

# PLAN ĆWICZEŃ DLA STUDENTÓW IV ROKU WYDZIAŁU LEKARSKIEGO

## ROK AKADEMICKI 2022/2023

### **Ćwiczenie 1 : Wprowadzenie do genetyki klinicznej. Poradnictwo genetyczne.**

1. Zasady organizacji ćwiczeń i zaliczenia przedmiotu.
2. Poradnictwo genetyczne. Definicja choroby rzadkiej. Przykłady chorób uwarunkowanych genetycznie w różnych specjalnościach lekarskich. Znaczenie wczesnego postawienia rozpoznania w dalszym postępowaniu z chorym pacjentem. Cele i zadania poradni genetycznej. Rejestr wad wrodzonych. Schemat postępowania w przypadku podejrzenia genetycznie uwarunkowanych zaburzeń w okresie prenatalnym i postnatalnym. Wskazania do skierowania pacjenta do poradni genetycznej. Program Badań Prenatalnych. Wywiad lekarski, wywiad rodzinny, rodowód (podstawowe zasady sporządzania rodowodu), badanie przedmiotowe oraz ocena dysmorfologiczna. Wskazania do diagnostyki cytogenetycznej i molekularnej. Umiejętność interpretacji wyniku badania genetycznego. Ocena ryzyka powtórzenia się choroby u członków rodziny (ryzyko teoretyczne i empiryczne). Zasady sporządzania porady genetycznej. Jak informować pacjenta i członków jego rodziny o wyniku badania genetycznego. Podstawowe dylematy etyczne i moralne poradnictwa genetycznego Algorytmy postępowania w praktyce: Badania dodatkowe stosowane w diagnostyce dysmorfologicznej (RTG, babygram, MRI, TK, badania laboratoryjne). Metody zabezpieczania materiału i danych o wadach wrodzonych/cechach dysmorficznych u płodów, dzieci, dorosłych.
3. Wstęp do dysmorfologii. Dysrupcja, malformacja, deformacja, dysplazja. Sekwencje wad (Potter i Robina). Zespoły. Kompleksy. Asocjacje (przykłady). Wady rozwojowe- mechanizm i etiologia powstawania wad rozwojowych postawienie rozpoznania zespołu wad wrodzonych. Przyczyny genetyczne i środowiskowe wad wrodzonych.

### **Ćwiczenie 2: Diagnostyka dysmorfologiczna w praktyce.**

Podstawy dysmorfologii: Cechy dysmorficzne. Znaczenie poszczególnych cech dysmorficznych. „Facialgestalt”- przykłady. Płód/dziecko z nietypowymi cechami dysmorficznymi. Przykłady praktyczne

### **Ćwiczenie 3 Choroby wynikające z liczbowych i strukturalnych aberracji chromosomowych.**

Najczęściej występujące aberracje autosomów (trisomia 13, 18, 21). Pojęcia: trisomia, trisomia częściowa, nondysjunkcja, monosomia, aneuploidia, poliploidia, trisomia translokacyjna, mozaikowość, chimeryzm. Podstawy cytogenetyczne, zapis, korelacja genotyp-fenotyp,

przebieg kliniczny. Poradnictwo genetyczne w schorzeniach wywołanych liczbowymi aberracjami chromosomów. Ryzyko teoretyczne i empiryczne. Porada genetyczna - zasady dalszego postępowania diagnostycznego, ocena ryzyka powtórzenia się schorzenia u matki probanda i innych członków rodziny. Diagnostyka prenatalna - ogólne zasady kierowania. Mozaicyzm – przykłady (z.Pallistera i Kiliana, hipomelanoza Ito). Poliploidie - triploidia (diagnostyka prenatalna, rokowanie, ryzyko powtórzenia). Diagnostyka prenatalna liczbowych zaburzeń chromosomów.

Poradnictwo genetyczne w schorzeniach wywołanych strukturalnymi aberracjami chromosomów. Poradnictwo i diagnostyka prenatalna w przypadku strukturalnych zaburzeń chromosomów. Poradnictwo genetyczne w schorzeniach wywołanych liczbowymi aberracjami chromosomów. Zespoły zaburzeń liczbowych i strukturalnych chromosomów płciowych.

Wymagana jest znajomość cech klinicznych oraz przebiegu następujących jednostek chorobowych: zespół Downa, Edwardsa, Pataua, Turnera, Klinefeltera, Wolfa i Hirschhorna, Pradera i Willego, Millera i Diekera, cri-du-chat, zespół Angelmana, diGeorga, zespół Williamsa, zespół Beckwitha i Wiedemanna, zespół Silvera i Russella, zespół Smith i Magenis.

#### **Ćwiczenie 4: Niepłodność małżeńska i diagnostyka prenatalna**

Poradnictwo przedkoncepcyjne. Małżeństwa krewniacze. Znaczenie wieku kobiety i mężczyzny w powstawaniu chorób genetycznych. Niepłodność małżeńska – definicja. Znaczenie rodzaju zmiany genetycznej. Diagnostyka preimplantacyjna. Zasady wykonania, wskazania, możliwości i ograniczenia. Wywiad ginekologiczny i genetyczny. Czynniki obciążające wywiad rodzinny. Rola badań sekcyjnych i materiału z poronień samoistnych. Niepłodność męska. Badanie nasienia. Mapa delecyjna chromosomu Y. Badania cytogenetyczne, mutacje CFTR, badanie czynnika II i V (mutacja Leiden).

Diagnostyka prenatalna: metody nieinwazyjne (testy biochemiczne; USG - markery ultrasonograficzne aberracji chromosomowych, dysplazji kostnych; echokardiografia płodowa; badanie wolnego DNA płodu w surowicy kobiety ciężarnej), metody inwazyjne (techniki, wskazania, nowe metody diagnostyczne typu aCGH). Terminy wykonywania badań. Wskazania (względne i bezwzględne) do badań prenatalnych inwazyjnych. Poradnictwo prenatalne (zasada niedyrektywności). Standard opieki w przypadkach kontynuacji ciąży z rozpoznaną patologią u płodu. Terminacja ciąży. Zapłodnienie pozaustrojowe. Przykłady postępowania w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości układu kostnego w badaniu prenatalnym (Osteogenesis imperfecta, dysplazje kostne (tanatoforyczna, kampomeliczna achondroplazja

## **Ćwiczenie 5: Diagnostyka zespołów chorobowych wieku rozwojowego i u dorosłych**

Ocena znaczenia niskiej/wysokiej masy i wzrostu (monosomia chromosomu X, zespół Silvera i Russell, Beckwitha i Wiedemanna, SLOS, mukowiscydoza, zespół Pradera i Willego), małogłowia/wielkogłowia (SLO, FAS, Cowden), opóźnienia rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawności intelektualnej, opóźnienia rozwoju mowy, zaburzeń komunikacji. Fenotyp behawioralny (z. Retta, autyzm, cri-du-chat, SMS, z. Williamsa).

Prezentacja: Choroby dziedziczone autosomalnie i w sprzężeniu z chromosomem X dominująco. Zasady dziedziczenia mendlowskiego i dziedziczenie niemendlowskie. Pojęcia: ekspresja, penetracja, plejotropizm, mozaikowość somatyczna i terminalna, homozygotyzm, heterozygotyzm. Porada genetyczna – ocena ryzyka wystąpienia choroby u kolejnego dziecka w rodzinie.

*Przykłady postępowania diagnostycznego w przypadku zmian skórnych i zaburzeń tkanki łącznej. Fakomatozy. Zespół Marfana, Ehlersa i Danlosa. Choroby o późnym początku – problemy diagnostyczne i etyczne. Mutacje dynamiczne. Zjawisko antycypacji. Poradnictwo genetyczne – problem badań u osób dorosłych w stadium przedobjawowym. Ocena późnych zaburzeń poruszania się (Choroba Huntingtona, CMT1A, SCA). Zespół wielotorbielowatych nerek. Zespół łamliwego chromosomu X.*

## **Ćwiczenie 6: Diagnostyka zespołów chorobowych wieku rozwojowego i u dorosłych**

Prezentacja 1: Cechy charakterystyczne dziedziczenia cech autosomalnych i sprzężonych z chromosomem X recesywnych. Nosicielstwo i rola pokrewieństwa. Efekt założyciela. Porada genetyczna – obliczanie ryzyka powtórzenia się choroby w rodzinie. Cechy charakterystyczne dziedziczenia cech sprzężonych z chromosomem X. Metody typowania nosicieli (rodowodowe, biochemiczne, elektrofizjologiczne, genetyczne). Porada genetyczna – ocena ryzyka wystąpienia choroby u kolejnego potomka oraz nosicielstwa u kobiet w rodzinie.

Ocena wczesnych zaburzeń poruszania się (DMD, SMA, ch. Wilsona).

Zaburzenia wzrastania, gastroenterologiczne i pulmonologiczne u dzieci i dorosłych jako przykład różnego przebiegu mukowiscydozy.

Wymagana znajomość cech klinicznych następujących zespołów: mukowiscydoza, choroby metaboliczne (fenyloketonuria, albinizm, alkaptonuria), mukowiscydoza, rdzeniowy zanik mięśni, hemochromatoza, choroba Wilsona, mukopolisacharydozy (I, II, III, VI), SLO (zespół Smitha, Lemliego i Opitza hemofilia A i B, zespół kruchego chromosomu X, krzywica niezależna od witaminy D, dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a i Beckera, zespół Retta, ślepotę barw).

## **Ćwiczenie 7 Diagnostyka zespołów chorobowych wieku rozwojowego i u dorosłych- dziedziczenie wieloczynnikowe i mitochondrialne.**

Prezentacja : Dziedziczenie wieloczynnikowe. Teratogeneza. Model progowy dziedziczenia wieloczynnikowego. Rodzaje i mechanizmy powstawania wad wrodzonych. Teratogeneza: czynniki infekcyjne (różyczka, toksoplazmoza, kiła, cytomegalia, wiatrówka, opryszczka), czynniki chemiczne (leki, alkohol, narkotyki), czynniki fizyczne (promieniowanie jonizujące, temperatura). Zaburzenia metaboliczne u matki (cukrzyca, fenyloketonuria, nadmiar androgenów). Wrodzone wady serca, rozszczep wargi i podniebienia, choroby psychiczne, cukrzyca, wady dysraficzne, wrodzone zwichnięcie stawów biodrowych, stopa końsko-szpotawa).

Prezentacja 2: Choroby mitochondrialne. Analiza rodowodu i ocena ryzyka powtórzenia się chorób mitochondrialnych. Nagła utrata wzroku (LHON).

Dysmorfologia w praktyce.

## **Ćwiczenie 8: Diagnostyka zespołów chorobowych wieku rozwojowego i u dorosłych**

Prezentacja 1: Rola chromosomu X i Y w procesie determinacji płci. Podział zaburzeń różnicowania płci (DSD – disorders of sexual development). Zaburzenia w budowie narządów płciowych, spodziectwo, wnętrostwo. Schematy postępowania w zaburzeniach determinacji płci. Wrodzony przerost nadnerczy, zespół niewrażliwości na androgeny, czysta i mieszana dysgeneza gonad (fenotyp, podstawy genetyczne, poradnictwo genetyczne, możliwości diagnostyki prenatalnej). Pojęcia: Hermafrodytyzm, Transeksualizm. Schematy postępowania w zaburzeniach determinacji i różnicowania płci Zespoły zaburzeń liczbowych i strukturalnych chromosomów płciowych. Zaburzenia uwarunkowane aberracjami chromosomowymi (zespół Turnera, zespół Klinefeltera). Inne zespoły (mężczyźni XX, XYY, kobiety XXX). Pojęcia hipogonadyzmu hiper- i hipogonadotropowego.

## **Ćwiczenie 9: Nowotwory dziedziczne**

Genetyczne podstawy nowotworów (onkogeny, geny supresorowe i mutatorowe). Wywiad rodzinny, rodowód – nowotwory sporadyczne, dziedziczne i rodzinne. Kryteria klasyfikacji. Wskazania do badań genetycznych. Możliwości diagnostyczne. Interpretacja wyników badań molekularnych. Aspekty etyczne i prawne badań DNA. Profilaktyka nowotworów i zalecenia dla pacjentów, u których stwierdzono nowotwór i mutację, dla pacjentek z mutacją ale bez zmian nowotworowych, dla pacjentek bez mutacji i zmian nowotworowych w rodzinach

z agregacją nowotworów. Rak piersi i jajnika. Rak piersi. HNPCC. MEN. Retinoblastoma. Inne rzadkie nowotwory dziedziczne: Ataksja – teleangiectazja. Rodzinna polipowatość gruczolakowata - FAP . • Zespół Li-Fraumeni. Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej - MEN 1. Neurofibromatoza typu I (choroba von Recklinghausena) i typu II. Retinoblastoma (siatkówczak) Guz Wilmsa. Choroba von Hippel-Lindau. Dziedziczny rak żołądka. Dziedziczny rak trzustki. Przewlekła białaczka szpikowa. Nowotwory sporadyczne. Analiza rodowodowo-kliniczna w rodzinach z obciążeniem nowotworowym – ćwiczenia praktyczne. Rodowody z zespołami predyspozycji do nowotworów. Badania molekularne w nowotworach. Badania niestabilności genetycznej. Badania wrażliwości na związki mutagenne: SCE, CA, MN (Anemia Fanconiego, Z. Blooma, Z. Nijmegen, Ataxiateleangiectasia). Podstawowe pojęcia – transformacja nowotworowa, onkogeny, supresory, geny mutatorowe.

### **Ćwiczenie 10. Odrabianie ćwiczeń . Zaliczenie ćwiczeń**

Kolokwium poprawkowe z całości materiału ćwiczeniowego dla osób, które nie zaliczyły ćwiczeń.

### **Elementy diagnostyki genetycznej omawiane podczas ćwiczeń z genetyki klinicznej**

Laboratoryjna genetyka medyczna – rola diagnosty laboratoryjnego w diagnostyce genetycznej. Współpraca pomiędzy diagnostą i lekarzem genetykiem. Podstawowe definicje używane w laboratoryjnej diagnostyce genetycznej, skala makro- i mikro, geny, chromosomy, ekspresja, warianty patogenne, epigenetyka itp. Dokumentacja laboratorium. Cytogenetyka klasyczna oraz FISH – omówienie metod, ich możliwości i ograniczeń. Rodzaje aberracji strukturalnych (delecja, inwersja, insercja, izochromosom, duplikacja, translokacja zrównoważona i niezrównoważona). Mikroaberracja, imprinting genomowy, metylacja DNA. Możliwości diagnostyczne – badanie cytogenetyczne, cytogenetyka molekularna (FISH), badania molekularne (test metylacji), bezpośrednie badanie mutacji genowych. Zasady pobierania, transportu i przechowywania materiału do badań cytogenetycznych. Badanie cytogenetyczne. Klasyczne metody barwienia chromosomów (G, C, R, Ag-NOR). Badanie innych tkanek, poza limfocytami krwi obwodowej (fibroblasty, komórki trofoblastu, amniocyty). Polimorfizm chromosomów, aberracje strukturalne chromosomów, nosicielstwo aberracji zrównoważonych, aberracje niezrównoważone. Algorytmy diagnostyczne u dzieci z NI i dysmorfia, algorytm w obciążeniach rodzinnych aberracjami chromosomowymi, zespoły mikrodelecyjne /mikroduplikacyjne). cytogenetyka klasyczna – aberracje chromosomów płci oraz translokacje – nosicielstwo, podział chromosomów do gamet. badania molekularne - mapa mikrodelecyjna Y,

CFTR, fraX, Badania prenatalne Genetyczne badania prenatalne – cytogenetyka klasyczna, QF-PCR, aCGH, MLPA. Wskazanie do badania a wybór metody. Materiał do badania – jak pobrać i zabezpieczyć, czas badania. Algorytmy diagnostyczne – przykłady – translokacja chromosomowa w rodzinie, trisomia translokacyjna z translokacji robertsonowskiej, mukowiscydoza, SMA NGS – przykłady analizy wyników

Metody biologii molekularnej w diagnostyce genetycznej – możliwości i ograniczenia. Algorytmy diagnostyczne – ćwiczenia na przykładach (DMD, fraX, SMA, CFTR, PWS/AS – mikrodelecje, błędny wzór metylacji, UPD; aberracje chromosomowe (tu aberracje chromosomów płci), mozaicyzm) . Układanie kariogramów .

Przykłady wyników badań cytogenetycznych oraz molekularnych - (Z. Downa – trisomia prosta i translokacja; translokacja zrównoważona – nosicielstwo oraz dziecko z translokacją niezrównoważoną; delecja; addycja; wyniki aCGH, FISH – mikrodelecja i inne, MLPA) – ćwiczenia w zapisie i interpretacji

Sekwencjonowanie. Minisekwencjonowanie (SNaPshot). Sekwencjonowanie nowej generacji (NGS). Interpretacja wyników badań molekularnych.

Diagnostyka cytogenetyczna i molekularna – przykłady. Badania naukowe nowotworów. Real-Time PCR – panele mutacji, NGS, sekwencjonowanie Sangera, MSI, LOH. BRCA1/2, KRAS/NRAS/BRAF, HER2 – przykłady kwalifikowania do terapii celowanej . Dziedziczne predyspozycje do nowotworów – BRCA1/2, APC, MLH1/MSH2, Rb1, APC, NBN, NF1. NGS, MLPA, sekwencjonowanie