

Програма за конкурсен изпит по специалността по докторска програма „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 делене.
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 променят 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 алелизъм 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. Нетрадиционен 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 – клинико-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, T 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-хибридизация по Садърн. Полимеразна верижна реакция (PCR).
21. Молекулярно-генетични методи. Методи за идентифициране на неизвестни мутации – анализ на конформационния полиморфизъм на едноверижната ДНК (SSCP), 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, MLPA, анализи с различни микрочипови платформи.
23. Подходи за доказване на генетична предиспозиция при мултифакторни/полигенни заболявания – генеалогични критерии, 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.
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.
29. Медико-генетични проблеми на репродукцията, свързани с хромозомни нарушения

30. Нарушения в половата диференциация, интерсексуални състояния
31. Вродени аномалии на развитието. Дисморфология и тератогенеза. Вродени деформации, дисрупции, малформации – големи и малки, множествени и изолирани форми, синдром, асоциация и последователност. Роля на генетичните и тератогенните фактори.
32. Моногенни заболявания – обща характеристика, патогенетични механизми на тяхното развитие, класификация, принципи на диагностиката, профилактиката и терапията
33. Хемоглобинопатии. Генетичен контрол на хемоглобиновата синтеза. Анормални хемоглобини – дефиниция, видове, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични и хематологични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия.
34. Хемоглобинопатии. Таласемии – дефиниция, видове, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични и хематологични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия.
35. 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.
36. Генетични заболявания, свързани с нарушения в хемостазата – дефиниция, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични и хематологични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия.
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 аминокиселините и уреиния цикъл.
38. 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.
39. Генетични вещественообменни заболявания – дефиниция, групи, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия. Лизозомни болести. Дислипопротеинемии.
40. Генетични вещественообменни заболявания – дефиниция, групи, генетични дефекти, молекулна патофизиология, клинични характеристики, генетична диагностика, МГК, профилактика и терапия. Органични ацидурии. Дефекти на мембранныя бъбречния транспорт.
41. 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.
42. 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).

43. Наследствени имунодефицити на хуморалния имунен отговор, на фагоцитозата и системата на комплемента

44. Наследствена предиспозиция към автоимунни и алергични заболявания

45. 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.

46. Наследствени заболявания, свързани с дефекти в цитоскелетни и рецепторни протеини

47. Наследствени заболявания, свързани с дефекти в ДНК-репаративните системи – ксеродерма пигментозум, атаксия телеангиектазия, 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 – моногенни редки (атипична бутирил-холинестераза, злокачествена хипертермия, при нестабилни хемоглобини, при намалена активност на ензими, свързани с метаболизма на глутатиона, при дефицит на метхемоглобинредуктазата)

51. Фармакогенетични дефекти – моногенни полиморфни (глюкозо-6-фосфатдехидрогеназна недостатъчност, при дефицити на N-ацетилтрансферазата, алкохол и алдехид дехидрогеназата

52. Фармакогенетични дефекти, 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. Особенности при определяне на риска при хромозомни, моногенни и мултифакторни/полигенни заболявания. Съвременни морално-етични, правни и социални проблеми.

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. Прицелна терапия – принципи, подходи, предимства и ограничения
70. Прицелна терапия при рак на млечната жлеза, колона, белия дроб и при онкохематологични заболявания
71. Генетични фактори при репродуктивни неблагоприятия – инфертилитет, спонтанни аборти и мъртвораждания. Заболявания, свързани с нарушения в половата диференциация.
72. Наследствени неврологични заболявания – мускулни дистрофии, спинална мускулна атрофия
73. Наследствени неврологични заболявания – наследствени моторно-сензорни невропатии
74. Наследствена предиспозиция при психиатрични заболявания – шизофрения, афективни заболявания, епилепсия, болест на Алцхаймер
75. Наследствени заболявания на зрителния анализатор – пигментни ретинити, дегенерация на макулата, вродена катаракта, нарушения на цветното зрение
76. Наследствена глухота – изолирани и синдромни форми. Нарушения на говора.

77. Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои вътрешни заболявания – муковисцидоза, клинични прояви при алфа-1-антитрипсинов дефицит, бронхиална астма
78. Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои вътрешни заболявания – атеросклероза, коронарна болест на сърцето, есенциална хипертония, фамилна хипертрофична кардиомиопатия
79. Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои вътрешни заболявания – бъбречна поликистоза, хронични нефропатии, наследствени болести с бъбречни прояви без бъбречна поликистоза
80. Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои вътрешни заболявания – язвена болест, фамилна аденоматозна полипоза, синдром на Peutz-Jeghers, чревни полипоза, панкреатити
81. Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои вътрешни заболявания – вродена надбъбречна хиперплазия, хипофизарен нанизъм, хипотиреоидизъм, диабет
82. Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои вътрешни заболявания – ревматоиден артрит, подагра
83. Моногенни болести и наследствена предиспозиция при някои кожни заболявания – епидермолизис булоза, ихтиоза, псориазис

Препоръчителна литература:

1. *Медицинска генетика и геномика. Под редакцията на проф. Д. Тончева и проф. С.Хаджидекова, Изд. APCO, София, 2020, ISBN:978-619-197-057-5*
2. *Редки генетични болести. Под редакцията на проф. Д. Тончева, Изд. Симелпрес, София, 2014, ISBN:978-619-183-012-1*
3. *Emery's elements of Medical genetics, 15th ed., P.Turpenny, S. Ellard, ISBN: 978-0702066856*
4. *Color Atlas of Genetics. 5th ed., E. Passarge, ISBN: 9783132414402*

01.08.2021 г.

Доц. д-р Радослава Въжарова, дм