen der Teratogenität, der Grad der Teratogenität, exogene Faktoren, Erkrankungen. Embriopathie und Fötopathie

**16.) *Onkogenetik.*** Two-Hit Theory, LOH, Haploinsuffizienz, Loss of function“, „Gain of function“. Tumorsuppressoren und Protoonkogene, Reparaturenzyme. Beispiele, Wirkungsmechanismen, Mutationstypen. Prädisposition. Multiple hit theory. Driver und passenger Mutationen mit Beispielen. Chromosomenaberrationen in den Tumoren (z.B. Philadelphiachromosom, Burkitt Lymphom). Veränderungen in der Methylierung. Die Rolle von Viren in der Tumorgenese. Umweltfaktoren und Beispiele. Expressionsmicroarray und aCGH.

**17.) *Molekulargenetische Untersuchungsmethoden: DNA- und RNA-Analyse.*** Restriktionsendonukleasen, Rekombinante DNA, Gelelektrophorese, Kapillarelektrophorese, DNA-Nachweis im Gel. Southern Blotting. Hybridisierung, in situ Hybridisierung, FISH, M-FISH, Typen der DNA-Polymorphismen (SNP/SNV und VNTR), Genotypisierung, DNA-Fingerprinting. Polymerase Kettenreaktion (PCR): Prinzip und Anwendungen, multiplex PCR, allelspezifische PCR, PCR/RFLP und PCR/VNTR und ihre Anwendung in der Praxis. Real time PCR. Molekulargenetische Methoden für die Analyse der Genexpression: RT-PCR. MLPA, OLA, Sanger Sequenzierung.

**18.) *Genetik komplexer Merkmale.*** Begriff der komplexen (multifaktoriellen) Merkmale. Analyse der Erbllichkeit von komplexen Merkmalen anhand des Beispiels vom Diabetes (Typ 1, Typ 2 Diabetes und MODY). Bekannte Mechanismen der genetischen Prädisposition, Auswirkung von ausgewählten Genpolymorphismen und Wirkung der bekannten Umweltfaktoren hinter Typ1 Diabetes, psychische Störungen und Atherosklerose. Oligogener Erbgang, „modifier Genes“. Polygener Erbgang, multifaktorielle Vererbung. Zwillingsuntersuchungen: Konkordanz und Diskordanz. Kontinuierliche und diskontinuierliche Merkmale. Beispiele von multifaktoriellen chronischen Krankheitsbilder mit komplexem genetischem Hintergrund.

**19.) *Grundlagen der medizinischen Genomik.*** Genetik und Genomik im Vergleich. GWAS Analysen: Strategie, Probleme, Design: prospektive und retrospektive Studien, Fall-Kontroll und Kohort-Studien, Auswertung der Ergebnisse von GWAS; OR, RR. Grundlagen der GWAS Analysen mit SNP Microarrays und NGS. Statistische Assoziation und ursächliche Verbindung zwischen Genpolymorphismen und Krankheiten. GWAS Ergebnisse: typische Eigenschaften, Beispiele, Netzwerk-Analyse, medizinische Bedeutung, industrielle Bedeutung.

**20.) *Klinische Genomik:*** In welchen klinischen Situationen soll man an einer genetischen Störung denken? Syndromale vs nicht-syndromale Erscheinung der Symptomen., Kategorisierung von molekulardiagnostischen Tests, präsymptomatische, prädiktive Diagnostik, Heterozygotentest und diagnostische genetische Tests. Gentests bei seltener Krankheiten: Ziele, Auswahl, Annäherungen: Panel-Diagnostik und genomische Tests (wie zB. Exomsequenzierung). Next Generation Sequenzierung .

**21.) *Pharmakogenomik*** . Individualisierung der Pharmakotherapie. Die Bedeutung von Enzym polymorphismen in Pharmakokinetik, Beispiele. Polymorphismen: pharmakodynamische Aspekte. Dose von Warfarin und Polymorphismen. Idiosynkratische

Arzneimittelwirkungen. Nutrigenetik: Lactase-persistenz, MCM6. Stoffwechselkrankheiten und Nutrigenetik.

**22.) Analysemethoden der klassischen Genetik; Stammbäume, Stammbaumanalyse**

**23.) Analysemethoden der Zytogenetik; Bänderungstechniken, Analyse von Karyogrammen.**

**25.) Pränatale Diagnostik** Invasive, noninvasive Probeentnahmetechniken, Vorteile und Nachteile. Indikationen der genetischen Untersuchungen. Mütterliche Serummarkers, Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Nabelschnurpunktion. Mosaizismus als Problem in der Diagnostik. Molekulargenetische Analysemethoden, Nifty.Fingerprinting mit Kapillarelektrophorese. Meiose, Fertilisierung, Assistierte Reproduktion.

**26.) Genterapie.** Therapeutische Ansätze von monogenen Krankheiten auf DNA und RNA Ebene: • virale Vektoren, AAV, Lentiviren, Vorteile, Nachteile, Eigenschaften (integrierend? Kapazität, usw.), gefährliche Nebenwirkungen,

Crispr/Cas für Entfernung und Mutation Korrektur mittels NHEJ und HDR;

ASO für RNA Degradierung, toxische RNA Hemmung, Exon Einschluss, Exon Skipping,

RNA Interferenz für RNA Hemmung,

Wirkungsmechanismus von ASO und siRNA,

Beispiele für genehmigte in der Klinik bereits angewendete Therapien (Retina Dystrophie, Hämophilie, SMA, ADA-Defizienz, Transthyretin Amyloidose, Duchenne Muskeldystrophie);

Vergleich von ASOs und AAV Ansätze bei SMA und DMD: Typ der Mutation, erzielte Gewebe, therapeutischer Erfolg?

Neugeborenen screening u. präsymptomatischer Therapiebeginn bei SMA, DMD: warum?

**27.) Molekulargenetische Nachweise, Probleme.**

**28.) LM Präparate**

**Art und Typ der Benotung<sup>7</sup>:**

Das Kolloquium besteht auch aus Testfragen und Essayfragen/ Tabellen/ Analyse von Abbildungen, Präparaten, usw. Die Prüfung wird mit Punkten bewertet. Für ein erfolgreiches Kolloquium muss man wenigstens 50% der Punkte der Prüfung erreichen.

**Art der Prüfungsanmeldung:**

Durch das Neptun-System

**Möglichkeit der Prüfungswiederholung:**

Nach der Universitätsregeln (Studien-und Prüfungsordnung)

**Für die Aneignung des Lehrstoffes zu benutzenden Notizen (gedruckt und/oder elektronisch, online, Lehrbücher, Hilfsmaterialien und Fachliteratur (bei online-Lehrmaterialien html):**

*Empfohlene Fachliteratur:* Murken – Grimm et al. Taschenlehrbuch Humangenetik G. Thieme Verlag, Stuttgart-New York . Die 7ste oder die neueste Auflage.  
Genetik und Genomik – E-Buch, erreichbar an der Homepage des Instituts

*Weitere Hilfsmaterialien:*

ppt, pdf Presentation der Vorlesungen und Praktika, erreichbar an der Homepage des Institutes

**Unterschrift des/der Lehrbeauftragten:**

**Unterschrift des/der Direktors/Direktorin des Institutes/Lehstuhls/der Klinik:**

**Eingereicht am:**

**Meinung Kreitausschuss:**

**Anmerkung Dekanat:**

**Unterschrift des Dekans:**

<sup>1</sup> Nur in dem Fall anzugeben, wenn das Studienfach in der gegebenen Sprache unterrichtet wird.

<sup>2</sup> Nach Genehmigung vom Dekanat auszufüllen.

<sup>3</sup> Vorlesungen und Praktika sind nummeriert, separat in Stunden/Woche mit Namen der Vortragenden und Lehrkräfte anzugeben. Nicht als Anlage beifügen!

<sup>4</sup> z.B. eine Praxisübung, Analyse eines Krankenblattes, Anfertigung einer Statistik etc.

<sup>5</sup> z.B. Nachholen von Hausaufgaben, Demonstrationen, schriftlicher Prüfung und Verbesserungsmöglichkeiten.

<sup>6</sup> Bei mündlicher Prüfung mit Angabe der Prüfungsthemen, bei praktischer Prüfung mit Angabe der Themenbereiche und Prüfungsart.

<sup>7</sup> Art der Mitberechnung der mündlichen und praktischen Prüfung. Art der Berechnung der Ergebnisse der Tests/Prüfungen während der Vorlesungszeit.