

## **1. ВЪВЕДЕНИЕ**

- 1.1. Наименование на специалността - "Медицинска генетика"
- 1.2. Срок на специализацията - придобива се след 3 годишно обучение .
- 1.3. Изискваното базово образование за допускане до специализация е Образователно-квалификационна степен " Магистър" с професионална квалификация „Магистър-лекар”.
- 1.4. Определение: Медицинската генетика е приложна дисциплина, която се развива изключително бързото и нейните достижения навлизат дълбоко в ежедневната диагностична, лечебна и профилактично-прогностична работа на лекарите.

## **2. ЦЕЛ НА ОБУЧЕНИЕТО:**

Специализацията по медицинска генетика има за цел да изгради съвременни знания за наследствената патология и генетичната предразположеност към широко разпространени заболявания и придобиване на практически умения за диагностиката и генетично консултиране на пациентите.

Придобитата специалност "медицинска генетика" позволява на лекаря-специалист по медицинска генетика да работи, като завеждащ или ординатор в Медико-генетична консултация (МГК) в кабинет, както и в цитогенетична, молекулярно-цитогенетична и молекулярно-генетична лаборатория.

## **3. ОБУЧЕНИЕ:**

Програмата предлага обучение по основните проблеми на геномиката, протеомиката, фармакогеномиката, молекулярната генетика и цитогенетика и конкретно при отделните групи генетични болести и предразположения (хромозомни, моногенни и полигенни болести и предразположения, вродени аномалии, болести, дължащи се на соматични мутации, наследствени заболявания в различни клинични специалности) - генетична диагностика, популационни особености, принципи на медико-генетичното консултиране, профилактика и генна терапия.

Генетичните болести, предразположения и вродени аномалии се разглеждат в следната логична последователност – генетични нарушения на наследствените структури, новости в моногенната и многофакторната патология, хромозомните болести и вродените аномалии по отношение на етиология, патогенеза, унаследяване, класификация, клиничен и генетичен полиморфизъм, модерни подходи за тяхната диагностика.

Включени са и генетични проблеми на наследствените злокачествени заболявания, митохондриалните болести, болестите, определени от динамични мутации и нарушения в репарацията на ДНК. Задълбочено се разглеждат наследствените заболявания в гастроентерологията, пулмологията, нефрологията, неврология, офталмология, ендокринология, дерматология, имунология и др.

Подробно се обсъждат принципите, организацията, задачите и етичните проблеми на медико-генетичната консултация, определянето на прогнозата за пациента и членовете на фамилията, подходите и индикациите за пренатална, предимплантационна и предконцепционна диагностика, организацията и същността на масовия и селективния генетичен скрининг, изграждането на

генетичен регистър, както и подходите за терапия на наследствените болести и предразположения – конвенционална и генна. Обсъждат се правните проблеми на генетичните изследвания, заложи в закона за здравето.

#### 4.1.Форми на обучение и контрол:

а). теоретично чрез основни и тематични курсове, индивидуално обучение и чрез системна самоподготовка.

б) практическо чрез работа в лабораториите по цитогенетика, молекулярна генетика и молекулярна цитогенетика, както и в кабинетите за медико-генетична консултация.

Контролът по усвояването на материала се осъществява периодично чрез полагане на пет колоквиума пред комисия. от трима специалисти по специалността, като председател е ръководителя на специализанта

## 5. УЧЕБЕН ПЛАН

### 5.1.Теоретична подготовка

| Модули   | Срокове на обучение |
|--|---------------------|
| <b>Първа година</b>  |                     |
| <b>Човешка генетика:</b> Хромозомите като основни клетъчни структури на наследствеността. Молекулни основи на човешката наследственост .   | 1 месец             |
| <b>Молекулярна и биохимична генетика:</b> основни нарушения в гените и метаболитните пътища, които предизвикват моногенни заболявания  | 1 месец             |
| <b>Цитогенетика:</b> основни механизми за възникване на хромозомен дисбаланс. Нарушения в нормалния брой и структура на хромозомите, като етиологичен фактор за възникване на хромозомни болести.  | 2 месеца            |
| <b>Генетична диагностика:</b> основни методи за поставяне на генетична диагноза - биохимични методи, гемелологичен, клиничко-генеалогичен, методи за определяне на полигенен тип на унаследяване, цитогенетични, молекулярно-цитогенетични, молекулярно-генетични методи за идентифициране на гени, предизвикващи моногенни заболявания, методи за идентифициране на известни и неизвестни мутации, методи за провеждане на генетични скрининги и генетичен мониторинг | 3 месеца            |
| <b>Човешка популационна генетика:</b> основни генетични закономерности, изяви на нивото на човешката популация   | 1 месец             |
| <b>Хромозомни болести, вродени аномалии на развитието</b>  | 4 месеца            |
| <b>Втора година</b>  |                     |
| <b>Моногенни болести, фармакогенетични дефекти, генетика на умствената недостатъчност, онкогенетика</b>  | 6 месеца            |
| <b>Многофакторно унаследяващи се вродени аномалии и чести заболявания при възрастни, генетични проблеми на по-честите заболявания от различни клинични специалности</b>  | 6 месеца            |
| <b>Трета година</b>  |                     |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Генетичното консултиране, профилактика и терапия на генетичните заболявания:</b> принципи и задачи на медико-генетичното консултиране, генетични скринингови програми, регистър на вродените и наследствените заболявания; пренатална, предимплантационна и предконцепционна диагностика, конвенционална терапия на генетичните болести, генна терапия на моногенните заболявания, антисенс терапия на болести, свързани със соматични мутации, онкологични заболявания и вирусни инфекции; морално-етични и правни проблеми при генетичното консултиране, генетичните скрининги, генната терапия и при създаване на ДНК банки. | 12 месеца |
|--|-----------|

## 5.2. Практическа подготовка

| Модули  | Срокове на обучение |
|---|---------------------|
| <b>Първа година</b>   |                     |
| Родословен анализ   | 1 месец             |
| Цитогенетични методи  | 4 месеца            |
| Молекулярно-генетични методи  | 4 месеца            |
| Молекулярно-цитогенетични методи  | 2 месеца            |
| Биохимични методи в диагностиката на наследствените заболявания         | 1 месец             |
| <b>Втора година</b>   |                     |
| Хромозомен анализ за пренатална и постнатална цитогенетична диагностика | 6 месеца            |
| Медико-генетична консултация  | 6 месеца            |
| <b>Трета година</b>   |                     |
| Генетични скрининги   | 2 месец             |
| Практическа работа в кабинета за медико-генетична консултация           | 10 месеца           |

## 5.3. Колоквиуми

| Теми   | Провеждат се: |
|--|---------------|
| <b>Първи колоквиум</b> – човешка генетика, молекулярна и биохимична генетика, цитогенетика, генетична диагностика  | 6-тия месец,  |
| <b>Втори колоквиум</b> – човешка популационна генетика, хромозомни болести, вродени аномалии на развитието   | 12-тия месец, |
| <b>Трети колоквиум</b> - моногенни болести, фармакогенетични дефекти, генетика на умствената недостатъчност, онкогенетика  | 18-тия месец  |
| <b>Четвърти колоквиум</b> – мултифакторно унаследяващи се вродени аномалии и чести заболявания при възрастните, генетични проблеми на по-честите заболявания от различни клинични специалности | 24-тия месец  |
| <b>Пети колоквиум</b> - генетичното консултиране, профилактика и терапия   | 36-тия месец  |

## 6. УЧЕБНА ПРОГРАМА

### 6.1. ОБЩА ЧАСТ

#### ЧОВЕШКА ГЕНЕТИКА

Хромозомите, като основни клетъчни структури на наследствеността  
 Микроскопска и субмикроскопска организация  
 Поведение на хромозомите по време на клетъчното деление  
 Кариотип на човека  
 Хромозомен хетероморфизъм – RV, C, Q, латерална асиметрия  
 между хроматидите. Значение на хромозомния полиморфизъм  
 Митохондриални хромозоми

Молекулни основи на наследствеността .Организация на човешкия геном  
 Структура и функция на гените  
 Експресия на генетичната информация  
 Генна регулация  
 ДНК полиморфизъм. Мултигенни фамилии. Повторени ДНК  
 секвенции. Псевдогени

Човешки геномен проект и здравеопазване.Геномика.

#### МОЛЕКУЛЯРНА ГЕНЕТИКА

Етиология на моногенните заболявания. Мутационен процес. Фактори,  
 предизвикващи мутации. Етапи на мутационния процес. Типове мутации.

Мутации в ядрената ДНК, които водят до:  
 - създаване на анормален генен продукт  
 - посттранслационна модификация на белтъка  
 - намалена продукция или липса на генен продукт

Дефекти в ДНК репаративните системи  
 Нарушения в транскрипцията и зрението на РНК  
 Мутации в митохондриалната ДНК

Патогенеза на моногенните заболявания

ДНК мутации, които се отразяват върху структурата и функцията на  
 ензимите  
 ДНК мутации, които намаляват активността на рецепторните протеини  
 ДНК мутации, засягащи структурни протеини  
 ДНК мутации, които променят активността на гените, участващи в  
 туморогенезата  
 Геномен импринтинг и еднородителска дизомия.  
 Генетичен полиморфизъм  
 Вариации на генното действие  
 Множествен алелизъм  
 Междугенни взаимодействия

#### ЦИТОГЕНЕТИКА

Причини и основни механизми за възникване на хромозомен дисбаланс.  
 Нарушения в нормалния брой и структура на хромозомите, като етиологичен  
 фактор за възникване на хромозомни болести.

Хромозомни мутации и хромозомна чувливост  
 - бройни хромозомни аберации

- структурни хромозомни аберации
- хромозомен мозаицизъм, клон ,химера.
- хромозомна чупливост

## ГЕНЕТИЧНА ДИАГНОСТИКА

### Биохимични методи

#### Гемелологичен метод

Клинико-генеалогичен метод и критерии за определяне типа на унаследяване на моногенни заболявания

- Автозомно-доминантен тип на унаследяване
- Автозомно-рецесивен тип на унаследяване
- X-рецесивен тип на унаследяване
- X-доминантен тип на унаследяване
- Свързано с Y хромозомата унаследяване
- Унаследяване при гонаден мозаицизъм
- Унаследяване при динамични мутации
- Унаследяване при геномен импринтинг и еднородителска дизомия
- Митохондриално унаследяване

Методи за определяне на полигенен тип на унаследяване

- Фамилни, адоптивни и близначни проучвания
- Методи за откриване на гени, създаващи предиспозиция към социално-значими заболявания
  - анализ за скаченост
  - популационно базирани асоциативни проучвания
  - фамилно базирани асоциативни изследвания
  - идентифициране на “кандидат” хромозомни райони и “кандидат” гени

### Цитогенетични методи

Рутинен цитогенетичен метод за култивиране и обработване на:

- лимфоцитни култури
- амниотични клетки
- хорионни вѐси
- костен мозък
- туморни клетки
- фибробласти и др

Оцветителни техники

- GTG
- QFQ
- RBG
- CBG
- T лентово оцветяване
- DA.DAPI
- NOR
- CXO

### Молекулярно-цитогенетични методи

- FISH (флуоресцентна *in situ* хибридизация)
- PRINS (*in situ* хибридизация на праймери)
- Обратен FISH

Fiber-FISH (високорезолютивен FISH върху изтеглена ДНК фибрила)

CGH (сравнителна геномна хибридизация)

Многоцветен FISH

Молекулярно-генетични методи

Методи за идентифициране на гени, определящи възникване на моногенно заболяване

- Принципи и стратегия
- Функционално клониране
- Позиционно клониране
- Идентифициране на гени в критични райони
- “Кандидат гени”

Методи за изолиране на ДНК

Блот-хибридизация по Садърн

Полимеразна верижна реакция (PCR)

Методи за идентифициране на неизвестни мутации

- Секвениране на ДНК
- Анализ на конформационния полиморфизъм на едноверижната ДНК (Single Strand Conformation Polymorphism - SSCP)
- Денатурираща градиентна гел електрофореза (Denaturation Gradient Gel Electrophoresis - DGGE)
- Хетеродуплексен анализ (Heteroduplex Analysis - HA)

Методи за идентифициране на известни мутации

- Амплифициране-рестрикция
- PCR-зависима насочена мутагенеза
- Амплифициране на рефракторната мутационна система
- Алел-специфично амплифициране (ASA)
- Алел-специфични олигонуклеотиди (ASO)

**Полагане на първи колоквиум**

## ЧОВЕШКА ПОПУЛАЦИОННА ГЕНЕТИКА

Популационна генетика

Закон на Харди-Вайнберг,

Генетична структура на популациите

Инбридинг и аутбридинг

Генетична епидемиология на наследствените заболявания и предразположения

### **6.2. СПЕЦИАЛНА ЧАСТ**

#### **ХРОМОЗОМНИ БОЛЕСТИ**

Същност, механизми на възникване на хромозомен дисбаланс, клинични особености, класификация, цитогенетични варианти и генетично консултиране.

Хромозомни болести при структурни и бройни аберации на половите хромозоми:

Синдром на Klinefelter

Синдром на полизомия У

Синдром на Turner

Синдром на полизомия X  
46,XX кариотип при мъже

Хромозомни болести при бройни и структурни аберации на автозомите:

Синдром на Down  
Синдром на Edwards  
Синдром на Patau  
Синдром на котешкото мяукане (Cri du chat),(5p- синдром)  
Синдром на Wolf- Hirschhorn (4p- синдром)  
Синдром на частична монозомия 18q-  
Ринг синдром

Медико-генетични проблеми на репродукцията, свързани с хромозомни нарушения.

#### МИКРОДЕЛЕЦИОННИ СИНДРОМИ

Същност  
Молекулна характеристика  
Механизми на фенотипна експресия  
Синдром на Prader-Willi (PWS)  
Синдром на Angelman (AS) и други заболявания, свързани с хромозомен импринтинг.

#### ВРОДЕНИ АНОМАЛИИ НА РАЗВИТИЕТО

Дисморфология и тератогенеза.  
Роля на генетичните и тератогенните фактори.  
Вродени малформации, деформации, дисрупции, дисплазии.  
Големи и малки малформации  
Множествени и изолирани форми.  
Видове съчетани аномалии - синдроми, секвенции, асоциации и др.  
Нарушения в половата диференциация, Синдром на Morris, интерсексуални състояния.

#### Полагане на втори колоквиум

#### МОНОГЕННИ БОЛЕСТИ

Обща характеристика на моногенните болести  
Патогенетични механизми на тяхното развитие  
Класификация на моногенните болести  
Принципи на диагностиката, профилактиката и терапията

#### Хемоглобинопатии

Нормални хемоглобини - генетичен контрол, онтогенетична

Характеристика.

Аномални хемоглобини – същност, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични и хематологични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия на:

Хемоглобинови варианти с аномална разтворимост  
Хемоглобинови варианти с увеличен афинитет към кислорода  
Хемоглобинови варианти с намален афинитет към кислорода  
Хемоглобинови варианти с намалена стабилност (конгенитална

несфероцитна хемолитична анемия с телца на Heinz)

Метхемоглобинови варианти (конгенитална цианоза)

Таласемии –същност, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични и хематологични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия на:

$\beta$ -таласемията

$\alpha$ -таласемията

Състояния, подобни на  $\beta$ -таласемията

Делта-таласемия

Гама-таласемия

Други генетично обусловени заболявания на кръвта -същност, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични и хематологични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия при :

Нарушения на еритропоезата

Нарушения на гранулопоезата

Нарушения на механизмите на кръвосъсирването

Заболявания, свързани с дефекти в метаболизма -същност, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия на:

Дефекти в обмяната на аминокиселините

Дефекти в обмяната на въглехидратите

Дефекти на урейния цикъл

Лизозомни болести на натрупването

Дислиппротеинемии

Дефекти на мембранния и бъбречния транспорт

Органични ацидурии

Други групи заболявания, свързани с дефекти на метаболизма в обмяната на:

Нуклеиновите киселини

Порфирините

Жлъчните пигменти и металите

Наследствени заболявания с нарушения в имунния отговор.

Генетичен контрол на имунния отговор, главен комплекс на

тъканната съвместимост - HLA антигени.

Наследствени имунодефицитни заболявания - генетични дефекти,

молекулна патофизиология, клинични характеристики, генетична

диагностика, МГК, профилактика и терапия на:

Комбинирани имунодефицити (КИД)

Имунодефицити на хуморалния отговор

Имунодефицити на фагоцитозата и комплемента

Наследствена predisposition към автоимунни и алергични заболявания

Наследствени заболявания, свързани с дефекти на съединителната тъкан

Остеогенезис имперфекта (OI)

Синдром на Marfan (MFS)

Синдром на Ehlers - Danlos (EDS)

Други заболявания с вродени дефекти на съединителната тъкан



Наследствени заболявания, свързани с дефекти в цитоскелетните протеини

Наследствени заболявания, свързани с дефекти в рецепторните протеини

Наследствени заболявания, свързани с дефекти в ДНК-репаративните системи

Ксеродерма пигментозум

Атаксия телангиектазия

Синдром на Bloom

Анемия на Fanconi

Синдром на Cockayne (CS)

Фамилен неполипозен колоректален карцином (HNPCC)

Заболявания, свързани с динамични мутации

Миотонична дистрофия (DM)

Синдром на чупливата X хромозома (синдром на Martin - Bell)

Хорея на Хънтингтон

Болест на Кенеди

Спино-церебеларна атаксия 1 (SCA1)

Болест на Machado-Joseph (MJD)

Атаксия на Фридрайх.

Митохондриални болести

Наследствена оптична невропатия тип Лебер (LHON)

Миоклонус епилепсия с парцаливи мускулни влакна (MERRF)

Синдром на митохондриална миопатия, енцефалопатия, лактатна ацидоза, инсултоподобни епизоди (MELAS)

Синдром на Kearns – Sayre и др.

Фармакогенетични дефекти(ФГ)

Моногенни редки ФГ дефекти

Атипична бутирилхолинестераза

Злокачествена хипертермия (MH)

Намалена или липсваща активност на ензимите, които участват в синтеза на редуцирания глутатион

Нестабилни хемоглобини

Дефицит на метхемоглобинредуктазата

Моногенни полиморфни ФГ дефекти

Алкохолдеhidрогеназна и алдехиддеhidрогеназна недостатъчност

Глюкозо-6-фосфатдеhidрогеназна (Г6ФД) недостатъчност

N-ацетилтрансферазна (NAT2) недостатъчност

Генетичен полиморфизъм на чернодробните цитохром P 450 монооксигенази

Фармакогенетични усложнения при лица с наследствени болести

**ГЕНЕТИКА НА УМСТВЕНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

Същност и причини

Генетична хетерогенност и класификация

Диагностика и медико-генетично консултиране

**ОНКОГЕНЕТИКА**

Регулация на клетъчния цикъл

Апоптоза. Мутантни гени, които нарушават механизма на апоптозата

Онкогени

Тумор-супресорни гени  
 Гени, които създават геномна нестабилност  
 Метастазни гени

### **Полагане на трети колоквиум**

#### **МУЛТИФАКТОРНИ ВРОДЕНИ АНОМАЛИИ И ЧЕСТИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИТЕ С НАСЛЕДСТВЕНА ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНОСТ**

Обща характеристика  
 Определяне на генетичен риск  
 Методи за диагностика  
 Медико-генетично консултиране  
 Профилактика

Мултифакторно унаследяващи се вродени аномалии  
 Мултифакторно унаследяващи се чести заболявания при възрастните

#### **ГЕНЕТИЧНИ ПРОБЛЕМИ НА ПО-ЧЕСТИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ ОТ РАЗЛИЧНИ КЛИНИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ**

##### **Нарушения на репродукцията**

Спонтанни аборти и мъртвораждания  
 Инфертилитет-мъжки и женски  
 Вродени аномалии на репродуктивната система  
 Заболявания, свързани с нарушения в половата диференциация

##### **Наследствени неврологични заболявания**

Мускулни дистрофии  
 Спинална мускулна атрофия  
 Наследствени моторно-сензорни невропатии- синдром на Charcot-Marie-Tooth (CMT) ,“Ломска болест” (HMSN)  
 Други наследствени неврологични заболявания.

##### **Наследствена предиспозиция при психични заболявания**

Шизофрения  
 Афективни заболявания  
 Епилепсия  
 Болест на Alzheimer

##### **Наследствени заболявания на зрителния анализатор**

Пигментни ретинити  
 Дегенерация на макулата  
 Нарушения на цветното зрение  
 Други наследствени очни заболявания

##### **Наследствена и придобита глухота при:**

Генетични дефекти - моногенни и многофакторни  
 Не-генетични фактори  
 Несиндромна глухота  
 Синдромна глухота  
 Нарушения на говора.

Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои вътрешни заболявания:

- Муковисцидоза
- Хипофизарен нанизъм
- Вродена надбъбречна хиперплазия (ВНХ)
- Бъбречна поликистоза
- Наследствени болести с бъбречни прояви без бъбречна поликистоза
- Хипотиреоидизъм
- Хронични нефропатии
- Клинични прояви при алфа-1-антитрипсинов дефицит
- Атеросклероза
- Есенциална хипертония
- Язвена болест
- Диабет
- Ревматоиден артрит
- Коронарна болест на сърцето (CHD)
- Фамилна хипертрофична кардиомиопатия (FHC)
- Подагра
- Панкреатити
- Чревни полипозии
- Бронхиална астма
- Други наследствени заболявания

Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои кожни заболявания

- Ихтиоза
- Епидермолизис булоза
- Палмо-плантарни кератодермии нарушения в пигментацията и кожните придатъци
- Псориазис
- Атопичен дерматит
- Лупус еритематодес.
- Други наследствени заболявания

Злокачествени заболявания

- Ретинобластом
- Тумор на Wilms
- Неврофиброматоза тип 1 и тип 2
- Синдром на Li -Fraumeni (LFS)
- Множествена ендокринна неоплазия (MEN)
- Фамилен рак на дебелото черво
- Фамилна аденоматозна полипоза (FAP)
- Синдром на Peutz-Jeghers (PJS)
- Фамилен рак на млечната жлеза и яйчника
- Предразположения към злокачествени заболявания в резултат на метаболитен полиморфизъм

**Полагане на четвърти колоквиум**

## ГЕНЕТИЧНО КОНСУЛТИРАНЕ, ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ

### Медико-генетична консултация - принципи и задачи

Поставяне на генетична диагноза

Определяне на генетичния риск при генетичното консултиране за:

Моногенни заболявания

Хромозомни болести

Многофакторно унаследяващи се вродени аномалии и чести заболявания при възрастните

Съвременни морално-етични, правни и социални проблеми

Регистър на вродените и наследствените заболявания. Принципи, организация.

### Пренатална диагностика

Показания за пренатална диагностика

Методи на пренаталната диагностика

Пренатална диагностика на хромозомните болести

Пренатална диагностика на моногенните болести

Комбинирана пренатална диагностика

### Предимплантационна и предконцепционна диагностика

Индикации за предимплантационна и предконцепционна диагностика

Материали за изследване

Техники за асистирана репродукция

Методи за предимплантационна и предконцепционна диагностика

### Генетични скринингови програми.

Видове, условия и изисквания за провеждане. Методи, използвани за

скринингови изследвания

Масов и селективен скрининг за наследствени веществообменни заболявания сред новородени.

Масов скрининг за вродени аномалии сред новородени. Подходи за регистрация.

Биохимичен скрининг за някои най-чести вродени аномалии на плода сред бременни жени.

Ултразвуков скрининг за вродени аномалии на плода сред бременни жени. УЗ изследване на фетална морфология.

Генетично консултиране при различните скринингови програми.

Морално-етични и социални проблеми

Значение на скрининга за профилактиката на наследствената патология

### Генетичен мониторинг

Популационен и високо-рискос мониторинг

Основни групи методи, използвани за генетичен мониторинг

Значение за охраната на гаметогенезата и профилактиката на канцерогенезата

Социално-правни проблеми, свързани с генетичния мониторинг

### Терапия на генетичните болести

Конвенционална терапия на генетичните болести

Хирургично лечение

Терапия чрез диета

Заместителна терапия

- Отстраняване на рискови фактори
- Трансплантация
- Генна терапия на моногенни заболявания
  - Тежък комбиниран имунен дефицит (SCID)
  - Фамилна хиперхолестеролемия
  - Муковисцидоза
- Антисенс терапия на болести, свързани със соматични мутации
  - Рестеноза
  - Ревматоиден артрит
  - Алергични заболявания
  - Бъбречни болести
- Антисенс терапия на онкологични заболявания
  - Тумор-супресорна генна терапия на онкологични заболявания
  - Генна терапия на онкологични заболявания чрез стимулиране на имунната система
  - Инсерция на гени в туморните клетки за създаване на чувствителност към лекарства
- Генна терапия на вирусни инфекции - СПИН, хронични вирусни заболявания
- Етични проблеми на генната терапия

#### **Полагане на пети колоквиум**

### **7. ПРАКТИЧЕСКА ПОДГОТОВКА**

Родословен анализ

Хромозомен анализ

- Рутинен цитогенетичен метод за култивиране и получаване на метафазни хромозоми от:
  - лимфоцити
  - костен мозък
  - кожни фибробласти
  - амниотични клетки
  - хорионни вѐси
  - туморни клетки
- Високо-резолютивен цитогенетичен метод за култивиране и получаване на прометафазни хромозоми от лимфоцити
- Култивиране на лимфоцити за изследване на хромозомна чупливост
- Култивиране на лимфоцити за изследване на сестрински хроматидни обмени
- Оцветителни техники
  - G
  - C
  - СХО
- Класически хромозомен анализ на метафазни пластинки с G диференциално оцветени хромозоми за определяне броя, лентовата структурата и кариотипа в периферна кръв при съмнение за хромозомна болест
- Класически хромозомен анализ на метафазни пластинки с G диференциално оцветени хромозоми за определяне броя, лентовата структурата и кариотипа в костно-мозъчни клетки при онко-хематологични заболявания

- Класически хромозомен анализ на метафазни пластинки с G диференциално оцветени хромозоми за определяне броя, лентовата структурата и кариотипа в амниотични клетки или хорионни вѐси при пренатална диагностика
- Класически хромозомен анализ на метафазни пластинки с G диференциално оцветени хромозоми за определяне броя, лентовата структурата и кариотипа в туморни клетки за определяне на специфични хромозомни преустройства
- Кариотипиране на високо-резолютивни G диференциално оцветени хромозоми за определяне на микроструктурни хромозомни преустройства
- Анализ на хромозомна чупливост при съмнение за чуплива X хромозома и заболявания с хромозомна нестабилност
- Анализ на C хетерохроматинови блокове (за целите на съдебно-медицинската практика)
- Отчитане на СХО при съмнение за мутагенни въздействия

#### Молекулярно-цитогенетичен анализ

##### Методи:

- Интерфазен FISH – флуоресцентна ин ситу хибридизация
- FISH на метафазни хромозоми
- CGH – сравнителна геномна хибридизация
- mFISH – многоцветна флуоресцентна ин ситу хибридизация

##### Анализ

- Отчитане на резултата при флуоресцентна ин ситу хибридизация за разкриване на хибридни гени, онкогени, анеуплоидии и др.
- Отчитане на резултата при CGH за разкриване на хромозомни райони със загуба или допълнителен хромозомен материал
- Отчитане на резултата при mFISH за идентифициране на сложни хромозомни преустройства и маркерни хромозоми в кариотипа чрез оцветяване на хромозомите с 24 цвята
- Компютърна хромозомна диагностика, документиране на резултатите

#### Молекулярно-генетични методи

- Изолиране на ДНК
- PCR реакция
- Тестване на ДНК за определяне на качеството на пробата
- Електрофореза в агарозен гел
- Електрофореза в полиакриламиден гел
- Анализ на конформационния полиморфизъм на едновърижната ДНК (Single Strand Conformation Polymorphism - SSCP анализ)
- Секвениране на ДНК
- RFLP анализ
- Денатурираща градиентна гел електрофореза (Denaturation Gradient Gel Electrophoresis - DGGE)
- Хетеродуплексен анализ (Heteroduplex Analysis - HA)
- Алел-специфично амплифициране (ASA)
- Алел-специфични олигонуклеотиди (ASO)

#### Биохимични методи в диагностиката на веществообменните заболявания

- Биохимичен анализ на органични киселини
- Биохимичен анализ на аминокиселини

#### Генетичен скрининг

- Тест на Гътри
- Метод на флуоресцентните петна за определяне на ГбФД дефицит
- Трипъл тест при биохимичен скрининг на бременни жени

#### Практическа работа в кабинета за медико-генетична консултация

- Снемане на анамнеза
- Попълване на формуляри
- Генеалогичен анализ
- Преценка на методите, необходими за поставяне на генетична диагноза
- Преценка на резултатите от генетичните изследвания
- Преценка на генетичния риск
- Медико генетична консултация на пациента и генетично обременените родственици

### **8. КОНСПЕКТ ЗА ДЪРЖАВЕН ИЗПИТ ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА СПЕЦИАЛНОСТ ПО МЕДИЦИНСКА ГЕНЕТИКА**

#### **ОБЩА ЧАСТ**

1. Материални основи на наследствеността. Хромозомите като основни клетъчни структури на наследствеността. Микроскопска и субмикроскопска организация на хромозомите и поведение по време на клетъчното деление.
2. Кариотип на човека. Хромозомен хетероморфизъм и значение за практиката. Митохондриални хромозоми.
3. Молекулни основи на наследствеността .Организация на човешкия геном. Структура и функция на гените. Експресия на генетичната информация.Генна регулация.
4. ДНК полиморфизъм. Мултигенни фамилии. Повторени ДНК секвенции - значение за диагностиката и генетичните проучвания. Човешки геномен проект и здравеопазване -геномика.
5. Етиология на моногенните заболявания. Мутационен процес. Етапи на мутационния процес. Типове мутации. Фактори, индуциращи мутации.
6. Мутации в ядрената ДНК, които водят до създаване на: анормален генен продукт, намалена продукция или липса на генен продукт,засягащи посттранслационната модификация на белтъка. Мутации в митохондриалната ДНК.
7. Механизми за ДНК репарация и нарушения.
8. Патогенеза на моногенните заболявания - ДНК мутации, които се отразяват върху структурата и функцията на ензимите; ДНК мутации, които намаляват активността на рецепторните протеини.
9. Патогенеза на моногенните заболявания - ДНК мутации, засягащи синтеза на структурни протеини.
10. ДНК мутации, които променят активността на гените, участващи в туморогенезата.
11. Генетичен полиморфизъм- множествен аелизъм в норма и патология. Вариации на генното действие - експресивност и пенетрантност на гените. Междугенни взаимодействия. Геномен импринтинг
12. Основни механизми за възникване на хромозомен дисбаланс. Хромозомни мутации и хромозомна чупливост. Хромозомен мозаицизъм.

13. Критерии за определяне типа на унаследяване на менделиращи моногенни заболявания: автозомно-доминантен тип на унаследяване, автозомно-рецесивен тип на унаследяване, Х-рецесивен тип на унаследяване, Х-доминантен тип на унаследяване, унаследяване свързано с У хромозомата.
14. Неменделиращ тип на унаследяване на генетични заболявания при: гонаден мозаицизъм, динамични мутации, геномен импринтинг и еднородителска дизомия, митохондриално унаследяване.
15. Методи за диагностика на генетични заболявания - клиничко-генеалогичен метод, гемелологичен метод, биохимични методи.
16. Цитогенетични методи - принципи на рутинния цитогенетичен метод за култивиране и обработване на: лимфоцити, амниоцити, хорионни въси, костен мозък, фибробласти, туморни клетки и др.
17. Цитогенетични методи - принципи на диференциално -оцветителни техники: GTG, QFQ, RBG, CBG, Т лентово оцветяване, DA.DAPI, NOR, CXO.
18. Принципи и възможности на молекулярно-цитогенетични методи: FISH, PRINS, обратен FISH, Fiber-FISH, многоцветен FISH, CGH.
19. Молекулярно-генетични методи. Принципи и стратегия за идентифициране на гени, определящи възникване на моногенно заболяване -функционално клониране, позиционно клониране, идентифициране на гени в критични райони, "кандидат гени".
20. Молекулярно-генетични методи. Методи за изолиране на ДНК. Блот-хбридизация по Садърн .Полимеразна верижна реакция (PCR).
21. Молекулярно-генетични методи. Методи за идентифициране на неизвестни мутации - анализ на конформационния полиморфизъм на едноверижната ДНК (SSCP), денатурираща градиентна гел електрофореза ( DGGE), хетеродуплексен анализ, секвениране на ДНК.
22. Молекулярно-генетични методи. Методи за идентифициране на известни мутации -амплифициране-рестрикция, алел-специфично амплифициране (ASA), алел-специфични олигонуклеотиди (ASO), олигонуклеотидно лигиране (OLA), амплифициране на рефракторната мутационна система, PCR-зависима насочена мутагенеза.
23. Подходи за доказване на генетична предиспозиция при мултифакторни/полигенни заболявания - генеалогични критерии, фамилни, адаптивни и близначни проучвания, методи за откриване на гени, създаващи предиспозиция към социално-значими заболявания -анализ за скаченост, популационно базирани асоциативни проучвания, фамилно базирани асоциативни изследвания , идентифициране на "кандидат" хромозомни райони и "кандидат" гени.
24. Популационна генетика -закон на Харди-Вайнберг, генетична структура на популациите, инбридинг и аутбридинг. Генетична епидемиология на наследствените заболявания и предразположения.

### ***СПЕЦИАЛНА ЧАСТ***

25. Хромозомни болести -същност, механизми на възникване на хромозомен дисбаланс, клинични особености, класификация , цитогенетични варианти и генетично консултиране.
26. Хромозомни болести при структурни и бройни аберации на половите хромозоми -синдром на Klinefelter, синдром на Turner, полизомия X, полизомия Y,46,XX кариотип при мъже.
27. Хромозомни болести при бройни и структурни аберации на автозомите-синдром на Down, синдром на Edwards, синдром на Patau, синдром на



- котешкото мяукане (Cri du chat), синдром на Wolf- Hirschhorn, частична монозомия 18q, ринг синдром и др.
28. Микроделеционни синдроми -същност, молекулна характеристика, механизми на фенотипна експресия. Синдром на Prader-Willi (PWS). Синдром на Angelman (AS) и други. Заболявания, свързани с хромозомен импринтинг.
  28. Медико-генетични проблеми на репродукцията, свързани с хромозомни нарушения.
  29. Нарушения в половата диференциация, Синдром на Morris, интерсексуални състояния.
  30. Вродени аномалии на развитието. Дисморфология и тератогенеза. Вродени деформации, дисрупции, малформации - големи и малки, множествени и изолирани форми, асоциации и последователности. Роля на генетичните и тератогенните фактори.
  31. Моногенни заболявания - обща характеристика ,патогенетични механизми на тяхното развитие, класификация, принципи на диагностиката, профилактиката и терапията.
  32. Хемоглобинопатии. Генетичен контрол на хемоглобиновата синтеза. Анормални хемоглобини– дефиниция, видове, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични и хематологични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия .
  33. Хемоглобинопатии. Таласемии– дефиниция, видове, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични и хематологични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия .
  34. Други генетично обусловени заболявания на кръвта, засягащи еритропоезата, гранулопоезата и тромбоцитопоезата - дефиниция, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични и хематологични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия.
  35. Генетични заболявания свързани с нарушения в хемостазата - дефиниция, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични и хематологични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия.
  36. Генетични вещественообменни заболявания - дефиниция, групи, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия. Заболявания свързани с нарушения в обмяната на аминокиселините и уреиния цикъл.
  37. Генетични вещественообменни заболявания - дефиниция, групи, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия. Заболявания свързани с нарушения в обмяната на въглехидратите.
  38. Генетични вещественообменни заболявания - дефиниция, групи, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия. Лизозомни болести. Дислиппротеинемии
  39. Генетични вещественообменни заболявания - дефиниция, групи, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия. Органични ацидурии. Дефекти на мембранныя бъбречния транспорт.

40. Генетични вещественообменни заболявания - дефиниция, групи, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия. Дефекти на метаболизма на нуклеиновите киселини, порфирините, жлъчните пигменти и металите.
41. Наследствени заболявания с нарушения в имунния отговор - дефиниция, генетичен контрол на имунния отговор, главен комплекс на тъканната съвместимост - HLA антигени, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия. Тежки комбинирани имунодефицити (ТКИД).
42. Наследствени имунодефицити на хуморалния имуноен отговор, на фагоцитозата и системата на комплемента.
43. Наследствена предиспозиция към автоимунни и алергични заболявания.
44. Наследствени заболявания, свързани с дефекти на съединителната тъкан - остеогенезис имперфекта (OI), синдром на Marfan (MFS), синдром на Ehlers - Danlos (EDS). Други заболявания с вродени дефекти на съединителната тъкан.
45. Наследствени заболявания, свързани с дефекти в цитоскелетните протеини.
46. Наследствени заболявания, свързани с дефекти в рецепторните протеини.
47. Наследствени заболявания, свързани с дефекти в ДНК-репаративните системи - ксеродерма пигментозум, атаксия телангиектазия, синдром на Bloom, анемия на Fanconi, синдром на Cockayne (CS), фамилен неполипозен колоректален карцином (HNPCC).
48. Заболявания, свързани с динамични мутации- миотонична дистрофия (DM), синдром на чупливата X хромозома (синдром на Martin - Bell), хорей на Хънтингтон, спинално-булбарна мускулна атрофия (болест на Кенеди), спино-церебеларна атаксия (SCA1 и SCA2), болест на Machado-Joseph (MJD, SCA3), атаксия на Фридрайх.
49. Митохондриални болести - наследствена оптична невропатия тип Лебер (LHON), миоклонус епилепсия с парцаливи мускулни влакна (MERRF), синдром на митохондриална миопатия, енцефалопатия, лактатна ацидоза, инсултподобни епизоди (MELAS), синдром на Kearns – Sayre и др.
50. Фармакогенетични дефекти(ФГД)- моногенни редки(атипична бутирилхолинестераза, злокачествена хипертермия, при нестабилни хемоглобини, при намалена активност на ензими свързани с метаболизма на глутатиона, при дефицит на метхемоглобинредуктазата).
51. Фармакогенетични дефекти(ФГД)- моногенни полиморфни(глюкозо-6-фосфатдехидрогеназна недостатъчност, при дефицити на N-ацетилтрансферазата, алкохол и алдехид дехидрогеназата).
52. Фармакогенетични дефекти(ФГД), дължащи се на генетичен полиморфизъм в системата на цитохром P 450 монооксигенази.
53. Социалнозначими болести с наследствено предразположение и вродени аномалии на развитието с мултифакторна/полигенна етиология - обща характеристика, методи за диагностика, медико-генетично консултиране и особености на генетичния риск, профилактика.
54. Генетика на умствената недостатъчност - същност, причини, генетична хетерогенност и класификация. Диагностика и медико-генетично консултиране.
55. Онкогенетика - генетична регулация и нарушения на клетъчния цикъл и апоптозата.

56. Онкогенетика - протоонкогени и механизми за активация, туморсупресорни гени и гени свързани с геномна нестабилност.
57. Медико-генетично консултиране -принципи и задачи. Етапи на генетичното консултиране. Особености при определяне на риска при хромозомни, моногенни и мултифакторни/полигенни заболявания. Съвременни морално-етични, правни и социални проблеми. Регистър на вродените и наследствените заболявания - принципи, организация.
58. Пренатална диагностика -същност, цел, показания и методи. Пренатална диагностика на хромозомните болести. Пренатална диагностика на моногенни болести. Комбинирана пренатална диагностика.
59. Предимплантационна и предконцепционна диагностика - индикации, материали за изследване, техники за асистирана репродукция. Генетични методи -възможности и ограничения.
60. Генетични скринингови програми – видове, условия за провеждане и методи Морално-етични и социални проблеми. Значение за профилактиката на наследствената патология. Генетично консултиране.
61. Масов и селективен скрининг за наследствени веществообменни заболявания сред новородени.
62. Масов скрининг за вродени аномалии сред новородени. Подходи за регистрация.
63. Биохимичен и ултразвуков скрининг на бременни жени за някои най-чести вродени аномалии на плода
64. Генетичен мониторинг - популационен и високо-рисков. Основни групи методи. Значение за охраната на гаметогенезата и профилактиката на канцерогенезата. Социално-правни проблеми, свързани с генетичния мониторинг.
65. Конвенционална терапия на генетичните болести.
66. Генна терапия на моногенни заболявания – принципи, молекулярни вектори, примери.
67. Антисенс генна терапия на болести, свързани със соматични мутации – принципи, подходи, примери.
68. Генна терапия на онкологични заболявания – тумор-супресорна, чрез стимулиране на имунната система и създаване на чувствителност към лекарства. Морално- етични проблеми на генната терапия.
69. Генетични фактори при репродуктивни неблагоприятия – инфертилитет, спонтанни аборти и мъртвораждания. Заболявания, свързани с нарушения в половата диференциация.
70. Наследствени неврологични заболявания - мускулни дистрофии, спинална мускулна атрофия .
71. Наследствени неврологични заболявания - наследствени моторно-сензорни невропатии.
72. Наследствена предиспозиция при психични заболявания – шизофрения, афективни заболявания, епилепсия, болест на Алцхаймер.
73. Наследствени заболявания на зрителния анализатор – пигментни ретинити, дегенерация на макулата, вродена катаракта, нарушения на цветното зрение.
74. Наследствена глухота – изолирани и синдромни форми. Нарушения на говора.

75. Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои вътрешни заболявания – муковисцидоза, клинични прояви при алфа-1-антитрипсинов дефицит, бронхиална астма.
76. Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои вътрешни заболявания – атеросклероза, коронарна болест на сърцето, есенциална хипертония, фамилна хипертрофична кардиомиопатия.
77. Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои вътрешни заболявания – бъбречна поликистоза, хронични нефропатии, наследствени болести с бъбречни прояви без бъбречна поликистоза.
78. Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои вътрешни заболявания – язвена болест, фамилна аденоматозна полипоза, синдром на Peutz-Jeghers, чревни полипоза, панкреатити.
79. Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои вътрешни заболявания – вродена надбъбречна хиперплазия, хипофизарен нанизъм, хипотиреоидизъм, диабет.
80. Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои вътрешни заболявания – ревматоиден артрит, подагра.
81. Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои кожни заболявания - епидермолизис булоза, ихтиоза, псориазис.
82. Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои кожни заболявания - палмо-плантарни кератодермии с нарушения в пигментацията и кожните придатъци, атопичен дерматит, лупус еритематодес.
83. Генетика на фамилни и спорадични злокачествени заболявания - рак на дебелото черво, множествена ендокринна неоплазия (MEN).
84. Генетика на фамилни и спорадични злокачествени заболявания - рак на млечната жлеза и яйчника, синдром на Li -Fraumeni (LFS)
85. Генетика на фамилни и спорадични злокачествени заболявания – ретинобластом, неврофиброматоза тип 1 и тип 2, тумор на Wilms.
86. Предразположения към злокачествени заболявания в резултат на метаболитен полиморфизъм.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНА ЛИТЕРАТУРА

1. Медицинска генетика (под ред. Д. Тончева, С. Лалчев), Сиела 1999.
2. Ръководство “Медицинска генетика в клиничната практика” (под ред. Д. Тончева), Сиела 1999.
3. Тестове по медицинска генетика”(под ред. Д. Тончева), Знание, 2004.
4. T.Gelehrter, F.Collins, D.Ginsburg. Principles of Medical Genetics. 2 ed. Williams & Wilkins,1998.
5. L.Jorde, J.Carey, M.Bamshad, R.White. Medical Genetics. 2 ed. Mosby, 2000.
6. G.Wilson. Clinical Genetics.A Short Course. Wiley-Liss, 2000.
7. R.Mueller, I.Young. Emery's Elements of Medical Genetics. 11 ed.,Churchill Livingstone, 2001.
8. Интернет източници:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>  
<http://www.geneticalliance.org/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/allresources.html>

<http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/allresources.html#LocusSpecific>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/allresources.html#ModelOrganisms>

<http://www.mitomap.org/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/allresources.html#Phenotypes>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ncicgap/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Homology/Davis/>

<http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=omim>

<http://www.docnmail.com/learnmore/medical/genetics.htm>

<http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index1.html>

<http://www.wellcome.ac.uk/en/genome/genesandbody/hg06b010.html>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=search&term=oncogenetics>

[http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/medicine/genecounseling.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/medicine/genecounseling.shtml)