

# PLAN ĆWICZEŃ DLA STUDENTÓW IV ROKU WYDZIAŁU LEKARSKIEGO

## ROK AKADEMICKI 2023/2024

### **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, 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, mozaikowatość, 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 Williama), małągłowia/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 dominująco. Zasady dziedziczenia mendelowskiego i dziedziczenie niemendelowskie. 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.*

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

Prezentacja 1: Cechy charakterystyczne dziedziczenia cech autosomalnych 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.

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

mukowiscydoza, choroby metaboliczne (fenyloketonuria, albinizm, alkaptonuria), mukowiscydoza, rdzeniowy zanik mięśni, hemochromatoza, choroba Wilsona, mukopolisacharydozy (I, II, III, VI), SLO (zespół Smitha, Lemliego i Opitza),

## **Ćwiczenie 7 : Diagnostyka zespołów dziedziczonych w sprzężeniu z płcią**

Cechy charakterystyczne dla dziedziczenia sprzężonego z chromosomem X recesywnego i dominującego. Ocena ryzyka powtórzenia choroby. Znaczenie badań w kierunku nosicielstwa. Wymagana znajomość cech klinicznych następujących zespołów: zespół łamliwego chromosomu X, hemofilia A i B, krzywica niezależna od witaminy D, dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a i Beckera, zespół Retta, ślepotą barw).

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

### **Ćwiczenie 8: 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 końskoszpotawa).

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

Dysmorfologia w praktyce.

### **Ćwiczenie 9: Diagnostyka zespołów chorobowych wieku rozwojowego i u dorosłych**

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 dysgenезja 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 10: 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 – teleangiektazja. Rodzinna polipowatość gruczołakowata - FAP . • Zespół Li-Fraumeni. Zespół mnogiej gruczołakowatości wewnątrzwydzielniczej - MEN 1. Neurofibromatoza typu I (choroba von Recklinghausena) i typu II. Retinoblastoma (siatkówczak) Guz Wilmsa. Choroba von Hippel-Lindaua. 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.

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

**Ćwiczenie 1** (część laboratoryjna): Laboratoryjna genetyka medyczna – rola diagnostyki laboratoryjnej 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. Zasady pobierania, transportu, przechowywania, opracowania i archiwizacji materiałów do badań cytogenetycznych. Rodzaje tkanek i metody hodowli komórkowych. Badanie innych tkanek, poza limfocytami krwi obwodowej (fibroblasty, komórki trofoblastu, amniocyty). Badania prenatalne i postnatalne. Czas badania. Budowa i funkcja chromosomów. Klasyczne metody barwienia chromosomów. Techniki barwień cytogenetycznych (GTG, CBG, Ag-NOR). Klasyfikacja i mechanizm powstawania aberracji chromosomowych liczbowych i strukturalnych. Rodzaje aberracji strukturalnych zrównoważone

i niezrównoważone (np. delecja, inwersja, insercja, izochromosom, duplikacja, translokacja zrównoważona i niezrównoważona; mikroaberracje). Analiza prążkowa chromosomów (kariotypowanie) w odniesieniu do wskazania do badania, rozdzielczość badania cytogenetycznego. ISCN 2020 - zapoznanie z międzynarodowym systemem zapisu cytogenetycznego.

**Ćwiczenie 2** (część laboratoryjna): Hybrydyzacja fluorescencyjna *in situ* (FISH) – zastosowanie w diagnostyce genetycznej. Podstawy zapisu wg ISCN 2020 dla metody FISH. Zasada działania metody, rodzaje sond FISH (malujące, specyficzne, centromerowe, subtelomerowe), FISH interfazowy i na metafazach, wybór sondy w odniesieniu do wskazania do badania, interpretacja wyników.

Porównawcza hybrydyzacja do mikromacierzy (aCGH). Zastosowanie w diagnostyce genetycznej. Podstawy zapisu wg ISCN 2020 dla metody aCGH. Zasada działania metody, rodzaje macierzy (mikromacierze SNP). Rekomendowana rozdzielczość mikromacierzy diagnostycznych, zastosowanie w cytogenetycznej diagnostyce pre- i postnatalnej. CNV patogenne i łagodne - klasyfikacja, zasady interpretacji wyniku badania - przykłady, niezbędne badania uzupełniające. Rodzaje aberracji detekowanych metodą aCGH, interpretacja wyników.

**Ćwiczenie 3** (część laboratoryjna): QF-PCR - zastosowanie i zasada działania metody. Szybka diagnostyka najczęstszych aneuploidii – badania prenatalne i badania po poronieniu. Specyficzne markery stosowane w diagnostyce (STR), analiza i interpretacja wyniku badania, możliwe problemy diagnostyczne (komórki matki w badanej próbce, mozaikowość), ograniczenia metody. Badanie kontaminacji – zastosowanie w diagnostyce prenatalnej. Aspekty prawne badań po poronieniu – przygotowanie i przyjęcie materiału w laboratorium. Podstawy zapisu wg ISCN 2020.

MLPA - zastosowanie i zasada działania metody. Diagnostyka mikroaberracji, delecji/duplikacji eksonów, aneuploidii oraz zmian wzoru metylacji (MS-MLPA). Analiza i interpretacja wyniku badania, możliwe problemy diagnostyczne (wyniki nieinformatywne, mozaikowość, potwierdzanie wyników), ograniczenia metody. Podstawy zapisu wg ISCN 2020.

**Ćwiczenie 4** (część laboratoryjna): Metody biologii molekularnej w diagnostyce genetycznej: PCR, qPCR, TP-PCR, sekwencjonowanie metoda Sanger, sekwencjonowanie wysokoprzepustowe NGS (panele genowe, WES, WGS). Badanie disomii jednorodzicielskiej. Zasady pobierania, transportu i przechowywania materiału do badań molekularnych. Zestawy diagnostyczne, testy tworzone w laboratorium, walidacja i sprawdzanie metod. Zapis wariantów genetycznych wg HGVS – podstawy. Klasyfikacja wariantów genetycznych wg ACMG (warianty germinalne) oraz AMP (warianty somatyczne). Przykłady diagnostyki metodami biologii

molekularnej: mapa mikrodelecyjna Y, mukowiscydoza, zespół kruchego chromosomu X, DMD, SMA, PWS/AS, badanie obecności unikatowych wariantów patogennych w rodzinie. Diagnostyka pacjentów z dysmorfia i IN za pomocą NGS. Przykłady analizy wyników.

**Ćwiczenie 5** (część laboratoryjna): Diagnostyka dziedzicznych predyspozycji do nowotworów. Diagnostyka guzów litych w celu kwalifikowania do terapii celowanych. Diagnostyka cytogenetyczna i molekularna – przykłady. qPCR – panele dla wybranych mutacji (KRAS/NRAS/BRAF; EGFR, PIK3CA), sekwencjonowanie Sangera, niestabilność mikrosatelitarna (MSI), NGS – panele genowe. Dziedziczne predyspozycje do nowotworów – na przykładach: HBOC, HNPCC, retinoblastoma, neurofibromatoza, rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością. Niestabilność chromosomowa, zespoły związane z niestabilnością chromosomową (anemia Fanconiego, AT, zespół Blooma).

**Ćwiczenie 6** (część laboratoryjna): Algorytmy diagnostyczne u dzieci z NI i dysmorfia, algorytm w obciążeniach rodzinnych aberracjami chromosomowymi (nosicielstwo, podział chromosomów do gamet, rekombinacja, trisomia translokacyjna z translokacji robertsonowskiej), zespoły mikrodelecyjne /mikroduplikacyjne. Ćwiczenia na przykładach (aberracje liczbowe chromosomów, aberracje strukturalne chromosomów, mikroaberracje, aberracje mozaikowe, choroby monogenowe: np. DMD, fraX, SMA, mukowiscydoza, PWS/AS (mikrodelecja, błędny wzór metylacji, UPD).

**Ćwiczenie 7** (część laboratoryjna): układanie kariogramów