



CENTRUM MEDYCZNE  
KSZTAŁCENIA  
PODYPLOMOWEGO

## **Program specjalizacji w dziedzinie**

# **GENETYKI KLINICZNEJ**

dla lekarzy posiadających specjalizację I lub II stopnia lub tytuł  
specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych

(obowiązuje lekarzy, którzy rozpoczęli szkolenie specjalizacyjne w wyniku  
postępowania kwalifikacyjnego - wiosna 2023 r.)

Zatwierdzam  
z upoważnienia Ministra Zdrowia  
Piotr Bromber  
Podsekretarz Stanu  
/dokument podpisany elektronicznie/

Warszawa 2023

## **Program specjalizacji opracował zespół ekspertów w składzie:**

1. Prof. dr hab.n.med. Anna Latos-Bieleńska - konsultant krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej;
2. Prof. dr hab.n.med. Maria Sąsiadek - przedstawiciel konsultanta krajowego;
3. Prof. dr hab.n.med. Maciej Krawczyński - przedstawiciel konsultanta krajowego;
4. Prof. dr hab.n.med. Maciej Borowiec - przedstawiciel konsultanta krajowego;
5. Dr n. med. Ewa Obersztyn - przedstawiciel konsultanta krajowego;
6. Prof. dr hab.n.med. Olga Haus - przedstawiciel Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka;
7. Prof. dr hab.n.med. Krystyna Chrzanowska - przedstawiciel Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka;
8. Prof. dr hab.n.med. Marek Sanak – przedstawiciel Naczelnej Rady Lekarskiej;
9. Prof. dr hab.n.med. Jan Lubiński – przedstawiciel Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego;
10. Lek. med. Anna Kłosowska – przedstawiciel Naczelnej Rady Lekarskiej odbywający szkolenie specjalizacyjne.

## **Prace przygotowawcze przy opracowaniu programu szkolenia specjalizacyjnego wykonano przy współudziale:**

1. Prof.dr hab.n.med. Jolanta Wierzba;
2. Prof.dr hab.n.med. Robert Śmigiel;
3. Prof.dr hab.n.med. Piotr Węgrzyn;
4. Prof.dr hab.n.med. Agata Filip;
5. Prof. dr hab.n.med. Aleksander Jamsheer;
6. Prof. GUMed dr hab.n.med. Beata Lipska-Ziętkiewicz;
7. Dr hab.n.med. Mariola Iliszko;
8. Prof. WUM dr hab.n.med. Krzysztof Szczałuba;
9. Dr hab.n.med. Maria Jędrzejowska;
10. Prof. IFPS dr hab.n.med. Monika Ołdak;
11. Prof.IMiD dr hab.n.med. Beata Nowakowska;
12. Dr n.med. Magdalena Badura-Stronka;
13. Dr n.med. Ryszard Ślęzak;
14. Dr n.med. Hanna Moczulska;
15. Lek. med. Dorota Nowakowska;

16. Dr n.med. Katarzyna Wertheim-Tysarowska.

## **I. CELE SZKOLENIA SPECJALIZACYJNEGO**

Celem szkolenia specjalizacyjnego jest uzyskanie przez lekarza kwalifikacji w dziedzinie genetyki klinicznej, umożliwiających – zgodnie ze współczesną wiedzą biologiczną i medyczną – postępowanie lekarskie wobec chorych i ich rodzin w przypadkach wad rozwojowych, chorób o podłożu genetycznym, w tym genetycznych chorób rzadkich i nowotworów dziedzicznych oraz w przypadkach ryzyka wystąpienia tego typu problemów, a także w przypadku wszystkich innych zaburzeń o podłożu genetycznym. Dotyczy to zrozumienia patomechanizmu takich zaburzeń i chorób, umiejętności ich rozpoznawania, zasad diagnostyki genetycznej z zastosowaniem wszystkich metod badań genetycznych mających zastosowanie w laboratoryjnej diagnostyce genetycznej. Lekarz specjalista genetyki klinicznej jest też przygotowany do uczestniczenia w wielospecjalistycznej opiece lekarskiej nad chorymi na choroby genetyczne - z uwzględnieniem możliwości leczenia przyczynowego i objawowego, profilaktyki pierwotnej i wtórnej, rehabilitacji, a także współdziałania z organizacjami pacjentów i ich rodzin.

Szczególne znaczenie w procesie kształcenia genetyka klinicznego ma poznanie przez niego i stosowanie zasad poradnictwa genetycznego opartego nie tylko o wysokie kompetencje merytoryczne, lecz również o odpowiednią postawę zawodową i ogólnoludzką.

Genetyk kliniczny powinien posiadać także wiedzę dotyczącą zasad wdrażania badań przesiewowych umożliwiających wczesną identyfikację w populacji ogólnej osób i rodzin wysokiego ryzyka wystąpienia najczęstszych chorób o podłożu genetycznym (wybrane grupy wad wrodzonych, nowotwory uwarunkowane genetycznie, niektóre wady metabolizmu itp.).

Oczekiwany elementem wykształcenia genetyka klinicznego jest gruntowna wiedza z zakresu innych nauk biomedycznych, niezbędna z punktu widzenia ustalania algorytmów postępowania klinicznego oraz diagnostycznego, z wykorzystaniem nowoczesnych technik i metod badawczych oraz diagnostycznych, umiejętnością prawidłowej interpretacji wyników stosowanych testów genetycznych oraz formułowania odpowiednich wniosków na podstawie

krytycznej analizy korelacji genotypowo-fenotypowych w każdym z rozpatrywanych przypadków.

Biorąc pod uwagę specyfikę zagadnień związanych z genetyką medyczną i kliniczną, specjalista w tym zakresie powinien posiadać również wiedzę dotyczącą zagadnień etycznych i społecznych związanych z wadami wrodzonymi i chorobami o podłożu genetycznym.

Niezależnie od kompetencji w dziedzinie genetyki klinicznej lekarz tej specjalności powinien także opanować podstawowe umiejętności ogólnolekarskie oczekiwane od przedstawiciela tego zawodu.

## **II. UZYSKANE KOMPETENCJE ZAWODOWE I SPOŁECZNE**

### **1. Uzyskane kompetencje zawodowe**

***Celem szkolenia specjalizacyjnego jest uzyskanie szczególnych kwalifikacji w dziedzinie genetyki klinicznej umożliwiających zgodnie ze współczesną wiedzą medyczną:***

- 1) samodzielne rozwiązywanie problemów klinicznych występujących w zakresie genetyki klinicznej;
- 2) wykonywanie czynności diagnostyki laboratoryjnej w zakresie cytogenetyki klasycznej i molekularnej oraz biologii molekularnej oraz samodzielna interpretacja wyników badań genetycznych w zakresie cytogenetyki klasycznej, cytogenetyki molekularnej oraz biologii molekularnej w kontekście rodowodowo-klinicznym;
- 3) współpracę z lekarzami innych specjalności z uwzględnieniem norm zawodowych i koleżeńskich w tym zakresie;
- 4) współdziałanie w profilaktyce chorób uwarunkowanych genetycznie;
- 5) orzekanie w sprawach sądowych, lekarskich, ubezpieczeniowych i innych w zakresie wynikającym z genetycznego uwarunkowania chorób;
- 6) orzekanie o potrzebie rehabilitacji leczniczej, niezdolności do pracy, uszczerbku na zdrowiu oraz niepełnosprawności, w zakresie wynikającym z genetycznego uwarunkowania chorób;
- 7) wydawanie opinii, orzeczeń i wniosków dotyczących leczonych chorych, udzielanie konsultacji lekarzom innych specjalności oraz przedstawicielom

- innych zawodów uczestniczących w opiece nad chorymi na choroby genetyczne oraz rodzinami ryzyka genetycznego;
- 8) kierowanie zakładem leczniczym lub inną placówką realizującą wyżej wymienione cele;
  - 9) wykonywanie indywidualnej, specjalistycznej praktyki lekarskiej lub udzielanie świadczeń zdrowotnych w ramach grupowej praktyki lekarskiej w dziedzinie genetyki klinicznej;
  - 10) kierowanie specjalizacją innych lekarzy w dziedzinie genetyki klinicznej;
  - 11) prowadzenie szkolenia przeddyplomowego i podyplomowego w zakresie genetyki klinicznej;
  - 12) kierowanie eksperymentami medycznymi w dziedzinie genetyki klinicznej, z określeniem uwarunkowań i ograniczeń stosowanych metod badań genetycznych, z zachowaniem w tym zakresie przepisów prawa, a także norm etycznych;
  - 13) prowadzenie edukacji społeczeństwa w zakresie roli czynników genetycznych w zdrowiu i chorobie oraz znaczenia badań genetycznych;
  - 14) podejmowanie i propagowanie działań profilaktycznych oraz promocji zdrowia.

## **2. Uzyskane kompetencje społeczne**

***Lekarz w czasie szkolenia specjalizacyjnego kształtuje i rozwija postawę etyczną oraz doskonali kompetencje społeczne, a w szczególności:***

- 1) kierowanie się w swoich działaniach nadrzędną zasadą dobra chorego;
- 2) respektowanie powszechnie akceptowanego systemu wartości oraz zasad deontologicznych, z uwzględnieniem możliwych różnic kulturowych i światopoglądowych;
- 3) umiejętność podejmowania decyzji oraz gotowość wzięcia odpowiedzialności za postępowanie swoje i powierzonego sobie zespołu;
- 4) umiejętność właściwej organizacji pracy własnej i harmonijnej współpracy w zespole;
- 5) umiejętność nawiązywania relacji z pacjentem oraz rodziną i opiekunem pacjenta, z poszanowaniem godności osobistej oraz zróżnicowania kulturowego, etnicznego i społecznego;
- 6) znajomość psychologicznych uwarunkowań relacji lekarz-pacjent;
- 7) umiejętność przekazywania informacji o stanie zdrowia, rokowaniach i postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym.

### **III. WYMAGANA WIEDZA TEORETYCZNA**

***Oczekuje się, że po ukończeniu szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie genetyki klinicznej lekarz wykaże się następującą wiedzą:***

#### **1. Wstęp do genetyki klinicznej z uwzględnieniem zasad dobrej praktyki klinicznej w tej dziedzinie**

- 1) krótki rys historyczny rozwoju genetyki człowieka;
- 2) rozróżnienie między genetyką medyczną, a genetyką kliniczną;
- 3) interdyscyplinarny charakter genetyki medycznej. Różnorodność kliniczna i molekularna chorób genetycznych;
- 4) skutki społeczne wrodzonych wad rozwojowych oraz chorób uwarunkowanych genetycznie – zdrowotne, organizacyjne, ekonomiczne, psychologiczne;
- 5) epidemiologia wrodzonych wad rozwojowych oraz chorób uwarunkowanych genetycznie; rejestry medyczne;
- 6) choroby rzadkie i ultraradkie – definicja, problemy kliniczne, diagnostyczne i terapeutyczne; Plan dla Chorób Rzadkich;
- 7) postęp w diagnostyce molekularnej chorób genetycznych i skuteczności rozpoznawania chorób rzadkich o podłożu genetycznym. Rosnące, ale stale ograniczone możliwości leczenia przyczynowego chorób uwarunkowanych genetycznie – problem dla chorych i ich rodzin, ale także dla genetyków klinicznych;
- 8) programy zdrowotne wymagające w ich realizacji kompetencji z zakresu genetyki klinicznej;
- 9) programy badań przesiewowych w genetyce klinicznej;
- 10) znaczenie rozwoju genetyki i biologii molekularnej w medycynie personalizowanej, medycyna molekularna/genomowa;
- 11) czynniki genetyczne w etiopatogenezie powszechnie występujących chorób wieku dorosłego;
- 12) podstawy genetyki populacyjnej – gatunek a populacja, czynniki etniczne, migracja, selekcja naturalna, izolacja genetyczna, selekcja pozytywna i negatywna, dryf genetyczny, efekt założyciela;
- 13) cechy wieloczynnikowe – analiza sprzężeń i asocjacji, predyspozycja genetyczna, komponenta genetyczna, wpływ czynników środowiskowych, badania zgodności bliźniąt;

- 14) zasady profilaktyki pierwotnej i wtórnej chorób genetycznych;
- 15) tworzenie rekomendacji i algorytmów postępowania klinicznego oraz diagnostycznego;
- 16) normy prawne dotyczące zasad prowadzenia prac badawczych z wykorzystaniem próbek materiału biologicznego, biobankowanie próbek materiału biologicznego pochodzących od człowieka, zasady dotyczące możliwości ich wykorzystania;
- 17) inne metody archiwizacji próbek, archiwizacja wyników badań naukowych i testów diagnostycznych, ochrona danych osobowych i jej szczególne znaczenie w kontekście danych genetycznych;
- 18) problemy prawne i etyczne w genetyce klinicznej; znajomość obowiązujących przepisów;
- 19) Kodeks Etyki Lekarskiej, Kodeks Diagnosty Laboratoryjnego;
- 20) międzynarodowe dokumenty i akty prawne z zakresu bioetyki mające zastosowanie w genetyce człowieka;
- 21) polskie unormowania prawne dotyczące zagadnień klinicznych i diagnostycznych w przypadkach wrodzonych wad rozwojowych oraz chorób uwarunkowanych genetycznie, zasady organizacji i realizacji świadczeń w tym zakresie oraz zapisy określające status, obowiązki i uprawnienia genetyka klinicznego;
- 22) współpraca międzyośrodkowa krajowa i międzynarodowa, referencyjność jednostek klinicznych i diagnostycznych, diagnostyka i terapia w ośrodkach zagranicznych (zasady finansowania i wnioskowania o takie świadczenia).

## **2. Podstawy genetyki i genomiki klinicznej. Metody badań genetycznych w genetyce klinicznej**

- 1) Podstawy molekularne rozwoju i funkcjonowania organizmu człowieka:
  - a) struktura i organizacja genomu człowieka,
  - b) komórkowa budowa organizmu; różnicowanie się komórek; powstawanie tkanek, narządów, układów; cykl komórkowy, mechanizmy naprawy kwasów nukleinowych; podziały komórkowe; naturalny „obrót komórkowy”; apoptoza; ultrastruktura komórek eukariotycznych i jej znaczenie w etiopatogenezie oraz klasyfikacji wybranych grup (typów) chorób; macierz zewnątrzkomórkowa (ECM),

- c) kwasy nukleinowe – struktura i funkcje; rodzaje wiązań w podwójnej nici DNA, nić kodująca, nić matrycowa; budowa genów; ich identyfikacja; jednostka transkrypcyjna, czynnik transkrypcyjny; gen strukturalny, sekwencja wiodąca i asystująca, *enhancer*, *silencer*, promotor; allel (dominujący, recesywny), allele kodominujące, homozygota (dominująca i recesywna), heterozygota, hemizygota; haploidalność, diploidalność; pseudogeny,
- d) replikacja DNA; białka i enzymy wspomagające replikację (ligaza DNA, białka RPA, helikaza, topoizomeraza), polimerazy DNA, fragmenty Okazaki, nić wiodąca i opóźniona, funkcja telomerów i telomerazy; etapy replikacji (inicjacja, elongacja, terminacja),
- e) polimorfizmy kwasów nukleinowych (RFLP, VNTR, polimorfizmy mikro- i minisatelitarne; STR; SSR; polimorfizm pojedynczych nukleotydów – SNP). Zmienność liczby kopii (CNV),
- f) rekombinacja genetyczna w warunkach naturalnych, modele, zaangażowane białka; rekombinacja homologiczna i niehomologiczna; *crossing over*; zjawisko interferencji,
- g) enzymy restrykcyjne i ligazy; przykłady; nazewnictwo; sekwencja palindromowa, endonukleaza, egzonukleaza, końce lepkie i tępe; fragmenty restrykcyjne; rekombinacja DNA; „inżynieria genetyczna”; RFLP; znaczenie w diagnostyce,
- h) typy cząsteczek RNA i ich rola w procesie odczytu informacji genetycznej oraz regulacji funkcji genomu; rRNA, mRNA, tRNA; interferencja RNA, dsRNA, pre-miRNA, miRNA, siRNA, białko DICER; kompleks RISC; transkrypcja – podstawowe reguły transkrypcji, synteza i dojrzewanie mRNA, poliadenylacja, splicing, splicing alternatywny, redagowanie; udział polimeraz RNA (I, II i III); etapy transkrypcji (inicjacja, elongacja i terminacja); pojęcie domeny; regulacja transkrypcji poprzez działanie różnych motywów białkowych i leków,
- i) translacja; obróbka potranslacyjna białek,
- j) mechanizmy regulacji aktywności genów; ekspresja genów; potranskrypcyjna regulacja ekspresji – metylacja i imprinting genomowy,
- k) genom mitochondrialny; struktura; dziedziczenie; znacznie kliniczne mutacji w jego obrębie,



- l) polimorfizm a mutacja; podstawy mutagenyzy; rodzaje mutacji; zasady ich zapisu; zasady oceny efektu patogenicznego wariantów sekwencyjnych,
  - m) skutki kliniczne mutacji; pojęcia penetracji i ekspresji zidentyfikowanych mutacji; mutacje somatyczne i germinalne (dziedziczne); połowicza utrata funkcji genu (*haploinsufficiency*); utrata heterozygotyczności (LOH); utrata funkcji (*loss of function*), efekt dominujący negatywny (*dominant negative*), efekt zmiany funkcji (*gain of function*),
  - n) mechanizmy epigenetyczne regulacji funkcji genów; modyfikacje histonów; metylacja DNA; efekty związane z mikro-RNA; zmiany w strukturze chromatyny; deacetylacja histonów, HDAC, „gene silencing”; acetylacja, HAT, otwarcie struktury chromatyny; stymulacja transkrypcji; metylacja, zahamowanie transkrypcji,
  - o) szlaki sygnałowe; etapy przenoszenia sygnału komórkowego – wiązanie liganda, aktywacja receptora, transdukcja sygnału, aktywacja efektora, wyciszenie sygnału; typy receptorów; znaczenie kinaz i fosforylacji; przekaźniki wewnątrzkomórkowe; fosfatazy i defosforylacja,
  - p) białka i metody ich badania; proteomika; banki przeciwciał; modyfikacje potranslacyjne białek; zmiany struktury i funkcji białek z punktu widzenia lepszego zrozumienia patomechanizmu wybranych chorób i nowej ich klasyfikacji,
  - q) projekt sekwencjonowania ludzkiego genomu; współczesne rozwiązania technologiczne i metodologiczne wykorzystywane dla celów sekwencjonowania genomu oraz ich zastosowania badawcze i diagnostyczne,
  - r) genomika i jej warianty, transkryptomika, proteomika i inne „-omiki” – znaczenie poznawcze oraz zastosowania kliniczne; genom, genotyp, fenotyp,
  - s) formułowanie i interpretacja wyników molekularnych testów genetycznych; znaczenie baz danych i umiejętność ich wykorzystania.
- 2) Cytogenetyka. Metodyka i znaczenie kliniczne badań cytogenetycznych:
- a) submikroskopowa struktura chromosomów; chromatyna, euchromatyna, heterochromatyna,
  - b) cykl komórkowy i mechanizmy molekularne kontroli jego przebiegu,

- c) podział mejotyczny – cechy charakterystyczne; skutki kliniczne nieprawidłowo przebiegającej mejozy; gametogeneza – oogeneza i spermatogeneza,
- d) podział mitotyczny – cechy charakterystyczne; skutki kliniczne nieprawidłowo przebiegającej mitozy,
- e) chromosomy metafazowe: kariogram, kariotyp konstytucyjny i komórek somatycznych, homogenny i mozaikowy,
- f) rodzaje i mechanizmy powstawania aberracji chromosomowych. Aberracje liczbowe (poliploidie, aneuploidie). Aberracje strukturalne (zrównoważone i niezrównoważone), dziedziczone i powstałe *de novo*. Mikroaberracje, zespoły genów przyległych,
- g) nosicielstwo zrównoważonych aberracji strukturalnych, jego skutki biologiczne i kliniczne,
- h) disomia jednorodzielska, jej mechanizm i skutki kliniczne,
- i) przyczyny, znaczenie kliniczne, algorytmy postępowania klinicznego i diagnostycznego w przypadku aberracji liczbowych i strukturalnych,
- j) diagnostyka pre - i postnatalna konstytucyjnych aberracji chromosomowych, diagnostyka zmian somatycznych – wskazania do badań, zasady doboru metod diagnostycznych w zależności od wskazania. Diagnostyka w przypadku mozaikowości,
- k) źródła materiału do badań cytogenetycznych – krew obwodowa, fibroblasty skóry (biopsja skóry), kosmki trofoblastu (biopsja trofoblastu), płyn owodniowy (amniopunkcja), krew pępowinowa (kordocenteza; kontrola płodowego pochodzenia próbki krwi), aspiraty szpiku, guzy nowotworowe,
- l) zasady prowadzenia krótko- i długoterminowych hodowli komórkowych,
- m) techniki i metody cytogenetyki klasycznej (techniki prążkowe, AgNOR),
- n) techniki i metody cytogenetyki molekularnej (FISH metafazowa i interfazowa, aCGH),
- o) obowiązujące standardy oceny kariotypu. Zasady międzynarodowej nomenklatury i zapisu aberracji chromosomowych oraz zmian liczby kopii w genomie (ISCN), standardy i kontrola jakości badań cytogenetycznych, interpretacja wyników badań cytogenetycznych,

- p) bazy danych korelacji genotypowo-fenotypowych w przypadkach aberracji chromosomowych i zmian liczby kopii w genomie.
- 3) Metodyka i znaczenie kliniczne badań molekularnych:
- a) izolacja kwasów nukleinowych; standardy oraz ocena ilościowa i jakościowa próbek,
  - b) techniki badań kwasów nukleinowych,
  - c) PCR – przełom historyczny; podstawy teoretyczne; zasadnicze odmiany metodyczne,
  - d) diagnostyka nieznanymi i znanymi mutacji; przesiewowe metody wykrywania mutacji i polimorfizmów w DNA / RNA/ sekwencjonowanie różnego typu; metody wykrywania znanych mutacji, metody wykrywania delecji/insercji,
  - e) sekwencjonowanie następnej generacji; podstawy teoretyczne; platformy; ocena bioinformatyczna,
  - f) zmiany liczby kopii (CNV); metody diagnostyczne; ich zalety i ograniczenia w diagnostyce prenatalnej i postnatalnej; CGH, macierze CGH (aCGH); inne rodzaje macierzy,
  - g) inne metody diagnostyczne oparte o analizę liczby kopii w genomie; MLPA; QF-PCR; podstawy teoretyczne,
  - h) badania asocjacyjne całego genomu (*Genome-wide association study*, GWAS); znaczenie SNP; analiza sprzężeń,
  - i) ocena ekspresji genów w komórkach lub tkankach; profile ekspresyjne.
- 4) Elementy genomiki klinicznej:
- a) aktualne zastosowanie i potencjał genomiki klinicznej – medycyna genetyczna przyszłości. Rola genetyka klinicznego w rozwoju i praktycznym wykorzystaniu genomiki klinicznej,
  - b) wybór testu genetycznego lub genomowego. Wysokoprzepustowe badania genomowe w diagnostyce genetycznej chorób rzadkich,
  - c) powiązanie wariant-choroba genetyczna - użyteczność kliniczna i analityczna testu,
  - d) dodatkowa wartość badania WGS,
  - e) etapy analizy genomowej,
  - f) raportowanie i interpretacja wyniku badania genomowego,
  - g) kryteria oceny wariantów: analiza bioinformatyczna, analiza kosegregacji,

- h) rodzaje wariantów: 'prawdopodobnie patogenny' i 'potencjalnie patogenny' oraz „wariant o niepewnym/nieznany znaczeniu klinicznym”,
- i) bazy wariantów genetycznych.

### 3. Dziedziczenie cech. Poradnictwo genetyczne

#### 1) Dziedziczenie cech:

- a) zasady konstruowania i analizy rodowodu,
- b) uwarunkowania jednogenowe, w tym dziedziczenie dominujące i recesywne, autosomalne oraz sprzężone z chromosomem X i sprzężone z chromosomem Y,
- c) pozostałe zjawiska istotne w uwarunkowaniach jednogenowych i ich znaczenie: inaktywacja chromosomu X, pseudodominacja, kodominacja, epistaza, geny modyfikujące, penetracja i ekspresja cech, heterogenność genetyczna, prawo Hardy'ego-Weinberga, letalność genetyczna, przewaga heterozygot, spokrewnienie,
- d) dziedziczenie odbiegające od klasycznych praw Mendla: dziedziczenie mitochondrialne, disomia jednorodzielska, piętnowanie genomowe, mutacje dynamiczne i antycypacja, mozaikowość i klonalność wariantów,
- e) dziedziczenie dwu- i oligogenowe,
- f) dziedziczenie wielogenowe i wieloczynnikowe: model progowy i addytywny, różnice w zależności od płci, częsta choroba - częsty wariant, iloraz szans, wielkość efektu, analiza sprzężeń, całogenomowe badania asocjacji (GWAS), ocena ryzyka wielogenowego (*polygenic risk score*).

#### 2) Poradnictwo genetyczne:

- a) zasady poradnictwa genetycznego w chorobach genetycznie uwarunkowanych: definicja, cele, wskazania; modele poradnictwa genetycznego; organizacja poradnictwa genetycznego w Polsce, w innych krajach UE i poza UE,
- b) metodyka poradnictwa genetycznego. Warunki niezbędne do udzielenia porady genetycznej (ustalenie rozpoznania przyczynowego, wnioski wpływające z analizy rodowodu i badań rodzinnych, ocena ryzyka genetycznego, odniesienie do aktualnego stanu wiedzy – bieżące piśmiennictwo światowe),
- c) elementy epidemiologii, rachunku prawdopodobieństwa i statystyki matematycznej stosowane w genetyce,

- d) pojęcia ryzyka teoretycznego, zmodyfikowanego, empirycznego w genetyce klinicznej; sposoby oceny – w tym obliczania – ryzyka genetycznego; zastosowanie prawa Bayesa oraz Hardy’ego i Weinberga, ryzyko genetyczne a ostateczna prognoza i porada genetyczna; komputerowe metody obliczania ryzyka genetycznego; modele matematyczne ryzyka empirycznego w zaburzeniach i chorobach o podłożu wieloczynnikowym,
- e) elementy porady genetycznej dotyczące rozpoznania, diagnostyki, leczenia, rehabilitacji, opcji prokreacyjnych, opcji życiowych, sytuacji społecznej osoby obciążonej wadą rozwojową lub chorobą o podłożu genetycznym. Zasady profilaktyki pierwotnej i wtórnej chorób genetycznych,
- f) zasady przekazywania informacji genetycznej i informacji o ryzyku genetycznym dzieciom i młodzieży oraz osobom dorosłym; przekazanie informacji przed – i po testach genetycznych, ocena zrozumienia porady genetycznej,
- g) zasady i techniki komunikacji w procesie poradnictwa genetycznego, w tym z osobami dorosłymi i dziećmi z różnymi niepełnosprawnościami,
- h) pojęcie „niedyrektywnej” porady genetycznej, uzyskanie świadomej zgody na testy genetyczne,
- i) zasady poradnictwa genetycznego w przypadku chorób o późnym początku (np. neurodegeneracyjnych),
- j) zasady poradnictwa genetycznego w chorobach nowotworowych wieku dziecięcego i dorosłych, w tym testów prognostycznych (przedobjawowe i predykcyjne),
- k) zasady poradnictwa genetycznego w zaburzeniach rozrodu i diagnostyce prenatalnej,
- l) zasady współpracy ze specjalistami innych dziedzin medycyny np. psychologami, psychiatrami,
- m) aspekty etyczne i prawne oraz społeczno-ekonomiczne poradnictwa genetycznego,
- n) przekazanie informacji o stowarzyszeniach pacjentów i rodzin dotkniętych chorobami genetycznymi.

#### 4. Wrodzone wady rozwojowe. Dysmorfologia

##### 1) Zasadnicze elementy embriogenezy i zaburzenia tego procesu:

- a) zapłodnienie, okres preembrionalny, okres embrionalny, płód,
- b) rozwój jako proces komórkowy – proliferacja, różnicowanie, migracja, programowana śmierć komórki; komórki macierzyste embrionalne i nieembrionalne (somatyczne); komórki toti-, pluri- i multipotencjalne; komórki macierzyste somatyczne – mono-/unipotencjalne; przeznaczenie komórek, specyfikacja, determinacja,
- c) rozwój jako proces zarodkowy – różnicowanie (tworzenie mezodermy i struny grzbietowej), tworzenie wzorca (fuzja fałdów nerwowych), organogeneza, wzrost,
- d) tworzenie osi ciała D-V, A-P, R-L, w tym strefa polaryzacji ZPA, szczytowy wał ektodermalny AER, obrót rzęsek węzłowych i ciliopatie,
- e) rozwój układu nerwowego - neurogeneza, formowanie kory mózgowej, proliferacja i migracja komórek nerwowych oraz zaburzenia tych procesów,
- f) główne ścieżki sygnałowe rozwoju HOX, FGF/FGFR, SHH, WNT, RAS/RAF/MAPK/ERK, TGFB/BMP, Efryna, EGF/EGFR/TGFA oraz genetycznie uwarunkowane zespoły związane z ich zaburzeniami,
- g) determinacja i różnicowanie płci; etapy (kaskadowość) rozwoju układu płciowego i geny zasadnicze dla ich przebiegu; czynność hormonalna płodowych gonad, rozwój struktur wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych; steroidogeneza i jej zaburzenia.

##### 2) Wrodzone wady rozwojowe:

- a) przyczyny wrodzonych wad rozwojowych:
  - genetyczne (chromosomowe, submikroskopowe zmiany genomowe, monogenowe, mitochondrialne, epigenetyczne),
  - wieloczynnikowe (wielogenowe),
  - egzogenne (alkohol, palenie tytoniu); teratogeny -biologiczne, fizyczne, chemiczne,
  - endogenne (choroby matki), cukrzyca, niedobory pokarmowe, matczyzna PKU, zaburzenia hormonalne;

- b) podstawowe pojęcia: malformacja, deformacja, dysplazja, dysrupcja, sekwencja, asocjacja, zespół, agenezja, aplazja, hipoplazja, involucja; atrofia hipertrofia, hiperplazja, heterotopia, ektopia, dysrafie, odpryskowiaki, *hamartomata*; definicje, przykłady,
- c) patogenetyczne mechanizmy wad wrodzonych - charakterystyka i przykłady: deformacja, przerwanie, dysplazja, dysgeneza, malformacja,
- d) klasyfikacja syndromologiczna mnogich wad wrodzonych – charakterystyka i przykłady: zespoły, sekwencje, asocjacje, kompleksy,
- e) metody diagnostyki wad wrodzonych (badania obrazowe, antropometryczne, genetyczne, biochemiczne: przykłady); dobór metod diagnostyki genetycznej, wskazania i skuteczność,
- f) profilaktyka pierwotna i wtórna wad rozwojowych; przykłady,
- g) organizacja systemu rejestracji wad rozwojowych – przykłady: Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych, EUROCAT,
- h) klasyfikacja wad rozwojowych:
  - wady rozwojowe twarzoczaszki (kraniosynostozy, rozszczepy, dyzostozy),
  - wady rozwojowe układu oddechowego,
  - wrodzone wady serca i układu naczyniowego,
  - wady rozwojowe układu pokarmowego (przełyku, żołądka, dwunastnicy, wątroby i pęcherzyka żółciowego, trzustki, śledziony, jelita grubego, odczynu),
  - wady układu mięśniowo-szkieletowego: przepony; kręgow, żeber, kl. piersiowej, kończy,
  - wady rozwojowe nerek i układu moczowego,
  - wady rozwojowe układu nerwowego i narządów zmysłów,
  - wady rozwojowe układu płciowego męskiego i żeńskiego,
  - wady powłok brzusznych; wytrzewienie/omphalocele, przepukliny,
  - wady ektodermalne: wady wrodzone skóry, włosów, paznokci, zębów, brodawek sutkowych;
- i) postępowanie w przypadku porodu płodu martwego bez lub z widocznymi wadami rozwojowymi oraz w przypadkach dzieci zmarłych z powodu wad rozwojowych,

- j) diagnostyka obrazowa wad wrodzonych u płodu (metody obrazowania, sposób interpretacji i prognozowanie skutków klinicznych. Planowanie diagnostyki prenatalnej;
- 3) Dysmorfologia:
- a) definicja cechy dysmorficznej; podstawowe pojęcia i objawy w dysmorfologii; obowiązujące nazewnictwo; podstawowe pojęcia - dysmorfia, dysmorfologia, obiektywne i subiektywne cechy dysmorficzne, zespół dysmorficzny,
  - b) elementy i zasady badania dysmorfologicznego dziecka, przykłady cech dysmorficznych, małe i duże cechy dysmorfii,
  - c) specyfika diagnostyki dysmorfologicznej u noworodków, starszych dzieci oraz u dorosłych; podstawowe pomiary antropometryczne pod kątem analizy dysmorfologicznej; siatki centylowe dla zobiektywizowania ocenianych cech; analiza obrazów 2D i 3D pod kątem oceny cech dysmorficznych; dokumentacja cech dysmorficznych,
  - d) cecha fenotypu, objaw, zespół chorobowy; podstawy postępowania różnicującego w przypadkach podejrzewania choroby o podłożu genetycznym; ocena korelacji genotyp-fenotyp,
  - e) Human Phenotype Ontology - zasady stosowania w praktyce; umiejętność zastosowania programów komputerowych baz danych (POSSUM, OSSUM, LDDDB, MDDDB) oraz platformy Face2Gene w diagnostyce dysmorfologicznej,
  - f) fenotyp dysmorficzny w diagnostyce chorób genetycznych wieku dziecięcego; weryfikacja rozpoznań z pomocą innych metod diagnostycznych; znajomość i rozpoznawanie najczęściej występujących zespołów dysmorficznych,
  - g) dysmorfologia 2D i 3D; odwrotna dysmorfologia;
- 4) Elementy oceny stanu noworodka, niemowlęcia i małego dziecka:
- a) fizjologia i patologia porodu i okresu okołoporodowego, ocena stanu noworodka,
  - b) podstawy badania przedmiotowego w neonatologii i pediatrii z wykorzystaniem wiedzy dysmorfologicznej,
  - c) prawidłowy rozwój fizyczny, psychiczny i społeczny dziecka w różnych okresach życia; czynniki wpływające na rozwój dziecka. Ocena wzrostu



- i rozwoju dziecka w oparciu o siatki centylowe, w tym siatki centylowe dedykowane dla konkretnych zespołów genetycznych,
- d) najczęstsze stany chorobowe występujące w okresie noworodkowym: wcześniactwo i wewnątrzmaciczne zahamowanie rozwoju płodu, czynniki teratogenne, infekcje wrodzone i okołoporodowe, obrzęk płodu i noworodka, zespół niewydolności oddechowej, wady wrodzone, zespół dziecka wiotkiego, drgawki noworodkowe,
- e) algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku trudności z ustaleniem płci fenotypowej noworodka,
- f) program badań przesiewowych: populacyjnych (u noworodków), prenatalnych, celowanych, selektywnych (w grupach ryzyka); organizacja badań przesiewowych i ośrodki je wykonujące w Polsce; definicja, zasady i znaczenie badania przesiewowego; umiejętność interpretacji i weryfikacji wyników badań przesiewowych,
- g) zasady stosowania i interpretacji różnych technik diagnostycznych w pediatrii: diagnostyka biochemiczna, obrazowa, elektrograficzna, badanie słuchu oraz cytogenetyczna i molekularna,
- h) algorytm diagnostyki genetycznej w różnych zaburzeniach wieku rozwojowego: opóźnienie psychoruchowe, niepełnosprawność intelektualna, padaczka, zaburzenia zachowania w tym objawy ze spektrum autyzmu, wady narządów wewnętrznych, wady twarzoczaszki, w tym kraniosynostozy, wady narządów zmysłów w tym niedosłuchu i choroby oczu, zaburzenia wzrostu i rozwoju, zaburzenia dojrzewania płciowego, dysplazje kostno-stawowe i ektodermalne, genodermatozy, fakomatozy, choroby tkanki łącznej, zaburzenia odporności, ataksja i choroby nerwowo-mięśniowe, nowotwory wieku dziecięcego; płodowy zespół alkoholowy wraz z diagnostyką różnicową,
- i) elementy psychologii klinicznej dziecka i pedagogiki specjalnej, techniki wczesnej interwencji i rehabilitacji, pomoc prawna i społeczna w chorobach uwarunkowanych genetycznie. Współpraca z organizacjami reprezentującymi pacjentów i ich rodziny.

## **IV. Genetyka kliniczna w kontekście wybranych typów zaburzeń**

### **1. Zespoły chorobowe zależne od aberracji chromosomowych**

- 1) aberracje liczby chromosomów: mechanizm powstawania, objawy kliniczne, diagnostyka genetyczna, poradnictwo genetyczne:
  - a) poliploidie,
  - b) aneuploidie: trisomie (zespół Pataua, Edwardsa, Downa), monosomie (zespół Turnera),
  - c) postaci mozaikowe aneuploidii; mozaikowość germinalna, kosmówkowa, tkankowa,
  - d) polisomie chromosomów płciowych,
  - e) chimeryzm XX/XY,
  - f) chromosomy markerowe;
- 2) aberracje struktury chromosomów: rodzaje, skutki kliniczne, diagnostyka genetyczna, poradnictwo genetyczne:
  - a) delecje i mikrodelecje oraz duplikacje i mikroduplikacje: del/dup1q21.1, del1p36, zespół Wolfa-Hirschhorna, zespół cri-du-chat, del 5q35, del/dup7q11.23, zespół Langer-Giediona, del11p13, region 15q (del/dup15q11.2q13.1; del/dup15q13.2q13.3), region 16p (zespół Rubinsteina-Taybiego, del/dup16p13.11; del/dup16p11.2), del/dup17p12, del17p13.3, del17q11.2 (NF1), dup17q12, del/dup17q21.31, del/dup22q11.2, delXp22.33 i inne,
  - b) chromosomy pierścieniowe – zespoły wad i zaburzeń rozwojowych,
  - c) tetrasomie częściowe (zespół Pallistera-Killiana, zespół kociego oka),
  - d) translokacje chromosomowe; rodzaje; skutki kliniczne,
  - e) inwersje peri- i paracentryczne chromosomów; skutki kliniczne,
  - f) miejsca łamliwe na chromosomach – znaczenie i interpretacja wyników,
  - g) typy segregacji chromosomów;
- 3) metody diagnostyki genetycznej aberracji liczby i struktury chromosomów.

### **2. Wrodzone wady metabolizmu**

- 1) specyfika wrodzonych wad metabolizmu jako chorób rzadkich; dane epidemiologiczne;
- 2) szczegółowa diagnostyka wad metabolicznych; wskazania, interpretacja; badania przesiewowe noworodków w kierunku wrodzonych wad metabolizmu,

- podstawowe i specyficzne testy metaboliczne; potwierdzenie rozpoznania; monitorowanie leczenia; proste testy metaboliczne moczu; analiza aminokwasów, kwasów organicznych, acylokarnityn; inne markery biochemiczne wad metabolizmu; inne testy metaboliczne (galaktozemia, glikozylacja transferyny, oznaczanie mukopolisacharydów, oligosacharydów, Sulfitest, SAICAR, inne); testy czynnościowe w wadach metabolizmu np.: obciążenie glukozą, glukagonem, test głodowy; obciążenie BH4; test z allopurynolem; badania *post mortem*;
- 3) wiodące objawy kliniczne w poszczególnych kategoriach wad metabolizmu: diagnostyka, postępowanie różnicujące; zasady postępowania terapeutycznego; poradnictwo genetyczne;
- 4) stany kliniczne wymagające uwzględnienia w różnicowaniu wady metabolizmu: metaboliczne stany nagłego zagrożenia życia; obrzęk płodu; zespół nagłego zgonu noworodka lub niemowlęcia; zespół „intoksykacji” noworodka; objawy; postępowanie różnicowe; zaburzenia biochemiczne (np.: hipoglikemia, hiperamonemia, kwasica metaboliczna i ketoza, kwasica mleczanowa); opóźnienie lub regres rozwoju psychoruchowego; zespół dziecka wiotkiego; męczliwość; cechy dysmorficzne; zmiany narządowe, zaburzenia endokrynne; zaburzenia rozwoju i funkcji narządów zmysłów; nietypowe objawy kliniczne i biochemiczne;
- 5) zaburzenia metabolizmu aminokwasów i białek: patogeneza, skutki kliniczne, diagnostyka, postępowanie terapeutyczne; zaburzenia detoksyfikacji amoniaku (cykl mocznikowy); acydurie organiczne; hiperglicynemia nieketotyczna (NKH); zaburzenia metabolizmu biotyliny; zaburzenia metabolizmu fenyloalaniny, w tym PKU, tyrozyny; zaburzenie transferu grup metylowych i aminokwasów siarkowych: deficyt MTHFR, deficyt syntazy metioniny, hiperhomocysteinemia, homocystynuria; zaburzenia wchłaniania i transportu kobalaminy; inne wady metabolizmu aminokwasów i białek;
- 6) choroby mitochondrialne: definicja, patomechanizm, epidemiologia, heterogenność kliniczna, biochemiczna i genetyczna; system fosforylacji oksydacyjnej (OXPHOS); mutacje w genach mitochondrialnych i jądrowych; dziedziczenie; heteroplazmia i wartość progowa (*threshold effect*); cechy mutacji mtDNA; objawy chorób mitochondrialnych; algorytm diagnostyczny,

- biopsja mięśnia: ocena morfologiczna i histochemiczna; badania proteomiczne; analiza enzymatyczna; analiza molekularna; skala Nijmegen;
- 7) klasyczne fenotypy mitochondrialne: MELAS; MERRF; zespół Kearnsa-Sayre'a; zespół Alpersa (encefalohepatopatia), mutacje w genie *POLG*; zespół Pearsona; MNGIE (encefalopatia, zaburzenie motoryki jelit); CPEO; zespół NARP, zespół MEGDEL; zespół GRACILE; zespoły deplecyjne, zespół Leigha;
  - 8) zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych (FAO); patomechanizm i diagnostyka różnicowa zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych; objawy, diagnostyka, leczenie;
  - 9) zaburzenia metabolizmu węglowodanów; galaktozemia; fruktozemia; glikogenozy; wrodzone zaburzenia transportu glukozy deficyty GLUT1, GLUT2;
  - 10) hipoglikemia – diagnostyka różnicowa i postępowanie; źródła i homeostaza glukozy; objawy kliniczne hipoglikemii; hipoglikemia noworodkowa i niemowląt; przejściowa hipoglikemia noworodkowa; przetrwała noworodkowa hipoglikemia hiperinsulinemiczna (PNHH); przyczyny metaboliczne, różnicowanie; hipoglikemia ketotyczna; wrodzony hiperinsulinizm (CHI); hiperinsulinizm występujący rodzinnie; cukrzyca noworodków;
  - 11) zaburzenia metabolizmu steroli; szlak biosyntezy cholesterolu a zaburzenia embriogenezy; zespół Smitha, Lemliego i Opitza, objawy, diagnostyka, leczenie;
  - 12) zaburzenia syntezy kwasów żółciowych;
  - 13) choroby spichrzeniowe ( w tym mukopolisacharydozy, choroba Gauchera, Niemann i Picka, gangliozydozy, choroba Fabry'ego, ceroidolipofuscynoza; znaczenie lizosomów; transport lizosomalny; endocytoza; fagocytoza; autofagia; enzymy lizosomalne; choroby lizosomalne; epidemiologia; patomechanizm; diagnostyka biochemiczna i molekularna; objawy; leczenie;
  - 14) choroby peroksysomalne; znaczenie fizjologiczne peroksysomów, geny *PEX*; choroby; zaburzenia biogenezy peroksysomów; objawy, diagnostyka i leczenie;
  - 15) wrodzone zaburzenia glikozylacji białek (CDG); klasyfikacja; diagnostyka; objawy kliniczne; leczenie;

- 16) zaburzenia metabolizmu lipoprotein z uwzględnieniem hipercholesterolemii rodzinnej; dziedziczenie, diagnostyka, leczenie;
- 17) zaburzenia metabolizmu puryn i pirymidyn;
- 18) neurotransmitery i ich metabolity w płynie mózgowo-rdzeniowym; zaburzenia metabolizmu amin biogennych;
- 19) zaburzenia transportu i zużytkowania metali: choroba Wilsona; choroba Menkesa, hemochromatoza;
- 20) metody diagnostyki genetycznej wrodzonych wad metabolizmu.

### **3. Zaburzenia determinacji płci. Wybrane zagadnienia genetyczne w ginekologii i w andrologii**

- 1) zaburzenia determinacji i różnicowania płci:
  - a) klasyfikacja DSD (Disorders of Sex Development) – chromosomowe DSD, 46,XX DSD i 46,XY DSD,
  - b) nieprawidłowa determinacja płci; dysgenezje 46,XX CGD; 46,XY CGD; mutacje genu *SRY*, zespół Swyera, obojnactwo prawdziwe,
  - c) zaburzenia steroidogenezy; 46,XX DSD i 46,XY DSD,
  - d) geny odwrócenia płci (*sex reversal genes*),
  - e) wpływ innych czynników hormonalnych; zaburzenia osi podwzgórze - przysadka - gonada - tkanki obwodowe; defekty receptorowe; zespoły niewrażliwości na androgeny (CAIS, PAIS); agenezje, aplazje, dysgenezje, atrofie gonad;
- 2) ginekologia wieku dziecięcego i dziewczęcego; ocena rozwoju płciowego;
- 3) zaburzenia okresu pokwitania: menarche, adrenarche, thelarche, pubarche. przedwczesne dojrzewanie płciowe (*pubertas praecox*); opóźnione dojrzewanie płciowe (*pubertas tarda*) – kryteria;
- 4) hipogonadyzm hiper- i hipogonadotropowy u dziewcząt i kobiet; pierwotny i wtórny brak miesiączki; zaburzenia miesiączkowania; diagnostyka różnicowa; aberracje chromosomowe; deficyty hormonalne i receptorowe; genetyczne uwarunkowania funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-gonada;
- 5) wady rozwojowe narządów płciowych u dziewcząt i kobiet, w tym struktur pochodzących z przewodów Müllera;
- 6) wybrane zespoły zaburzeń rozwoju i funkcji układu rozrodczego:

- a) zespół niewrażliwości na androgeny (AIS); obraz kliniczny; podział na grupy; CAIS, PAIS; algorytm postępowania diagnostycznego; diagnostyka molekularna genu *AR*; poradnictwo genetyczne,
  - b) całkowita i częściowa dysgeneza gonad; ryzyko gonadoblastoma i/lub dysgerminoma; gonadektomia,
  - c) mieszana dysgeneza gonad,
  - d) zespół Turnera,
  - e) hipogonadyzm hipogonadotropowy: zespół Kallmanna,
  - f) zaburzenia steroidogenezy; wrodzony przerost kory nadnerczy,
  - g) inne zespoły odwrócenia płci - dysplazja kampakmeliczna, mutacje genu *SOX9*; zespół Frasiera, zespół Denysa i Drasha, zespół WAGR, gen *WT1*; duplikacje genu *NR0B1 (DAX1)*, duplikacje genu *WNT*; gen *NR5A1(SF1)*;
- 7) przedwczesne wygasanie czynności jajników (POF); uwarunkowania jednogenowe, poligenowe, wieloczynnikowe i chromosomowe; zespoły kliniczne, diagnostyka; badania pod kątem premutacji i mutacji genu *FMR1*; dystrofia miotoniczna; inne przyczyny POF;
- 8) nieprawidłowości rozwoju i funkcji układu płciowego u mężczyzn:
- a) wady rozwojowe narządów płciowych u mężczyzn; wady jąder, ageneza, aplazja, atrofia, wnetrostwo; wady ujścia cewki moczowej, spodziectwo, wierzchniactwo; morfologia nasienia; zmiany ilościowe i jakościowe; nieprawidłowe formy plemników; azoospermia; kryptozoospermia, oligozoospermia; asthenozoospermia,
  - b) mutacje genów *CFTR* i *ADGRG2* będące przyczyną wrodzonego niedorozwoju (braku) nasieniowodów (CAVD, CBAVD); azoospermia obstrukcyjna; interpretacja wyników badań molekularnych,
  - c) mikrodelecje regionu AZF w chromosomie Y; analiza mapy delecyjnej chromosomu Y; inne geny odpowiadające za zaburzenia spermatogenezy i/lub nieprawidłowe formy plemników; inne aberracje chromosomowe powodujące zakłócenia spermatogenezy bez zaburzeń determinacji jądra.
  - d) pierwotna dyskineza rzęsek jako przyczyna niepłodności,
  - e) izolowany hipogonadyzm hipogonadotropowy u mężczyzn (HHI); zespół Kallmanna; inne przyczyny HHI,

- f) hipogonadyzm hipergonadotropowy; zespół Klinefeltera i jego warianty; inne przyczyny pierwotnego niedorozwoju lub uszkodzenia jąder (gonad); zespół samych komórek Sertoliego,
- g) defekty receptorowe; częściowa niewrażliwość na androgeny;
- 9) diagnostyka genetyczna zaburzeń determinacji płci i zespołów; diagnostyka genetyczna w w/wym sytuacjach klinicznych w ginekologii i andrologii.

#### **4. Genetyczne przyczyny niepowodzeń położniczych**

- 1) pary planujące ciążę: znaczenie wywiadu i wywiadu rodzinnego w identyfikacji par podwyższonego ryzyka genetycznego; testy genetyczne dla par planujących ciążę;
- 2) genetyczne choroby kobiety mające znaczenie dla przebiegu ciąży i porodu (m.in. trombofilie wrodzone, genetyczne choroby tkanki łącznej i in.);
- 3) choroby matki, leki, używki, urazy; wady rozwojowe dróg rodnych; mięśniakowatość macicy i jej uwarunkowania genetyczne;
- 4) przyczyny przedimplantacyjnych niepowodzeń ciąży;
- 5) epidemiologia niepowodzeń położniczych; ocena kliniczna ciąży; przebieg i czas utraty ciąży; poronienia nawracające; ocena płodu;
- 6) genetyczne choroby zarodka i płodu jako przyczyny utraty ciąży: aberracje liczby i struktury chromosomów, CNV, choroby jednogenowe; badania genetyczne kosmówki z poronienia i tkanek płodu (znaczenie, metody); wady rozwojowe i ocena dysmorfologiczna płodu; kalkulacja ryzyka powtórzenia się niepowodzeń położniczych zależnie od zidentyfikowanych przyczyn;
- 7) nosicielstwo zrównoważonych aberracji chromosomowych przez rodziców; kalkulacja ryzyka posiadania dziecka z niezrównoważeniem kariotypu;
- 8) mozaikowość ograniczona do łożyska (CPM); CPM a IUGR; CPM a disomia jednorodzicielska (UPD);
- 9) diagnostyka w przypadkach kontaktu lub ryzyka wystąpienia u ciężarnej infekcji, zwłaszcza wirusowych; profilaktyka; ocena ryzyka wystąpienia infekcji wewnątrzmacicznej u płodu; monitorowanie płodu;
- 10) zagadnienia immunologiczne związane z niepowodzeniami położniczymi; przeciwciała antyfosfolipidowe i antykardiolipinowe; trombofilie wrodzone i inne;
- 11) diagnostyka genetyczna w niepowodzeniach położniczych.

## **5. Genetyczne przyczyny niepłodności. Techniki wspomaganego rozrodu (ART); IVF, ICSI**

- 1) genetyczne przyczyny niepłodności (omówiono w punkcie 3). Diagnostyka genetyczna niepłodności;
- 2) algorytmy postępowania klinicznego i diagnostycznego u par przygotowujących się do ART.;
- 3) diagnostyka przedkoncepcyjna (gamet) – cytogenetyczna, molekularna; wskazania, ograniczenia, interpretacja wyników badań;
- 4) diagnostyka w okresie preembrionalnym (preimplantacyjna diagnostyka blastomerów, komórek blastocysty) – cytogenetyczna, molekularna; wskazania, ograniczenia, interpretacja wyników badań;
- 5) dane epidemiologiczne dotyczące wad i zaburzeń rozwojowych u dzieci urodzonych dzięki ART na tle wskaźników charakteryzujących populację ogólną;
- 6) dawstwo gamet; matka zastępcza; problemy etyczne, psychologiczne i formalno-prawne;
- 7) bankowanie własnych gamet ze względu na zagrożenia zdrowotne.

## **6. Diagnostyka prenatalna płodu**

- 1) cel diagnostyki prenatalnej płodu, płód jako pacjent. Program Badań Prenatalnych w Polsce: organizacja, warunki szczegółowe;
- 2) nieinwazyjne testy przesiewowe I i II trymestru: markery ultrasonograficzne, markery biochemiczne; test podwójny, test złożony; nieinwazyjna diagnostyka w oparciu o wolny płodowy DNA we krwi matki (cffDNA);
- 3) zasady obliczania ryzyka na podstawie nieinwazyjnych testów przesiewowych; ocena ryzyka wystąpienia aneuploidii, otwartych wad OUN i innych nieprawidłowości u płodu;
- 4) znaczenie technik obrazowych w rozpoznawaniu wad rozwojowych oraz chorób o podłożu genetycznym u płodu; USG, MRI, fetoskopia, inne techniki;
- 5) dysmorfologia płodowa (ocena dysmorfii w badaniach obrazowych płodu);
- 6) kwalifikacja do inwazyjnej diagnostyki genetycznej płodu; grupy wskazań; ośrodki referencyjne; poradnictwo genetyczne;
- 7) wybór odpowiedniego testu diagnostycznego, opracowanie indywidualnego algorytmu postępowania diagnostycznego;



- 8) inwazyjne procedury uzyskiwania materiału biologicznego do prenatalnych badań genetycznych (amniopunkcja – fizjopatologia płynu owodniowego, biopsja trofoblastu – cechy, ocena materiału biopsyjnego, kordocenteza – obligatoryjne potwierdzenie płodowego pochodzenia krwi); inne możliwości pobrania materiału do badań (punkcja pęcherza moczowego płodu, pobranie płynu po amniotomii); znaczenie USG w monitorowaniu przebiegu pobierania materiału; ryzyko związane z zabiegiem uzyskiwania materiału do badań; zgoda ciężarnej (rodziców) na diagnostykę inwazyjną;
- 9) zasady prowadzenia hodowli komórkowych; kontaminacja materiałem matczynym; rekomendacje, standardy; kontrola jakości badań;
- 10) metody cytogenetyki klasycznej oraz aCGH w diagnostyce prenatalnej – wskazania, zalety, ograniczenia;
- 11) szybka diagnostyka aneuploidii; FISH, MLPA, QF-PCR, digital PCR; techniki alternatywne; zalety i ograniczenia;
- 12) trudności interpretacyjne w badaniach cytogenetycznych i molekularnych płodu; zrównoważone aberracje chromosomowe, mozaikowość, chromosomy markerowe; warianty liczby kopii o nieznanym skutkach fenotypowych; kontaminacja materiałem matczynym;
- 13) diagnostyka prenatalna w ciążyach mnogich;
- 14) diagnostyka prenatalna po wykonanej diagnostyce preimplantacyjnej;
- 15) terminacja ciąży - uwarunkowania formalno-prawne; zagadnienia psychologiczne, problemy etyczne; profilaktyka wtórna, klauzula sumienia;
- 16) zabiegi wewnątrzmaciczne, wskazania, rodzaje zabiegów, kwalifikacja, efekty odległe.

## 7. Neurogenetyka

- 1) wady rozwojowe OUN; przyczyny genetyczne i niegenetyczne, mechanizmy powstawania i konsekwencje wybranych wad: wady cewy nerwowej, wodogłowie, zespół Dandy-Walker, agenezja/hipoplazja ciała modzelowatego, wady migracji neuronalnej, malformacja Arnoldda-Chiariego, porencefalia; małogłowie: definicja, epidemiologia; m. bezwzględne i względne, izolowane i syndromiczne; m. pierwotne i wtórne; najczęstsze przyczyny poszczególnych postaci;
- 2) niepełnosprawność intelektualna: definicja, epidemiologia, klasyfikacja, etiologia oraz wybrane aspekty diagnostyczne (zespół FraX, gen *FMR1*,

- skutki premutacji i mutacji, diagnostyka molekularna; zespół Retta, inne choroby MECP2-zależne, niepełnosprawność intelektualna sprzężona z chromosomem X, udział mikrorearanżacji chromosomowych i wariantów jednogennych w etiologii niepełnosprawności intelektualnej); uwzględnienie wariantów genetycznych w diagnostyce różnicowej mózgowego porażenia dziecięcego;
- 3) zaburzenia ze spektrum autyzmu: definicja, epidemiologia, etiologia, udział mikrorearanżacji chromosomowych i wariantów jednogennych w etiologii zaburzeń ze spektrum autyzmu;
  - 4) padaczki: encefalopatie padaczkowe: konsekwencje wykrycia podłoża molekularnego dla leczenia padaczki, geny *SCN1A*, *SCN2A*, *SLC2A1*-konsekwencje mutacji. Terapie spersonalizowane w padaczkach. TORopatie i ich rola w padaczce. Stwardnienie guzowate. Znaczenie mutacji genu *PRRT2*. Geny *UBE3A*, *CSTB*, *ARX* i ich znaczenie. Padaczka w chorobach mitochondrialnych. Zespoły padaczkowe;
  - 5) genetycznie uwarunkowane choroby nerwowo-mięśniowe:
    - a) heterogenność kliniczna i genetyczna, objawy, diagnostyka (CK, EMG, biopsja mięśniowa, badania molekularne), poradnictwo genetyczne,
    - b) rdzeniowe zaniki mięśni: SMA5q (gen *SMN1* i *SMN2*, leczenie), choroba Kennedy'ego (SBMA),
    - c) neuropatie: choroba Charcot-Marie-Tooth (CMT, heterogenność, najczęstsza postać CMT1A), neuropatie czuciowe (HSAN),
    - d) wrodzone zespoły miasteniczne (CMS),
    - e) dystrofie mięśniowe: dystrofinopatie (dystrofia mięśniowa Duchenne'a, Beckera, nosicielki DMD, leczenie), dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa (FSHD), dystrofia obręczowo-kończynowa (LGMD, heterogenność genetyczna),
    - f) miopatie wrodzone i metaboliczne,
    - g) zespoły miotoniczne: dystrofia miotoniczna typu 1 i 2 (DM1, DM2), miotonia wrodzona (Thomsena, Beckera), porażenia okresowe;
  - 6) leukodystrofie: definicja, etiologia, objawy, diagnostyka:
    - a) demielinizacyjne: choroba Alexandra, ch. Canavan, ch. Krabbego, leukodystrofia metachromatyczna, adrenoleukodystrofia/adrenomieloneurpatia,

- b) hypomielinizacyjne: ch. Pelizaeusa-Merzbachera;
- 7) dziedziczne dystonie: uogólnione i ogniskowe; pierwotne (dystonia torsyjna typu 1, DYT1, niepełna penetracja); wtórne (dystonia wrażliwa na dopaminę, DYT5, dystonia miokloniczna, DYT11); w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych (z akumulacją żelaza typu 1, PKAN), definicja, dyskinezy napadowe;
- 8) ataksje dziedziczne: rdzeniowo-mózdkowe (SCA), ataksja teleangiektazja (AT), ataksja Friedreicha (FRDA), zespół Joubert (JS), ksantomatoza mózgowo-ścięgniasta (CTX), ataksja z apraxją okulomotoryczną (AOA). Objawy, diagnostyka molekularna ataksji. Przyczyny metaboliczne ataksji. Ataksje epizodyczne;
- 9) choroby neurodegeneracyjne:
  - a) choroba Huntingtona (HD): objawy, rola huntingtyny w patofizjologii choroby; mutacja dynamiczna genu *IT15*, antycypacja,
  - b) stwardnienie zanikowe boczne (ALS): postać sporadyczna i genetycznie uwarunkowana, rola genu *c9orf72*, *SOD1*,
  - c) zespoły otępienne: choroba Alzheimera (AD), postaci rodzinne o wczesnym i późnym początku, geny *APP*, *PSEN1* i *PSEN2*; rola allelu *APOE4*; otępienie czołowo-skroniowe (FTD), geny *C9orf72*, *GRN*,
  - d) dziedziczne paraplegie spastyczne (HSP): epidemiologia, objawy, paraplegie proste i złożone, diagnostyka molekularna, najczęstsze postaci (SPAST-HSP, ALT1-HSP, AP4-associated HSP),
  - e) choroba Parkinsona: sporadyczna i rodzinna, genetycznie uwarunkowane postaci choroby Parkinsona,
  - f) standardy i procedury związane z poradnictwem genetycznym, testy predykcyjne w chorobach neurodegeneracyjnych;
- 10) genetycznie uwarunkowane choroby prionowe;
- 11) wrodzone zaburzenia i wady rozwojowe naczyń mózgu; podłoże genetyczne udaru niedokrwienego i krwotocznego mózgu; geny *NOTCH3*, *COL4A1*, trombofilie dziedziczne; choroba Moya-Moya, angiopatia amyloidowa;
- 12) diagnostyka genetyczna w neurogenetyce – algorytmy, dobór metod, zastosowanie paneli celowanych NGS oraz WES.

## 8. Onkogenetyka. Nowotwory dziedziczne

- 1) molekularna patogeneza nowotworów; grupy genów zaangażowanych w rozwój procesów nowotworowych i mechanizmy ich aktywacji i inaktywacji. Niestabilność chromosomowa, mikrosatelitarna i metylacyjna. Modyfikatory (genetyczne i pozagenetyczne) penetracji i ekspresji;
- 2) znaczenie analizy rodowodu w diagnostyce dziedzicznych zespołów zwiększonego ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe: zasady sporządzania i analizy rodowodu w onkogenetyce, znaczenie znajomości spektrum nowotworów dla danej mutacji/genu, czynniki zaburzające analizę rodowodową, zasady wyboru członków rodziny do badań genetycznych. Zasady rozpoznawania zespołów zwiększonego ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe na podstawie analizy rodowodu;
- 3) badania genetyczne w diagnostyce dziedzicznych zespołów zwiększonego ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe: diagnostyka najczęstszych mutacji w określonych populacjach, badania paneli wybranych genów, analiza całego genomu. Zasady interpretacji wyników badań molekularnych (PCR, sekwencjonowanie i inne) w aspekcie klinicznym;
- 4) poradnictwo genetyczne dla pacjentów z podejrzeniem/rozpoznaniem dziedzicznych zespołów zwiększonego ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe – zasady komunikacji lekarz-pacjent, świadoma zgoda na badania, badania. Zalecenia w zakresie postępowania profilaktycznego, wczesnego wykrywania oraz leczenia zmian nowotworowych;
- 5) autosomalnie dominująco i recesywnie dziedziczne zespoły zwiększonego ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe:
  - a) autosomalnie dominująco dziedziczne zespoły zwiększonego ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe wieku dorosłego: rozpoznanie na podstawie analizy rodowodu, zasady diagnostyki molekularnej, poradnictwo genetyczne. Najczęstsze zespoły: dziedziczna predyspozycja do raka piersi lub/i jajnika, prostaty, raków jelita grubego (z uwzględnieniem dziedzicznego, nie związanego z polipowatością raka jelita grubego - zespołu Lyncha oraz zespołów polipowatości), a także rzadziej występujących zespołów predyspozycji np. mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza, dziedziczny rak żołądka, trzustki, czerniak,

- b) najczęstsze autosomalnie dominująco dziedziczone zespoły zwiększonego ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe wieku dziecięcego: rozpoznanie na podstawie analizy rodowodu, zasady diagnostyki molekularnej, poradnictwo genetyczne (siatkówczak, guz Wilmsa, zespół von Hippel-Lindau ; Zespół Li-Fraumeni, nerwiakowłókniakowatości i inne);
- 6) autosomalnie recesywnie dziedziczone zespoły zwiększonego ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe: podstawowe wiadomości o mechanizmach naprawy DNA (NER, BER, HR, NHEJ), Wybrane zespoły zwiększonej łamliwości chromosomów np. *xeroderma pigmentosum*, anemia Fanconiego, ataksja teleangiektazja, zespół Nijmegen, zespół Blooma. Rozpoznanie, zasady diagnostyki molekularnej, poradnictwo genetyczne;
- 7) wielogenowa predyspozycja do raków piersi, prostaty i innych nowotworów;
- 8) wrodzona podatność na nowotwory związana z zespołami mikroaberracji, na przykładzie zespołów Beckwitha-Wiedemanna (BWS), WAGR i innych;
- 9) badania genetyczne w nowotworach niedziedzicznych: diagnostyczne, predykcyjne i prognostyczne (definicje). Znaczenie badań genetycznych w postępowaniu klinicznym w onkologii. Zasady współpracy lekarza genetyka klinicznego z lekarzami innych specjalności (lekarz genetyk kliniczny, jako członek konsylium onkologicznego) oraz z laboratoryjnymi genetykami medycznymi. Zasady wyboru zmian genetycznych do badań diagnostycznych, predykcyjnych i prognostycznych;
- 10) podstawy postępowania personalizowanego, opartego na wynikach somatycznych i konstytucyjnych badań genetycznych w onkologii na przykładach pacjentów z rakiem piersi, jajnika, prostaty, nerki, płuc, jelita grubego, mózgu, czerniaka i innych.

## **9. Podłoże genetyczne chorób nowotworowych w hematologii (hematoonkogenetyka)**

- 1) hematopoeza, leukemogeneza, wrodzone zaburzenia oraz czynniki środowiskowe prowadzące do nowotworów układu krwiotwórczego:
  - a) hematoonkologia: podstawy wiedzy o chłoniakach i białaczkach, klasyfikacja WHO;
- 2) rola badań genetycznych w hematoonkologii – ustalenie rozpoznania, rokowania, wybór metody leczenia, monitorowanie odpowiedzi na leczenie,

w tym monitorowanie choroby resztkowej, monitorowanie chimeryzmu poprzyszczepowego;

- 3) metody badań genetycznych w hematologii. Dobór odpowiednich narzędzi diagnostycznych:
  - a) cytogenetyka klasyczna: hodowle komórkowe, barwienie prążkowe, cytogenetyka molekularna: FISH, aCGH, genetyka molekularna: PCR, RT-PCR, RQ-PCR, sekwencjonowanie,
  - b) interpretacja biologiczna i kliniczna wyników badań genetycznych;
- 4) podstawowe pojęcia związane z diagnostyką genetyczną w hematologii: aberracje pierwotne i wtórne, klonalne i nieklonalne, kariotyp prosty i złożony, mutacje wiodące (*driver mutations*), geny fuzyjne;
- 5) nowotwory linii mieloidalnej: przewlekła białaczka szpikowa, ostre białaczki szpikowe, zespoły mielodysplastyczne, nowotwory mieloproliferacyjne i inne - genetyczne markery diagnostyczne, rokownicze, predykcyjne, monitorowanie leczenia;
- 6) nowotwory linii limfoidalnej: przewlekła białaczka limfocytowa, ostre białaczki limfoblastyczne, chłoniaki nieziarnicze, szpiczak plazmocytowy i inne - genetyczne markery diagnostyczne, rokownicze, predykcyjne, monitorowanie leczenia;
- 7) Zespół Downa a białaczka; przemijająca nieprawidłowa mielopoeseza (TAM), zwiększona predyspozycja do zachorowania na białaczki, zwiększona wrażliwość na cytostatyki;
- 8) Zespoły niestabilności chromosomów: anemia Fanconiego (test z mitomycyną, test z DEB); zespół Nijmegen; mutacja 657del5 w genie *NBN*; ataksja-teleangiektazja. Ryzyko rozwoju nowotworów, zmienność fenotypowa.

## 10. Podstawy molekularne chorób wewnętrznych

- 1) Nefrologia:
  - a) zasady diagnostyki różnicowej wrodzonych wad układu moczowego i płciowego,
  - b) genetyczne choroby nerek z przewlekłym białkomoczem i/lub krwinkomoczem: genetycznie uwarunkowane glomerulopatie, zespół Alporta,

- c) choroby nerek w zespołach wad wrodzonych (np. defekt genu *WT1*, *HNF1B*, *TSC1/TSC2*, zespół Seniora i Lokena, zespół Jouberta, zespół skrzelowo-uszno-nerkowy),
  - d) genetycznie uwarunkowane tubulopatie; zaburzenia czynności cewek nerkowych w chorobach metabolicznych,
  - e) (Wielo)torbielowatość nerek; ADPKD, ARPKD, ciliopatie, (nefronofityza), fakomatozy,
  - f) choroby układu dopełniacza, atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy,
  - g) genetycznie uwarunkowane przyczyny przewlekłej i schyłkowej niewydolności nerek; zasady poradnictwa genetycznego w kontekście rodzinnego dawstwa organów,
  - h) diagnostyka genetyczna w nefrologii.
- 2) Endokrynologia i diabetologia:
- a) wybrane pierwotne i wtórne niedoczynności obwodowych gruczołów wydzielania dokrewnego; hormonooporność uwarunkowana genetycznie,
  - b) genetyczne uwarunkowania autoimmunologicznych chorób tarczycy oraz niskorosłości,
  - c) steroidogeneza; genetycznie uwarunkowane defekty steroidogenezy i związane z tym zmiany szlaków metabolicznych; niedobory enzymatyczne,
  - d) choroby genetyczne prowadzące do niedoczynności kory nadnerczy; genetycznie uwarunkowane choroby prowadzące do nadczynności kory nadnerczy; wrodzony przerost kory nadnerczy; skutki kliniczne, uwarunkowania molekularne, diagnostyka prenatalna i postnatalna; możliwości terapeutyczne,
  - e) genetyczne uwarunkowania hipoglikemii,
  - f) cukrzyce monogenowe – uwarunkowania genetyczne w zakresie genomowego DNA oraz mitochondrialnego DNA, obraz fenotypowy i terapia,
  - g) zespoły cukrzyc monogenowych i zespoły insulinooporności receptorowej – podłoże genetyczne, obraz fenotypowy oraz możliwości terapeutyczne,
  - h) genetyczne uwarunkowania otyłości – sposoby dziedziczenia, obraz fenotypowy oraz działania interwencyjne,
  - i) diagnostyka genetyczna w endokrynologii i diabetologii.

- 3) Kardiologia:
- a) empiryczne ryzyko niedokrwiennej choroby serca,
  - b) genetyczne uwarunkowanie nadciśnienia tętniczego: monogenowe (zaburzenia syntezy mineralokortykosteroidów, adduktyny, proteaz serynowo-treoninowych *WNK1* i *WNK4*, kanału potasowego nerki *KCNJ1*); wieloczynnikowe (podaż soli i transferaza glutationu *GSTM5*),
  - c) monogenowe przyczyny hipercholesterolemii i przedwczesnej miażdżycy naczyń tętniczych (mutacje genów *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *APOE*), wielogenowe indeksy hipercholesterolemii,
  - d) wielogenowe wskaźniki ryzyka genetycznego ostrych zespołów wieńcowych,
  - e) genetyka kardiomiopatii: korelacje genetyczno-fenotypowe dla dziedziczonych dominująco (m.in. geny dla tityny, podjednostki ciężkiego łańcucha miozyny *MYH7*), kardiomiopatie rozstrzeniowe (m.in. geny dla troponiny T, lamininy  $\alpha$ 4, kinazy integrynowej) oraz towarzyszące zaburzenia rytmu (lamininy A i C) i zespoły progerii, kardiomiopatie przerostowe (m.in. *MYBPC3*, *TNNI3*, *TPM1*). Kardiomiopatie sprzężone z płcią: mutacje *DMD*, *LAMP2* (choroba Danona). Kardiomiopatie arytmogenne. Zespół Long QT,
  - f) monogenowe choroby tkanki łącznej z manifestacją naczyniową, tętniaki aorty wstępującej (zespoły Marfana, Ehlersa-Danlosa, Loeysa-Dietza),
  - g) izolowane (niesyndromalne) wady wrodzone serca – teratogeny i monogenowe przyczyny (mutacje genów dla czynników transkrypcyjnych: *TBX5*, *NKX2-5*, *TBX20*, *GATA4*),
  - h) diagnostyka genetyczna w kardiologii.
- 4) Pulmonologia:
- a) mukowiscydoza – obraz kliniczny, podłoże molekularne, diagnostyka genetyczna; możliwości terapii w określonych mutacjach powodujących mukowiscydozę,
  - b) choroby śródmiąższowe płuc u dzieci spowodowane wrodzonym niedoborem surfaktantu (geny *SFTB*, *SFTPC*, *ABCA3*),
  - c) przedwczesna rozedma płuc u dorosłych - niedobór alfa1-antytrypsyny (gen *AAT*),



- d) pierwotna dyskineza rzęsek – podłoże genetyczne, najczęstsze zespoły (zespół Kartagenera), asocjacje z wadami innych narządów wewnętrznych,
  - e) diagnostyka genetyczna w pulmonologii.
- 5) Gastroenterologia i hepatologia:
- a) hemochromatoza, genetyczne uwarunkowania w zaburzeniach wchłaniania,
  - b) genetycznie uwarunkowane nietolerancje pokarmowe: celiakia, nietolerancja laktozy, fruktozy, fawizm i in.,
  - c) zespół Gilberta, zespół Criglera i Najjara, zespół Dubina i Johnsona,
  - d) dziedziczna cholestaza wewnątrzwątrobowa, zespół Alagille'a,
  - e) niedobór  $\alpha_1$  – antytrypsyny,
  - f) wielonarządowa manifestacja wrodzonych amyloidoz (transtyretrynowa, apolipoproteinowa),
  - g) diagnostyka genetyczna w gastroenterologii i pulmonologii.
- 6) Hematologia:
- a) hemoglobinopatie: anemia sierpowatokrwinkowa, hemoglobina C, niedokrwistości tarczowatokrwinkowe (talasemia beta i alfa),
  - b) inne wrodzone anemie hemolityczne z nieprawidłowym kształtem krwinek: mikrosferocytoza i eliptycytowa,
  - c) hemofilia A, hemofilia B, parahemofilia, wrodzony niedobór czynnika XI, wrodzone dysfibrynogenemie,
  - d) wrodzone skazy krwotoczne z upośledzoną czynnością płytek krwi: zespół von Willebranda, typy chorób, wrodzona zakrzepowa plamica trombocytopeniczna, gen *ADAMTS13*,
  - e) wrodzone skazy prozakrzepowe – trombofile: pospolite mutacje czynnika V Leiden, genu dla protrombiny *F2 20210G>A*, wrodzone niedobory białek C, S i antytrombiny,
  - f) diagnostyka genetyczna w hematologii.
- 7) Immunologia:
- a) budowa i funkcje układu odpornościowego; główny kompleks zgodności tkankowej (MHC), antygeny zgodności tkankowej (antygeny transplantacyjne klasy I-III; zespół HLA, składniki kompleksu dopełniacza),

- b) zespoły kliniczne związane z niedoborami odporności; pierwotne niedobory limfocytów B (agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X; niedobór IgA; niedobór podklas IgG; pospolity zmienny niedobór odporności [CVID]; przejściowa hipogammaglobulinemia niemowląt); pierwotne niedobory limfocytów T (ciężki złożony niedobór immunologiczny; niedobór deaminazy adenozyiny; niedobór fosforylasy nukleozydów purynowych; zespół DiGeorge'a; dziedziczna ataksja teleangiektazja; zespół Wiskotta-Aldricha 10.3. niedobory odporności sprzężone z chromosomem X; przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD), WAS; SCID sprzężony z chromosomem X; agammaglobulinemia (X-LA); niedobór odporności z hiper-IgM (HIGM; XHIM),
- c) ciężkie złożone niedobory odporności (ang. *severe combined immunodeficiency disease* – SCID); SCID zależny od niedoboru deaminazy adenozynowej (ADA-SCID); ciężki złożony niedobór odporności ze zmniejszoną liczbą limfocytów T i B oraz prawidłową liczbą komórek NK: T(-) B(-) NK(+); zespół Omenna; niedobór ekspresji antygenów MHC klasy II; przewlekła choroba ziarniniakowa dziedziczona AR,
- d) zespół niedoboru odporności, niestabilności centrometrów i anomalii twarzy (ang. *Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome* – ICF),
- e) dziedziczne niedobory ludzkiego dopełniacza; obrzęk naczynioruchowy; objawy kliniczne; niedobory odporności w zespołach niestabilności chromosomowych i w zespole DiGeorge'a/VCF,
- f) metody oznaczania i analizy antygenów HLA; powiązania określonych antygenów HLA z ryzykiem wystąpienia wybranych chorób (celiakia, choroba Gravesa-Basedova, cukrzyca typu I, łuszczyca, mononukleozą zakaźną, narkolepsja, reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, choroba Bechterewa); typowanie antygenu HLA-B27 w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (*Ankylosing spondylitis*).
- g) autoimmunizacja i choroby autoimmunizacyjne narządowo swoiste i układowe,
- h) immunologia transplantacyjna,
- i) diagnostyka genetyczna w immunologii.

## 11. Genetyka chorób innych narządów i układów

- 1) Układ kostno-stawowy i dziedziczne choroby tkanki łącznej:
  - a) dysplazje kostne: achondroplazja, hipochondroplazja, pseudoachondroplazja, karłowatość śmiertelna i in.,
  - b) wrodzona łamliwość kości (*osteogenesis imperfecta*) oraz choroby genetyczne ze zmniejszeniem gęstości kości,
  - c) osteopetroza (choroba Albersa-Schonberga) i jej odmiany,
  - d) dziedziczne choroby tkanki łącznej (EDS, zespoły Marfana, Loeysa-Dietza, Sticklera i inne),
  - e) dziedziczne wady kończyn (amelia, fokomelia, polidaktylie, syndaktylie, brachydaktylie, oligodaktylie, rozszczepy rąk i/lub stóp, itp.) - postaci izolowane i syndromiczne,
  - f) kraniosynostozy izolowane i zespołowe zależne od mutacji w genach *FGFR1-3*, *TWIST1*, *TCF12*, *ERF*, *EFNB1*, *SMAD6*,
  - g) najważniejsze zespoły genetyczne z kraniosynostozą: zespół Aperta, zespół Crouzona, zespół Pfeiffera, zespół Muenkego, zespół Saethrego-Chotzena, zespół Jacksona-Weissa, zespół Bearego-Stevensona, zespół Carpentera; objawy kliniczne i uwarunkowanie genetyczne,
  - h) dysplazja czaszkowo-czołowo-nosowa (gen *EFNB1*), dysplazje czołowo-nosowe (geny *ALX1*, 3 i 4) - najważniejsze dyzostozy żuchwowo-twarzowe i kończynowo-twarzowe – uwarunkowanie genetyczne i objawy kliniczne (zespół Treachera Collinsa, zespół Nagera, zespół Millera, zespół Guion-Almeidy). Dysplazja obojczykowo-czaszkowa,
  - i) diagnostyka genetyczna chorób układu kostno-stawowego i dziedzicznych chorób tkanki łącznej.
- 2) Skóra i jej przydatki:
  - a) zasady diagnostyki różnicowej chorób skóry (ocena fizykalna skóry i przydatków, rozmieszczenie zmian skórnych – w tym identyfikacja zmian o układzie sugerującym mozaikowość, biopsja skóry, ocena mikroskopowa),
  - b) zaburzenia przydatków (m.in. dystrofia, zgrubienia, brak paznokci, łysienie, wady włosów, zaburzenia potliwości) izolowane i występujące jako objawy towarzyszące,

- c) genodermatozy pęcherzowe (epidermolysis bullosa, choroba Hailey-Hailey) i genodermatozy z kruchością skóry (zespoły złuszczenia skóry, dermatozy nadżerkowe, zaburzenia hiperkeratotyczne),
  - d) zaburzenia rogowacenia izolowane i zespołowe (rybie łuski, rogowce dłoni i stóp, erytrokeratodermie, rogowacenie mieszkowe),
  - e) zaburzenia barwy skóry (albinizm, piebaldyzm, Zespół Waanderburga, zespół nietrzymania barwnika),
  - f) genodermatozy pochodzenia ektodermalnego (dysplazja ektodermalna, zespoły z hipotrichozą, zespół paznokieć-rzepka),
  - g) genodermatozy związane z tkanką łączną (wiotka skóra, zespół Ehlersa–Danlosa, pseudoxanthoma elasticum),
  - h) objawy skórne w przebiegu chorób z zaburzeniami naprawy DNA, rodzinnych zespołów nowotworowych, nabłonkowej dysplazji brodawkowej, chorób metabolicznych (porfirie, acrodermatitis enteropathica), pierwotnych niedoborów odporności (zespół Wiskotta i Aldricha, zespół Omenna, zespół hiper-IgE), chorób układu nerwowego, chorób z zaburzeniami naczyniowymi i limfatycznymi,
  - i) genodermatozy o dziedziczeniu wieloczynnikowym (atopowe zapalenie skóry, bielactwo, łuszczyca),
  - j) diagnostyka genetyczna w genetycznie uwarunkowanych chorobach skóry i przydatków.
- 3) Narząd wzroku:
- a) wady wrodzone oczu i drogi wzrokowej: bezocze, małocze, szczelina błony naczyniowej (*coloboma*), dysgenezyje odcinka przedniego oka, zespół Axenfelda-Riegera, aniria, zaćma wrodzona, jaskra wrodzona, hipoplazja płamki, hipoplazja nerwów wzrokowych,
  - b) choroby dystroficzne rogówki,
  - c) choroby dystroficzne siatkówki i naczyńówki: zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (*retinitis pigmentosa*), wrodzona ślepotą Lebera (LCA), dystrofie czopkowo-pręcikowe, choroba Stargarda, młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki, choroideremia, choroba Norriego, achromatopsja,
  - d) zespoły chorobowe z wiodącą rolą dystrofii siatkówki: zespoły: Ushera, Alströma, Cohena, Kearnsa-Sayre'a, Bardeta-Biedla, Seniora-Loken, inne ciliopatie,

- e) zespoły hipopigmentacji: albinizm oczno-skinny (OCA), albinizm oczny (OA), zespół Waardenburga,
  - f) dziedziczne neuropatie nerwów wzrokowych: neuropatia Lebera (LHON), neuropatia Kjera (ADOA) i zespół „ADOA plus”, zespół Wolframa,
  - g) diagnostyka genetyczna w genetycznie uwarunkowanych chorobach narządu wzroku.
- 4) Narząd słuchu i równowagi:
- a) wady budowy narządu słuchu i równowagi: niedorozwój twarzoczaszki (w tym zespół Goldenhara), wady budowy małżowiny usznej (np. mikrocja, anocja), zwężenie/atrezja przewodu słuchowego zewnętrznego, wady budowy kosteczek słuchowych, wady budowy ucha wewnętrznego (w tym niepełny podział ślimaka (*incomplete partition*), poszerzony wodociąg przedsionka, przetoka (dehiscencja) kanału półkolistego górnego), aplazja/hipoplazja nerwu przedsionkowo-ślimakowego,
  - b) niedosłuch monogenowy:
    - niedosłuch izolowany (prelingwalny/postlingwalny) – niedosłuch w stopniu głębokim, w szczególności geny: *GJB2*, *MYO15A*, *TMC1*, *CDH23*; niedosłuch w stopniu umiarkowanym, w szczególności geny: *STRC*, *TECTA*, *GJB2*; niedosłuch w zakresie niskich tonów, w szczególności gen *WFS1*; niedosłuch w zakresie wysokich tonów, w szczególności geny: *MYO6*, *KCNQ4*, *GSDME*, *COCH*; niedosłuch i malformacja ślimaka, w szczególności geny: *SLC26A4* i *POU3F4*; niedosłuch mitochondrialny w tym związany z ekspozycją na leki ototoksyczne, w szczególności geny: *MT-RNR1*, *MT-TS*, *MT-CO1*.
    - niedosłuch syndromiczny - zespół Alporta, zespół skrzelowo-uszno-nerkowy, zespół CHARGE, zespół Jarvella i Lange-Nielsena, choroba Norriego, zespół Pendreda, zespół Perraulta, zespół głuchoty i niepłodności, zespół Sticklera, zespół Treachera-Collinsa, zespół Ushera, zespół Waardenburga, niedobór biotynidazy, choroba Refsuma, zespół Mohra-Tranebjaerg, zespół MELAS.

- c) niedosłuch uwarunkowany wieloczynnikowo: otoskleroza, choroba Meniere'a, niedosłuch związany z procesem starzenia się, narażeniem na hałas,
  - d) diagnostyka genetyczna niedosłuchu.
- 5) Zęby:
- a) genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości zębów: adontia, hipodontia, oligodontia, mikrodontia, makrodontia, taurodontyzm, zęby nadliczbowe – izolowane i w zespołach genetycznych,
  - b) Dentinogenesis imperfecta,
  - c) Amelogenesis imperfecta,
  - d) zespoły genetyczne ze stłoczeniem zębów,
  - e) wady zębów w zespole Downa.
- 6) Inne zespoły i choroby wieloukładowe:
- a) Laminopatie i zespoły przedwczesnego starzenia się – podłoże molekularne, diagnostyka genetyczna.

## 12. Elementy farmakogenetyki i farmokogenomiki

- 1) zróżnicowana odpowiedź organizmu na czynniki pochodzenia zewnętrznego;
- 2) indywidualny metabolizm leków; skuteczność leczenia; zakres stężeń terapeutycznych; współczynnik terapeutyczny leku; działania niepożądane; enzymy metabolizujące leki; transportery leków; docelowe miejsca działania leków; polimorfizm genetyczny enzymów metabolizujących leki:
  - a) grupa genów *CYP2C*; cytochrom P450 2C9; (gen *CYP2C9*) – wpływ na metabolizm leków hipoglikemicznych, antagonistów receptora angiotensyny II, leków przeciwzakrzepowych (w tym warfaryny), niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwpadaczkowych,
  - b) cytochrom P450 2C19 (gen *CYP2C19*) – wpływ na metabolizm i skuteczność działania inhibitorów pompy protonowej oraz leków przeciwdepresyjnych,
  - c) cytochrom P450 2D6 (gen *CYP2D6*) – metabolizm do 30% leków; indywidualna wrażliwość na leki  $\beta$ -adrenolityczne, antyarytmiczne, przeciwdepresyjne, kodeinę, tamoksifen,
  - d) układ enzymatyczny cytochromu P450 3A (w tym gen *CYP3A5*) – metabolizm do 50% stosowanych leków, w tym blokerów kanałów

- wapniowych, inhibitorów proteaz, statyn, benzodiazepin, leków antyarytmicznych,
- e) znaczenie *DPYD* w metabolizmie leków przeciwnowotworowych; *UCT1A1* – metabolizm irinotekanu; wpływ aktywność *TPMT* na leczenie białaczek; znaczenie także w transplantologii; polimorfizm transferazy glutationu a cytotoksyczność leków,
- 3) polimorfizm genetyczny transporterów leków; glikoproteina P; transporter zredukowanych folianów; inne transportery (OATP, BCRP);
- 4) polimorfizm enzymów i białek biorących udział w mechanizmie działania leków; proliferacja komórek; znaczenie reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (*MTHFR*); działanie metotreksatu; polimorfizm *MTHFR*; polimorfizm VNTR genu *TYMS*; polimorfizm receptorów  $\beta_1$ - i  $\beta_2$ -adrenergicznych; receptor serotoninowy 5-HT<sub>3</sub> a skuteczność leków przeciwwymiotnych;  $\alpha$ -Adducyna (*ADD1*) a leczenie tiazydami; ACE i inhibitory angiotensyny; kanały potasowe i sodowe w leczeniu LQT; polimorfizm receptora glikokortykosteroidowego;
- 5) programy lekowe w leczeniu chorób nowotworowych: mutacje w kodonach 12 oraz 13 genu *KRAS* (*K-RAS*) w leczeniu raka jelita grubego; mutacje w eksonach 19 i 21 genu *EGFR* w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca; analiza nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 przy pomocy technik immunohistochemicznych lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) w przypadkach kwalifikacji do leczenia raka piersi; kwalifikacja do leczenia imatinibem przewlekłej białaczki szpikowej a obecność genu fuzyjnego *BCR-ABL*; badania cytogenetyczne szpiku lub krwi obwodowej w monitorowaniu leczenia CML;
- 6) choroby monogenowe ze zmienioną odpowiedzią na lek: porfirie, fawizm, hipertermia złośliwa, sferocytoza;
- 7) *KCNJ11/ ABCC8* warianty patogenne a terapie pochodnymi sulfonilomocznika;
- 8) badania genetyczne w farmakogenetyce i farmakogenomice.

### 13. Terapia chorób genetycznych

- 1) znaczenie ustalenia rozpoznania przyczynowego i defektu molekularnego w terapii chorób genetycznych i profilaktyce powikłań;

- 2) leczenie operacyjne, zabiegi chirurgii plastycznej; leczenie ortodontyczne i protetyczne; transplantacje narządów, transplantacja szpiku kostnego, hormonalne leczenie zastępcze w chorobach genetycznych;
- 3) wsparcie aparaturowe (np. kardiowerter-defibrylator/stymulator w chorobach genetycznych z zagrożeniem nagłym zatrzymaniem krążenia);
- 4) dieta eliminacyjna;
- 5) wykorzystanie przemiany alternatywnej (w niektórych chorobach metabolicznych);
- 6) suplementacja brakującego produktu;
- 7) enzymatyczne leczenie substytucyjne;
- 8) farmakoterapia dostosowana do defektu molekularnego;
- 9) pozarejestacyjne (*off label*) zastosowanie znanych leków;
- 10) terapia genowa:
  - a) podejścia strategiczne – na przykładzie terapii DMD,
  - b) wykorzystanie oligonukleotydów antysensownych w terapii chorób genetycznych,
  - c) wektory stosowane w terapii genowej,
  - d) terapia genowa rdzeniowego zaniku mięśni,
  - e) terapia genowa innych wybranych chorób genetycznych;
- 11) programy lekowe Ministerstwa Zdrowia dla chorób genetycznie uwarunkowanych.

## V. WYMAGANE UMIEJĘTNOŚCI PRAKTYCZNE

**Oczekuje się, że lekarz po ukończeniu szkolenia specjalizacyjnego będzie posiadał przedstawione niżej umiejętności praktyczne:**

- 1) umiejętność zebrania wywiadu chorobowego ukierunkowanego na specyfikę chorób genetycznych, w tym chorób rzadkich; umiejętność konstrukcji i analizy rodowodu, znajomość zasad i sposobów uzyskiwania informacji koniecznych do ustalenia rozpoznania;
- 2) umiejętność planowania i koordynowania badań diagnostycznych z uwzględnieniem wyników analizy rodowodu oraz konsultacji specjalistów różnych dziedzin;



- 3) umiejętność oceny cech dysmorficznych i znajomość pozostałych zasad oceny fenotypu;
- 4) umiejętność dokumentowania danych klinicznych, w tym dokumentowania cech fenotypu (pomiar, fotografia, zapis elektroniczny);
- 5) umiejętność doboru właściwych metod diagnostyki genetycznej do danej sytuacji klinicznej i doboru określonego badania; umiejętność interpretacji wyników badań diagnostycznych, ze szczególnym uwzględnieniem badań cytogenetycznych, molekularnych, enzymatycznych i innych badań dodatkowych;
- 6) umiejętność ustalenia wskazań do wysokoprzepustowych badań genomowych (aCGH i NGS) i doboru takiego badania w indywidualnym przypadku; umiejętność interpretacji wyników tych badań w kontekście rodowodowo-klinicznym;
- 7) umiejętność ustalenia wskazań do przeprowadzenia badań i konsultacji z zakresu innych specjalności lekarskich, umiejętność zastosowania pozyskanych tą drogą danych do rozpoznawania, prognozowania i oceny ryzyka chorób genetycznych;
- 8) umiejętność uczestniczenia w konsyliach lekarskich dotyczących pacjentów z chorobami genetycznymi i przedstawiania opinii (dot. diagnostyki, opieki medycznej i terapii chorób genetycznych);
- 9) umiejętność prowadzenia rozmowy z pacjentem i rodziną z uwzględnieniem barier kulturowych, psychologicznych i społecznych oraz zasad niedyrektywnego poradnictwa genetycznego;
- 10) umiejętność rozpoznawania częstych chorób i zespołów zaburzeń o podłożu genetycznym oraz różnicowania najczęstszych przyczyn innych zaburzeń izolowanych i układowych (w tym wrodzonych wad rozwojowych) o podłożu wieloczynnikowym;
- 11) znajomość zasad rozpoznawania chorób rzadkich i ultraradkich o podłożu genetycznym;
- 12) umiejętność określenia i interpretacji ryzyka genetycznego w kontekście ustalonego rozpoznania oraz wyników analizy rodowodu;
- 13) umiejętność posługiwania się bazami danych genetycznych/genomowych oraz programami wspierającymi proces diagnostyki genetycznej oraz służącymi do oceny wielkości ryzyka genetycznego;

- 14) umiejętność nadawania kodów (ICD-11, ORPHA) i zgłaszania do rejestrów;
- 15) umiejętność sformułowania i przekazania w sposób zrozumiały (ustny i pisemny) porady genetycznej opartej o rozpoznanie i ocenę ryzyka, znajomość medycznych i niemedycznych aspektów choroby, wynikających z nich możliwości i ograniczeń leczenia i rehabilitacji, opcji prokreacyjnych i życiowych oraz postępowania profilaktyczno-diagnostycznego u potencjalnie zagrożonych członków rodziny;
- 16) umiejętność wdrożenia i nadzoru dla dalszej opieki nad obciążoną rodziną w zakresie wynikającym z genetycznego charakteru choroby;
- 17) umiejętność prowadzenia dokumentacji medycznej pacjenta zgodnie z zasadami sztuki i obowiązującym prawem oraz specyfiką genetyki klinicznej;
- 18) umiejętność interpretacji wyników badań przesiewowych dla potrzeb: poradnictwa genetycznego, identyfikacji nosicielstwa określonych mutacji genowych, oceny predyspozycji genetycznych w kontekście poradnictwa, profilaktyki, polityki zdrowotnej oraz ubezpieczeń;
- 19) umiejętność interpretacji zapisów prawa dotyczących diagnostyki chorób genetycznych i poradnictwa genetycznego; znajomość przepisów prawa i rozwiązań społecznych wpływających na jakość życia chorych obciążonych chorobami genetycznymi i ich rodzin;
- 20) umiejętność współpracy z organizacjami pacjentów i ich rodzin.

## **VI. FORMY I METODY KSZTAŁCENIA**

### **A – Kursy specjalizacyjne**

**Uwaga:** Lekarz uzyska zaliczenie tylko tych kursów, które zostały wpisane na prowadzoną przez CMKP listę kursów specjalizacyjnych, publikowaną corocznie na stronie internetowej CMKP: [www.cmkp.edu.pl](http://www.cmkp.edu.pl).

Czas trwania kursów jest określony w dniach i godzinach dydaktycznych, przy czym jedna godzina dydaktyczna trwa 45 minut. Łączny czas trwania poszczególnych zajęć dydaktycznych w trakcie jednego dnia kursu nie może przekraczać 8 godzin dydaktycznych.

Wybrane kursy specjalizacyjne mogą być realizowane w formie e-learningu.

Kursy specjalizacyjne objęte programem specjalizacji są realizowane w dni robocze.

## **1. Kurs wprowadzający: „Wprowadzenie do genetyki klinicznej”**

### **Cel kursu:**

nabycie podstawowej wiedzy teoretycznej w zakresie genetyki klinicznej, umożliwiającej w pełni wartościową realizację pozostałych części stażu specjalizacyjnego.

### **Zakres wiedzy:**

- 1) charakterystyka genetyki klinicznej jako odrębnej specjalizacji lekarskiej (definicja, historia, zakres zainteresowań, miejsce w medycynie, znaczenie społeczne);
- 2) zadania, kompetencje i oczekiwane wyniki kształcenia specjalisty w dziedzinie genetyki klinicznej oraz podstawy dobrej praktyki klinicznej w tej dziedzinie;
- 3) formalnoprawne podstawy doskonalenia zawodowego lekarzy oraz zagadnienia bezpieczeństwa pacjentów i lekarzy w opiece zdrowotnej oraz podstawy farmakoekonomiki;
- 4) podstawy onkologii;
- 5) podstawowa terminologia genetyczna (genetyka, genomika, genotyp, fenotyp, genokopia, fenokopia, kariogram, kariotyp itp.);
- 6) polskie i europejskie przepisy prawa obowiązujące genetyka klinicznego w działalności klinicznej i naukowej;
- 7) polskie i europejskie normy etyczne obowiązujące genetyka klinicznego w działalności klinicznej i naukowej;
- 8) epidemiologia i znaczenie chorób uwarunkowanych genetycznie i wad wrodzonych (choroby rzadkie i ultrarządki, rejestry, częstość występowania, znaczenie społeczne);
- 9) profilaktyka pierwotna i wtórna chorób uwarunkowanych genetycznie;
- 10) podstawy genetyki populacyjnej;
- 11) budowa i funkcja DNA i RNA (replikacja, transkrypcja, translacja);
- 12) budowa i funkcja chromosomów i chromatyny. Cykl i podziały komórkowe;
- 13) struktura i organizacja ludzkiego genomu jądrowego i mitochondrialnego;
- 14) budowa i funkcja genów (eksony, introny, sekwencje regulatorowe, allele);
- 15) mutacje i polimorfizmy (typy, mechanizmy powstawania, skutki, znaczenie kliniczne);
- 16) epigenetyczne mechanizmy regulacji funkcji genów;

- 17) aberracje chromosomowe i rearanżacje genomowe (mechanizmy powstawania i znaczenie kliniczne). Jednorodzielska disomia;
- 18) jednogenowe uwarunkowania chorób (dominacja i recesywność, homozygotyczność, heterozygotyczność, hemizygotyczność, typy dziedziczenia, zjawiska wyjątkowe);
- 19) wieloczynnikowe, wielogenowe i oligogenowe uwarunkowania chorób;
- 20) zasady konstruowania i analizy rodowodów;
- 21) zasady obliczania ryzyka genetycznego w różnych sytuacjach rodowodowo-klinicznych;
- 22) poradnictwo genetyczne:
  - a) zasady obowiązujące w poradnictwie genetycznym,
  - b) modele poradnictwa genetycznego w Polsce, innych krajach UE, innych krajach na świecie,
  - c) komunikacja z pacjentem poradni genetycznej, budowanie relacji i atmosfery zaufania; wywiad chorobowy i rodzinny; przekazywanie informacji o badaniach genetycznych, ich wynikach i podłożu genetycznym choroby; sposób przekazywania informacji o wysokości ryzyka genetycznego; sposób przekazywania informacji niepomyślnych; udzielanie wsparcia pacjentowi i jego rodzinie; stowarzyszenia pacjentów,
  - d) trudne psychologicznie sytuacje w poradnictwie genetycznym i sposoby postępowania.

**Czas trwania kursu:** 5 dni (40 godzin dydaktycznych) w pierwszym roku odbywania szkolenia specjalizacyjnego.

**Forma realizacji kursu:** z wykorzystaniem metod i technik kształcenia na odległość lub stacjonarnie.

**Forma zaliczenia kursu:** potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu.

## **2. Kurs „Metody laboratoryjnej diagnostyki genetycznej”**

### **Cel kursu:**

nabycie wiedzy i umiejętności z zakresu metod laboratoryjnej diagnostyki genetycznej - wskazań klinicznych, możliwości i ograniczeń.

**Zakres wiedzy:**

- 1) metody cytogenetyczne:
  - a) submikroskopowa struktura chromosomów,
  - b) rodzaje i mechanizmy powstawania aberracji chromosomowych. Aberracje liczbowe i strukturalne. Typy segregacji chromosomów. Mikroaberracje, zespoły genów przyległych,
  - c) źródła materiału biologicznego do badań cytogenetycznych,
  - d) techniki i metody cytogenetyki klasycznej i molekularnej,
  - e) diagnostyka pre - i postnatalna konstytucyjnych aberracji chromosomowych. Diagnostyka somatycznych aberracji chromosomowych. Wskazania do badań, dobór metod, algorytmy postępowania diagnostycznego w cytogenetyce,
  - f) hodowle komórkowe do celów badań cytogenetycznych. Specjalne wymagania dotyczące hodowli na potrzeby badań prenatalnych. Hodowle komórek nowotworowych,
  - g) obowiązujące standardy oceny kariotypu,
  - h) międzynarodowa nomenklatura i zapis aberracji chromosomowych oraz zmian liczby kopii w genomie (ISCN). Zapis wyniku badania kariotypu konstytucyjnego i kariotypu komórek nowotworowych,
  - i) bazy danych korelacji genotypowo-fenotypowych w przypadkach aberracji chromosomowych i zmian liczby kopii w genomie,
  - j) standardy i kontrola jakości badań cytogenetycznych, interpretacja wyników badań cytogenetycznych;
- 2) metodyka i znaczenie kliniczne badań molekularnych:
  - a) izolacja kwasów nukleinowych; standardy oraz ocena ilościowa i jakościowa próbek,
  - b) techniki badań kwasów nukleinowych,
  - c) PCR – przełom historyczny; podstawy teoretyczne; zasadnicze odmiany metodyczne,
  - d) diagnostyka nieznanymi i znanymi mutacjami/wariantami genowymi; przesiewowe metody wykrywania mutacji i polimorfizmów w DNA/RNA - sekwencjonowanie; genotypowanie, RFLP, ASP-PCR, metody wykrywania delecji/insercji,

- e) sekwencjonowanie następnej generacji (NGS): podstawy teoretyczne; platformy; ocena bioinformatyczna,
  - f) zmiany liczby kopii (CNV); metody diagnostyczne; ich zalety i ograniczenia w diagnostyce prenatalnej i postnatalnej; CGH, macierze CGH (aCGH); inne rodzaje macierzy,
  - g) inne metody diagnostyczne oparte o analizę liczby kopii w genomie; MLPA; QF-PCR; podstawy teoretyczne; projektowanie modeli,
  - h) *Genome-wide association study* (GWAS); znaczenie SNP; analiza sprzężeń,
  - i) ocena ekspresji genów w komórkach lub tkankach; profile ekspresyjne;
- 3) elementy genomiki klinicznej:
- a) wybór testu genetycznego lub genomowego; wartość badania WES/WGS,
  - b) etapy analizy genomowej; kryteria oceny wariantów genetycznych,
  - c) powiązanie wariant-choroba genetyczna - użyteczność kliniczna i analityczna testu,
  - d) raportowanie i interpretacja wyniku badania genomowego, zasady tworzenia raportu genetycznego.

**Czas trwania kursu:** 3 dni (24 godziny dydaktyczne) zalecany w pierwszym roku szkolenia specjalizacyjnego.

**Forma realizacji kursu:** z wykorzystaniem metod i technik kształcenia na odległość lub stacjonarnie.

**Forma zaliczenia kursu:** potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu.

### **3. Kurs: „Wrodzone wady rozwojowe oraz dysmorfologia”**

**Cel kursu:**

zdobycie wiedzy i umiejętności pozwalających na właściwy dobór metod diagnostycznych, interpretację wyników testów genetycznych, poradnictwo genetyczne i opiekę medyczną nad pacjentami z genetycznie uwarunkowanymi wadami rozwojowymi i zespołami dysmorficznymi.

**Zakres wiedzy:**

- 1) zasadnicze elementy embriogenezy i zaburzenia tego procesu;

- 2) przyczyny wrodzonych wad rozwojowych: genetyczne, wieloczynnikowe, egzogenne i endogenne;
- 3) mechanizmy powstania wad wrodzonych;
- 4) podstawowe pojęcia z zakresu mechanizmów i rodzajów zaburzeń rozwojowych: deformacja, przerwanie, dysplazja, dysgeneza, ageneza, aplazja, hipoplazja, hiperplazja, hemi-/hipotrofia, hemi-/hipertrofia, malformacja, heterotopia, ektopia, dysrafie, odpryskowiaki, hamartomata, inwolucja, sekwencja, asocjacja, zespół, kompleks, defekty politopowe;
- 5) klasyfikacja wrodzonych wad rozwojowych:
  - a) wady rozwojowe twarzoczaszki (kraniosynostozy, rozszczepy, dyzostozy),
  - b) wady rozwojowe układu oddechowego,
  - c) wrodzone wady serca i układu naczyniowego,
  - d) wady rozwojowe przewodu pokarmowego (przełyku, żołądka, dwunastnicy, wątroby i pęcherzyka żółciowego, trzustki, śledziony, jelita grubego, odbytu),
  - e) wady układu mięśniowo-szkieletowego: przepony; kręgow, żeber, kl. piersiowej, kończyn,
  - f) wady rozwojowe nerek i układu moczowego,
  - g) wady rozwojowe układu nerwowego i narządów zmysłów,
  - h) wady rozwojowe układu płciowego męskiego i żeńskiego,
  - i) wady powłok brzusznych; wytrzewienie/omphalocele, przepukliny,
  - j) wady ektodermalne: wady wrodzone skóry, włosów, paznokci, zębów, brodawek sutkowych;
- 6) dysmorfologia: definicje, podstawowe pojęcia i objawy, elementy i zasady badania dysmorfologicznego, specyfika diagnostyki dysmorfologicznej u noworodków, starszych dzieci oraz u dorosłych, cecha, fenotyp, objaw, zespół chorobowy, bazy danych, fenotyp dysmorficzny w diagnostyce chorób genetycznych wieku dziecięcego, dysmorfologia 2D i 3D, definicja odwrotnej dysmorfologii;
- 7) diagnostyka genetyczna wad wrodzonych i zespołów dysmorficznych (dobór metod, kolejność, interpretacja wyników);
- 8) pozostałe metody diagnostyki wad wrodzonych: badania obrazowe, antropometryczne, biochemiczne;

- 9) postępowanie w przypadku porodu płodu martwego bez lub z widocznymi wadami rozwojowymi oraz w przypadkach dzieci zmarłych z powodu wad rozwojowych (zabezpieczenie dokumentacji i materiału biologicznego do badań genetycznych);
- 10) profilaktyka pierwotna i wtórna wad rozwojowych;
- 11) organizacja systemu rejestracji wad rozwojowych: Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych, EUROCAT.

**Czas trwania kursu:** 5 dni (40 godzin dydaktycznych).

**Forma realizacji kursu:** z wykorzystaniem metod i technik kształcenia na odległość lub stacjonarnie.

**Forma zaliczenia kursu:** potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu.

#### **4. Kurs: „Genetyka kliniczna w położnictwie, ginekologii i andrologii”**

**Cel kursu:**

zdobycie wiedzy i umiejętności pozwalających na właściwy dobór metod diagnostycznych, interpretację wyników testów genetycznych, poradnictwo genetyczne i opiekę medyczną nad pacjentami z genetycznie uwarunkowanymi chorobami i zaburzeniami w zakresie położnictwa, ginekologii i andrologii.

**Zakres wiedzy:**

- 1) zaburzenia determinacji płci:
  - a) klasyfikacja DSD (Disorders of Sex Development); nieprawidłowa determinacja płci,
  - b) zaburzenia steroidogenezy,
  - c) geny odwrócenia płci;
- 2) ginekologia wieku dziecięcego i dziewczęcego; ocena rozwoju płciowego:
  - a) zaburzenia okresu pokwitania,
  - b) wady rozwojowe żeńskich narządów płciowych;
- 3) wybrane zespoły zaburzeń rozwoju i funkcji układu rozrodczego u kobiet:
  - a) zespół niewrażliwości na androgeny,
  - b) całkowita i częściowa dysgeneza gonad; mieszana dysgeneza gonad,
  - c) hipogonadyzm u kobiet,
  - d) zaburzenia steroidogenezy; inne zespoły odwrócenia płci,



- e) przedwczesne wygasanie czynności jajników;
- 4) nieprawidłowości rozwoju i funkcji układu płciowego u mężczyzn:
  - a) wady rozwojowe narządów płciowych u mężczyzn, morfologia nasienia,
  - b) genetyczne przyczyny zaburzenia spermatogenezy,
  - c) hipogonadyzm u mężczyzn,
  - d) defekty receptorowe; częściowa niewrażliwość na androgeny; inne zespoły odwrócenia płci,
  - e) diagnostyka genetyczna;
- 5) wybrane przyczyny niepowodzeń położniczych:
  - a) epidemiologia niepowodzeń położniczych,
  - b) genetyczne przyczyny poronień samoistnych,
  - c) aberracje liczbowe i strukturalne chromosomów u zarodka i płodu; ocena dysmorfologiczna płodu,
  - d) nosicielstwo zrównoważonych aberracji chromosomowych przez rodziców,
  - e) mozaikowość ograniczona do łożyska,
  - f) choroby matki, leki, używki, urazy; wady rozwojowe dróg rodnych; mięśniakowość macicy i inne genetycznie uwarunkowane choroby matki,
  - g) zagadnienia immunologiczne związane z niepowodzeniami położniczymi; trombofilie wrodzone; testy prekonceptyjne,
  - h) diagnostyka genetyczna niepowodzeń położniczych;
- 6) techniki wspomaganego rozrodu:
  - a) algorytmy postępowania klinicznego i diagnostycznego,
  - b) diagnostyka przedkonceptyjna (gamet); diagnostyka preimplantacyjna,
  - c) dane epidemiologiczne dotyczące wad i zaburzeń rozwojowych u dzieci urodzonych dzięki technikom wspomaganego rozrodu,
  - d) dawstwo gamet; matka zastępcza; problemy etyczne, psychologiczne i formalno-prawne,
  - e) bankowanie własnych gamet ze względu na zagrożenia zdrowotne;
- 7) diagnostyka prenatalna płodu:
  - a) cele diagnostyki prenatalnej płodu; Program Badań Prenatalnych w Polsce,
  - b) nieinwazyjne testy przesiewowe, zasady obliczania ryzyka,
  - c) znaczenie technik obrazowych w rozpoznawaniu wad rozwojowych oraz chorób o podłożu genetycznym u płodu; dysmorfologia płodowa,

- d) kwalifikacja do inwazyjnej diagnostyki genetycznej płodu; poradnictwo genetyczne,
- e) wybór odpowiedniego testu diagnostycznego, opracowanie indywidualnego algorytmu postępowania diagnostycznego,
- f) inwazyjne procedury uzyskiwania materiału pochodzenia płodowego do badań genetycznych,
- g) zasady prowadzenia hodowli komórkowych; kontaminacja materiałem matczynym,
- h) trudności interpretacyjne w badaniach cytogenetycznych i molekularnych płodu,
- i) diagnostyka prenatalna w ciążyach mnogich,
- j) diagnostyka prenatalna po wykonanej diagnostyce preimplantacyjnej,
- k) terminacja ciąży - uwarunkowania formalno-prawne; zagadnienia psychologiczne, problemy etyczne; profilaktyka wtórna, klauzula sumienia,
- l) terapia wewnątrzmaciczna, wskazania, rodzaje zabiegów, kwalifikacja, efekty odległe.

**Czas trwania kursu:** 5 dni (40 godzin dydaktycznych).

**Forma realizacji kursu:** z wykorzystaniem metod i technik kształcenia na odległość lub stacjonarnie.

**Forma zaliczenia kursu:** potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu.

## 5. Kurs: „Wrodzone wady metabolizmu”

### **Cel kursu:**

zdobycie wiedzy i umiejętności praktycznych, pozwalających na właściwy dobór metod diagnostycznych, interpretację wyników testów genetycznych, poradnictwo genetyczne i opiekę medyczną nad pacjentami z wrodzonymi wadami metabolizmu.

### **Zakres wiedzy:**

- 1) wrodzone wady metabolizmu (WWM): definicja, klasyfikacja.  
Symptomatologia (objawy kliniczne i biochemiczne, w tym hiperamonemia, hipoglikemia, kwasica, hipermlęczanemia, drgawki, miopatia, kardiomiopatia, hepatopatia, bezdech, obrzęk uogólniony płodu);
- 2) dysmorfia w WWM;

- 3) przesiew noworodkowy;
- 4) zespół intoksykacji – noworodek i dziecko starsze;
- 5) podstawowa i rozszerzona diagnostyka biochemiczna WWM;
- 6) diagnostyka genetyczna WWM;
- 7) leczenie WWM. Programy lekowe we WWM. Rola diety;
- 8) zaburzenia przemian aminokwasów (w tym kwasice organiczne, hiperfenyloalaninemia i fenylketonuria, zaburzenie cyklu mocznikowego, inne zaburzenia aminokwasów: tyrozynemia, homocystynuria, alkaptonuria, hyperglycynemia nieketotyczna);
- 9) zaburzenia metabolizmu węglowodanów (zaburzenia glikolizy, metabolizmu glikogenu i glukoneogenezy, galaktozemia, fruktozemia);
- 10) zaburzenia przemian tłuszczów (zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych i ketogenezy, zaburzenia przemiany cholesterolu w tym zespół Smitha, Lemliego i Opitza, hypercholesterolemie rodzinne);
- 11) zaburzenia mitochondrialne (zaburzenia enzymów cyklu Krebsa i zaburzenia metabolizmu pirogroniamu, zaburzenia enzymów cyklu oddechowego);
- 12) zaburzenia złożonych kompleksów metabolicznych (choroby lizosomalne i peroksysomalne, choroba Gauchera, choroba Niemann Picka, choroba Pompego, choroba Fabry'ego, mukopolisacharydozy, leukodystrofii metachromatyczna);
- 13) wrodzone zaburzenia glikozylacji;
- 14) zaburzenia metabolizmu witamin (deficyt biotynidazy, zaburzenia transportu i metabolizmu kobalaminy i kwasu foliowego);
- 15) zaburzenia neurotransmiterów.

**Czas trwania kursu:** 3 dni (24 godziny dydaktyczne).

**Forma realizacji kursu:** z wykorzystaniem metod i technik kształcenia na odległość lub stacjonarnie.

**Forma zaliczenia kursu:** potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu.

## **6. Kurs: „Neurogenetyka i genetycznie uwarunkowane choroby narządów zmysłów”**

### ***Cel kursu:***

zdobycie wiedzy i umiejętności praktycznych, pozwalających na właściwy dobór metod diagnostycznych, interpretację wyników testów genetycznych, poradnictwo genetyczne i opiekę medyczną nad pacjentem z genetycznie uwarunkowaną chorobą układu nerwowego. Zdobycie wiedzy i umiejętności praktycznych pozwalających na współpracę genetyka klinicznego z lekarzami neurologami w zakresie diagnostyki genetycznej i opieki nad pacjentem z genetycznie uwarunkowaną chorobą układu nerwowego. Uzyskanie kompetencji do zadań orzeczniczych w zakresie neurogenetyki.

### ***Zakres wiedzy:***

- 1) neurogenetyka:
  - a) wady rozwojowe OUN,
  - b) niepełnosprawność intelektualna,
  - c) zaburzenia ze spektrum autyzmu,
  - d) padaczki,
  - e) genetycznie uwarunkowane choroby nerwowo-mięśniowe,
  - f) leukodystrofie,
  - g) dystonie dziedziczne, dyskinezy napadowe,
  - h) ataksje dziedziczne,
  - i) choroby neurodegeneracyjne: choroba Huntingtona, stwardnienie zanikowe boczne, zespoły otępienne, dziedziczne paraplegie spastyczne, choroba Parkinsona,
  - j) genetycznie uwarunkowane choroby prionowe,
  - k) wrodzone zaburzenia i wady rozwojowe naczyń mózgu; podłoże genetyczne udaru niedokrwiennego i krwotocznego mózgu;
- 2) oftalmogenetyka:
  - a) wady wrodzone oczu i drogi wzrokowej,
  - b) choroby dystroficzne rogówki,
  - c) choroby dystroficzne siatkówki i naczyńówki,
  - d) zespoły hipopigmentacji,
  - e) dziedziczne neuropatie nerwów wzrokowych;

- 3) niedosłuch uwarunkowany genetycznie:
  - a) zespoły wad z wadami wrodzonymi ucha i niedosłuchem,
  - b) niedosłuch monogenowy,
  - c) niedosłuch uwarunkowany wieloczynnikowo;
- 4) diagnostyka genetyczna w neurogenetyce i genetycznych chorobach narządów zmysłów.

**Czas trwania kursu:** 5 dni (40 godzin dydaktycznych).

**Forma realizacji kursu:** z wykorzystaniem metod i technik kształcenia na odległość lub stacjonarnie.

**Forma zaliczenia kursu:** potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu.

## **7. Kurs: „Genetycznie uwarunkowane choroby wewnętrzne wieku rozwojowego i dorosłego. Immunogenetyka i farmakogenetyka”**

### **Cel kursu:**

zdobycie wiedzy i umiejętności praktycznych, pozwalających na właściwy dobór metod diagnostycznych, interpretację wyników testów genetycznych, poradnictwo genetyczne i opiekę medyczną nad pacjentem z genetycznie uwarunkowaną chorobą internistyczną. Zdobycie wiedzy z zakresu immunogenetyki i farmakogenetyki.

### **Zakres wiedzy:**

- 1) znaczenie aplikacyjne diagnostyki genetycznej w chorobach wewnętrznych:
  - a) zaburzenia czynności narządów wewnętrznych w chorobach metabolicznych,
  - b) zasady poradnictwa genetycznego w chorobach cywilizacyjnych (ryzyko empiryczne; indeksy wielogenowe),
  - c) zasady poradnictwa genetycznego w kontekście rodzinnego dawstwa organów;
- 2) genetycznie uwarunkowane choroby wewnętrzne wieku rozwojowego i dorosłego - przyczyny, objawy, diagnostyka genetyczna, postępowanie terapeutyczne w najczęstszych dziedzicznych:

- a) wadach serca, kardiomiopatiach, zaburzeniach rytmu serca, nadciśnieniu tętniczym, chorobach tkanki łącznej z manifestacją naczyniową, miażdżycą naczyń tętniczych, niewydolnością serca,
  - b) wadach układu moczowego; przewlekłym białkomoczem i/lub krwinkomoczem, (wielu)torbielowatościami, tubulopatiach, przewlekłej niewydolności nerek,
  - c) mukowiscydozie, niedoborze alfa1-antytrypsyny, chorobie śródmiąższowej płuc,
  - d) przewlekłej hiperbilirubinemii, amyloidozie, hemochromatozie,
  - e) zaburzeniach czynności i/lub struktury rzęsek (ciliopatiach; pierwotnych dyskinezach rzęsek),
  - f) niedokrwistościach, skazach krwotocznych, trombofiliach,
  - g) wrodzonych niedoborach odporności,
  - h) zaburzeniach wzrastania, chorobach podwzgórza i przysadki, tarczycy, przytarczyc, kory i rdzenia nadnerczy, cukrzycy, otyłości;
- 3) elementy farmakogenetyki i farmokogenomiki:
- a) podłoże genetyczne zróżnicowanej odpowiedzi organizmu na czynniki pochodzenia zewnętrznego w tym indywidualny metabolizm leków; polimorfizm genetyczny enzymów metabolizujących leki, białek-transporterów leków oraz enzymów i białek biorących udział w mechanizmie działania leków,
  - b) podstawy terapii celowanej molekularnie (medycyna spersonalizowana),
  - c) choroby monogenowe ze zmienioną odpowiedzią na lek: porfirie, fawizm, hipertermia złośliwa, sferocytoza;
- 4) diagnostyka genetyczna w internie ze szczególnym uwzględnieniem NGS (panele celowane i WES).

**Czas trwania kursu:** 5 dni (40 godzin dydaktycznych).

**Forma realizacji kursu:** z wykorzystaniem metod i technik kształcenia na odległość lub stacjonarnie.

**Forma zaliczenia kursu:** potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu.

## **8. Kurs: „Genetycznie uwarunkowane choroby tkanki łącznej, skóry, układu kostnego, zębów”**

### ***Cel kursu:***

zdobycie wiedzy i umiejętności, pozwalających na właściwy dobór metod diagnostycznych, interpretację wyników testów genetycznych, poradnictwo genetyczne i opiekę medyczną nad pacjentami z genetycznie uwarunkowanymi chorobami tkanki łącznej, skóry, układu kostnego i zębów.

### ***Zakres wiedzy:***

- 1) genetycznie uwarunkowane choroby tkanki łącznej:
  - a) Zespół Marfana i podobne zespoły (z. Bealsa, z. Loeysa-Dietza, z. Shprintzena-Goldberga),
  - b) Zespół Ehlersa-Danlosa,
  - c) genetycznie uwarunkowane tętniaki aorty,
  - d) diagnostyka genetyczna chorób tkanki łącznej o podłożu genetycznym;
- 2) skóra i jej przydatki:
  - a) zasady diagnostyki różnicowej chorób skóry,
  - b) zaburzenia przydatków skóry,
  - c) genodermatozy pęcherzowe i genodermatozy z kruchością skóry,
  - d) zaburzenia rogowacenia izolowane i zespołowe,
  - e) zaburzenia barwy skóry,
  - f) genodermatozy pochodzenia ektodermalnego,
  - g) genodermatozy związane z tkanką łączną,
  - h) objawy skórne w przebiegu chorób z zaburzeniami naprawy DNA, rodzinnych zespołów nowotworowych, nabłonkowej dysplazji brodawkowej, chorób metabolicznych, pierwotnych niedoborów odporności, chorób układu nerwowego, chorób z zaburzeniami naczyniowymi i limfatycznymi,
  - i) genodermatozy o dziedziczeniu wieloczynnikowym,
  - j) diagnostyka genetyczna w genodermatozach;
- 3) układ kostno-stawowy:
  - a) dysplazje kostne – heterogenność kliniczna i molekularna; diagnostyka i poradnictwo genetyczne w najczęstszych dysplazjach kostnych (achondroplazja, dysplazja tanatoforyczna typu 1 i 2, hipochondroplazja),

- b) wrodzona łamliwość kości oraz choroby genetyczne ze zmniejszeniem gęstości kości,
  - c) osteopetroza i jej odmiany,
  - d) przykłady wad kończyn uwarunkowanych czynnikami niegenetycznymi (sekwencja pasm owodniowych, jednostronne ubytkowe wady kończyn, sekwencja Polanda),
  - e) najczęstsze genetycznie uwarunkowane izolowane wrodzone wady kończyn – przykłady (syndaktylie, polidaktylie, brachydaktylie, oligodaktylie, rozszczepy rąk i/lub stóp - SHFM); diagnostyka i poradnictwo genetyczne,
  - f) najczęstsze zespoły z wrodzonymi wadami kończyn (z. Greiga, z. Holt-Orama, z. TAR, z. EEC, z. Townesa-Brocksa, z. oczno-zębowo-palcowy, z. łokciowo-sutkowy, dyzostoza FFU, z. Adamsa-Olivera, anemia Fanconiego) – diagnostyka i poradnictwo genetyczne,
  - g) kraniosynostozy - izolowane i zespołowe – diagnostyka i poradnictwo genetyczne (z. Aperta, z. Crouzona, z. Pfeiffera, z. Muenkego, z. Saethrego-Chotzena i inne),
  - h) dysplazja czaszkowo-czołowo-nosowa, dysplazje czołowo-nosowe, dyzostozy żuchwowo-twarzowe i kończynowo-twarzowe – diagnostyka i poradnictwo genetyczne (z. Treachera Collinsa, z. Nagera, z. Millera, z. Guion-Almeidy);
- 4) Zęby:
- a) genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości zębów (adontia, hipodontia, mikrodontia, makrodontia, taurodontyzm, zęby nadliczbowe) – izolowane i w zespołach genetycznych; amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta; zespoły ze stłoczeniem zębów; diagnostyka genetyczna i poradnictwo genetyczne.

**Czas trwania kursu:** 3 dni (24 godziny dydaktyczne).

**Forma realizacji kursu:** z wykorzystaniem metod i technik kształcenia na odległość lub stacjonarnie.

**Forma zaliczenia kursu:** potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu.



## 9. Kurs: „Onkogenetyka – nowotwory dziedziczne”

### **Cel kursu:**

zdobycie wiedzy i umiejętności, pozwalających na właściwy dobór metod diagnostycznych, interpretację wyników testów genetycznych, poradnictwo genetyczne i opiekę medyczną nad pacjentami z nowotworami dziedzicznymi i osobami ryzyka.

### **Zakres wiedzy:**

- 1) molekularna patogeneza nowotworów: grupy genów zaangażowanych w rozwój procesów nowotworowych i mechanizmy ich aktywacji i inaktywacji. Niestabilność chromosomowa, mikrosatelitarna i metylacyjna. Modyfikatory (genetyczne i pozagenetyczne) penetracji i ekspresji;
- 2) diagnostyka genetyczna nowotworów dziedzicznych. Badania DNA w diagnostyce dziedzicznych predyspozycji do nowotworów – geny *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2*, *TP53*, *NBN*; *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*; *APC*, *MuYTH*, *VHL*, *Rb-1* i inne;
- 3) Bazy danych. Narzędzia analizy bioinformatycznej. Klasyfikacja wariantów. Postępowanie z wariantami o niepewnym znaczeniu klinicznym (VUS);
- 4) Zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika – podłoże genetyczne i zasady opieki nad rodzinami;
- 5) Zespół Lyncha/ HNPCC oraz CMMRDS;
- 6) rodzinna polipowatość gruczołakowata i inne zespoły polipowatości;
- 7) nadzór endoskopowy i możliwości leczenia endoskopowego pacjentów z dziedziczną predyspozycją do nowotworów;
- 8) prewencja chirurgiczna nowotworów – zabiegi chirurgiczne redukujące ryzyko raka;
- 9) Zespół Li i Fraumeniego;
- 10) dziedziczny rak prostaty;
- 11) dziedziczne predyspozycje do raka żołądka, trzustki, czerniaka złośliwego;
- 12) dziedziczne predyspozycje do raka nerki i dróg moczowych;
- 13) predyspozycje do nowotworów układu wydalania wewnętrznego;
- 14) nerwiakowłóknikowatość oraz inne zespoły nerwowo-skinne (fakomatozy) z predyspozycją do nowotworów;

- 15) zespoły mikroaberracji z predyspozycją do nowotworów - na przykładzie zespołów Beckwitha-Wiedemanna (BWS), WAGR, i innych;
- 16) nowotwory wieku dziecięcego uwarunkowane autosomalnie dominująco;
- 17) nowotwory wieku dziecięcego – zespoły recesywne;
- 18) diagnostyka obrazowa w nadzorze onkologicznym;
- 19) poradnictwo genetyczne – dzieci i dorośli. Interpretacja danych rodowodowych;
- 20) wsparcie psychologiczne w onkogenetyce. Komunikacja z pacjentem z dziedziczną predyspozycją do nowotworów;
- 21) podstawy postępowania personalizowanego opartego na wynikach badań somatycznych w onkologii na przykładach pacjentów z rakiem piersi, jajnika, prostaty, nerki, płuc, jelita grubego, mózgu, czerniaka i innych;
- 22) onkogenetyka przez przypadki – warsztaty.

**Czas trwania kursu:** 5 dni (40 godzin dydaktycznych).

**Forma realizacji kursu:** z wykorzystaniem metod i technik kształcenia na odległość lub stacjonarnie.

**Forma zaliczenia kursu:** potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu.

## **10. Kurs: „Onkogenetyka – białaczki i guzy lite”**

### **Cel kursu:**

zdobycie wiedzy i umiejętności, pozwalających na właściwy dobór metod diagnostycznych i interpretację wyników testów genetycznych w hematoonkologii i onkologii.

### **Zakres wiedzy:**

- 1) podłoże genetyczne chorób nowotworowych w hematologii (hematoonkogenetyka):
  - a) hematopoeza, leukemogeneza, wrodzone zaburzenia oraz czynniki środowiskowe prowadzące do nowotworów układu krwiotwórczego. Hematoonkologia: podstawy wiedzy o chłoniakach i białaczkach, klasyfikacja WHO,
  - b) rola badań genetycznych w hematoonkologii – ustalenie rozpoznania, rokowania, wybór metody leczenia, monitorowanie odpowiedzi na

- leczenie, w tym monitorowanie choroby resztkowej, monitorowanie chimeryzmu poprzesczepowego,
- c) zasady i metody badań genetycznych w hematologii. Dobór odpowiednich narzędzi diagnostycznych i materiału do badań:
- cytogenetyka klasyczna: hodowle komórkowe, barwienie prążkowe, cytogenetyka molekularna: FISH, aCGH, genetyka molekularna: PCR, RT-PCR, RQ-PCR, sekwencjonowanie,
  - zasady formułowania skierowań i wyników badań genetycznych w hematologii. Formularz świadomej zgody,
  - interpretacja biologiczna i kliniczna wyników badań genetycznych.,
- d) podstawowe pojęcia związane z diagnostyką genetyczną w hematologii: aberracje pierwotne i wtórne, klonalne i nieklonalne, kariotyp prosty i złożony, mutacje wiodące (driver mutations) i towarzyszące, geny fuzyjne, rearanżacje genowe,
- e) nowotwory linii mieloidalnej: przewlekła białaczka szpikowa, ostre białaczki szpikowe, zespoły mielodysplastyczne, nowotwory mieloproliferacyjne Ph-ujemne i inne - genetyczne markery diagnostyczne, rokownicze, predykcyjne, monitorowanie leczenia,
- f) nowotwory linii limfoidalnej: przewlekła białaczka limfocytowa, ostre białaczki limfoblastyczne, chłoniaki nieziarnicze, szpiczak plazmocytowy i inne - genetyczne markery diagnostyczne, rokownicze, predykcyjne, monitorowanie leczenia,
- g) Zespół Downa a białaczka; przemijająca nieprawidłowa mielopoeza (TAM), zwiększona predyspozycja do zachorowania na białaczki, zwiększona wrażliwość na cytostatyki,
- h) zespoły niestabilności chromosomów: anemia Fanconiego (test z mitomycyną, test z DEB); zespół Nijmegen; mutacja 657del5 w genie *NBN*; ataksja-teleangiektazja i inne. Ryzyko rozwoju nowotworów, heterogenność fenotypowa. Diagnostyka molekularna;
- 2) somatyczne zmiany genetyczne w guzach litych:
- a) znaczenie badań cytogenetycznych i molekularnych w diagnostyce nowotworów litych (raki, mięsaki i inne),

- b) rola badań genetycznych w onkologii – ustalenie rozpoznania, rokowania, wybór metody leczenia, monitorowanie odpowiedzi na leczenie,
- c) zasady i metody badań genetycznych w onkologii. Dobór odpowiednich narzędzi diagnostycznych i materiału do badań:
  - cytogenetyka klasyczna: hodowle komórkowe, barwienie prążkowe, cytogenetyka molekularna: FISH, aCGH, genetyka molekularna: PCR, RT-PCR, RQ-PCR, sekwencjonowanie,
  - zasady formułowania skierowań i wyników badań genetycznych w onkologii. Formularz świadomej zgody,
  - interpretacja biologiczna i kliniczna wyników badań genetycznych,
- d) podstawowe pojęcia związane z diagnostyką genetyczną w onkologii: aberracje pierwotne i wtórne, klonalne i nieklonalne, kariotyp prosty i złożony, mutacje wiodące (*driver mutations*) i towarzyszące, geny fuzyjne, rearanżacje genowe.

**Czas trwania kursu:** 4 dni (32 godziny dydaktyczne).

**Forma realizacji kursu:** z wykorzystaniem metod i technik kształcenia na odległość lub stacjonarnie.

**Forma zaliczenia kursu:** potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu.

## 11. Kurs: „Genomika kliniczna”

### **Cel kursu:**

nabycie wiedzy o podstawowych rodzajach testów genomowych, wskazaniach do badań genomowych oraz raportowania i interpretacji wyniku testu genomowego w kontekście rodowodowo-klinicznym. Poznanie znaczenia testów genomowych w diagnostyce molekularnej chorób rzadkich i w medycynie personalizowanej (precyzyjnej).

### **Zakres wiedzy:**

- 1) test genetyczny i test genomowy;
- 2) rodzaje badań genomowych:
  - a) powiązanie wariant-choroba genetyczna,
  - b) użyteczność kliniczna i analityczna testu,
  - c) badania panelowe NGS,

- d) badanie WES,
  - e) dodatkowa wartość kliniczna badania WGS,
  - f) etapy analizy genomowej,
  - g) raportowanie i interpretacja wyniku badania genomowego;
- 3) ocena wariantów w badaniu genomowym:
- a) kryteria oceny istotności klinicznej i molekularnej wariantów,
  - b) analiza bioinformatyczna,
  - c) analiza kosegregacji,
  - d) kryteria ACMG-AMP,
  - e) rodzaje wariantów: pojęcia “patogenne”, “prawdopodobnie patogenne” oraz “wariant o niepewnym/nieznany znaczeniu klinicznym”,
  - f) bazy wariantów genetycznych;
- 4) warsztaty kliniczne – analiza przypadków;
- 5) kierunki rozwoju i perspektywy genomiki klinicznej.

**Czas trwania kursu:** 3 dni (24 godziny dydaktyczne).

**Forma realizacji kursu:** z wykorzystaniem metod i technik kształcenia na odległość lub stacjonarnie.

**Forma zaliczenia kursu:** potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu.

## **12. Kurs: „Orzecznictwo lekarskie ”**

### **Cel kursu:**

nabycie przez lekarzy wiedzy teoretycznej i praktycznej na temat prawidłowego formułowania opinii bądź orzeczeń oceniających stan zdrowia pacjenta.

### **Zakres wiedzy:**

- 1) podstawowe zasady systemu ochrony zdrowia w Polsce, w tym regulacje dotyczące zawodów medycznych;
- 2) system zabezpieczenia społecznego w razie choroby i jej następstw realizowany w ramach: powszechnego ubezpieczenia społecznego pracowników, osób pracujących na własny rachunek i rolników, zaopatrzenia społecznego, pomocy społecznej oraz systemu wspierania osób niepełnosprawnych i pracodawców;

- 3) zasady orzecznictwa lekarskiego, zasady sporządzania orzeczeń, a także podstawowe zasady i cele badania stanu zdrowia dla celów orzeczniczych;
- 4) specyfika wzajemnej relacji między osobą badaną a lekarzem orzecznikiem;
- 5) zasady prawidłowego prowadzenia dokumentacji medycznej i odpowiedzialność za prowadzenie jej niezgodnie z prawem;
- 6) zasady odpowiedzialności prawnej lekarza (cywilnej, karnej i zawodowej), umiejętność porównania, rodzaje ubezpieczeń medycznych;
- 7) zakres odpowiedzialności lekarzy oraz podmiotów leczniczych. Podstawy prawa pracy;
- 8) pojęcie błędu medycznego, najczęstsze przyczyny błędów medycznych i zasady opiniowania w takich przypadkach;
- 9) istota, podział oraz zasady opiniowania sądowno-lekarskiego dotyczące: zdolności do udziału w czynnościach procesowych, uszczerbku na zdrowiu;
- 10) najważniejsze dziedziny, w których opiniowanie lekarskie jest konieczne i niezbędne. Odrębności opiniowania m.in. na potrzeby psychiatrii, prawa pracy, ubezpieczycieli komercyjnych;
- 11) znaczenie i zasady rehabilitacji leczniczej w ramach prewencji rentowej.

**Czas trwania kursu:** 3 dni (24 godziny dydaktyczne).

**Forma realizacji kursu:** z wykorzystaniem metod i technik kształcenia na odległość lub stacjonarnie.

**Forma zaliczenia kursu:** potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu.

### **13. Kurs: „Profilaktyka i promocja zdrowia”**

**Cel kursu:**

nabycie przez lekarzy wiedzy teoretycznej i praktycznej na temat aktualnych reguł prowadzenia profilaktyki chorób/problemów zdrowotnych oraz promocji zdrowia – zarówno w odniesieniu do jednostek (pacjentów) jak też społeczności, również zawodowej.

Założeniem kursu jest też kształtowanie kompetencji społecznych, w tym promowanie autorefleksji i krytycznego myślenia oraz rozwijania współpracy na rzecz zdrowia. Ponadto kurs dąży do kształtowania postaw etycznych, promowania „pro-profilaktycznej” kultury pracy w sektorze zdrowia, a także stałego

samokształcenia lekarzy w celu poszerzania oraz pogłębiania wiedzy i umiejętności związanych

z profilaktyką oraz promocją zdrowia.

**Zakres wiedzy:**

**Część I. Naukowe i etyczne podstawy profilaktyki oraz promocji zdrowia:**

- 1) modele zdrowia, determinanty zdrowia i ich nowoczesna kwantyfikacja, piramida wpływu na zdrowie (wg Freiden 2015);
- 2) gradient zdrowia w populacji, przyczyny i tzw. przyczyny przyczyn, w tym polityki publiczne, podejścia do przeciwdziałania nierównościom/ niesprawiedliwościom w zdrowiu, w tym tzw. *group-gap-gradient*, proporcjonalny uniwersalizm;
- 3) podstawowe definicje i cele profilaktyki chorób oraz promocji zdrowia, w tym promocji zdrowia wg Karty Ottawskiej (WHO 1986), podobieństwa i różnice;
- 4) interpretacje, podejścia i strategie profilaktyki:
  - a) indywidualna w ramach opieki medycznej, w tym medycyna stylu życia, populacyjna w działaniach zdrowia publicznego,
  - b) *primordial*, pierwotna, wtórna, trzeciorzędowa, czwartorzędowa – zastosowania,
  - c) wysokiego ryzyka, populacyjna – zastosowania,
  - d) uniwersalna, selektywna, wskazująca – zastosowania,
  - e) inne podejścia i strategie profilaktyki – zastosowania;
- 5) interpretacje, podejścia i strategie promocji zdrowia:
  - a) podejście WHO, w tym siedliskowe, zastosowania, m.in. szpitale i placówki medyczne promujące zdrowie (w tym promocja zdrowia na rzecz pracowników ochrony zdrowia), szkoły promujące zdrowie, zdrowie miasta,
  - b) inne podejścia i strategie promocji zdrowia stosowane w podmiotach leczniczych:
    - cztery obszary aktywności lekarza w promocji zdrowia (wg Beattie 1991),
    - podejścia medyczne, behawioralne, edukacyjne, skoncentrowane na kliencie/upodmiotowienie, zmiana społeczna (wg Ewles, Simnett 2003),

- udział lekarzy w przeciwdziałaniu nierównościom/ niesprawiedliwościom w zdrowiu,
  - rola postaw lekarza w kształtowaniu prozdrowotnych zachowań pacjenta;
- 6) działalność zgodna z zasadami *Evidence Based Practice (policy/public health/disease prevention/health promotion/health education)*, wykorzystanie baz dobrych praktyk;
  - 7) zasady etyczne w działalności profilaktycznej oraz w promocji zdrowia, działania niepożądane działalności profilaktycznej/promocji zdrowia;
  - 8) aktualne i pożądane: struktura i organizacja działalności profilaktycznej oraz promocji zdrowia, kompetencje pracowników, aspekty ekonomiczne.

## **Cześć II. Ogólna charakterystyka i skuteczność wybranych metod działania w profilaktyce chorób oraz w promocji zdrowia:**

- 1) cykl życia programu szczepień, wątpliwości wobec szczepionek (*vaccine hesitancy*), modele uwarunkowań *hesitancy*, w tym 3C, 4C, 5C, podejście WHO do przeciwdziałania zjawisku *hesitancy* i zwiększania wyszczepialności (aktualnie w oparciu o model COM-B);
- 2) masowe (zorganizowane) badania przesiewowe, różnice w stosunku do badań diagnostycznych, kryteria wdrożenia, działania niepożądane, bilans korzyści i strat;
- 3) edukacja zdrowotna, edukacja pacjenta, poradnictwo, *coaching*, podobieństwa i różnice, zasady postępowania;
- 4) komunikowanie o zdrowiu za pośrednictwem starych i nowych mediów, możliwości i ograniczenia, cechy poprawnej informacji o zdrowiu, infodemia, profilaktyka piątego rzędu, komunikowanie ryzyka w sytuacjach kryzysowych;
- 5) praca ze społecznością lokalną, w tym organizacja/mobilizacja społeczności, procesy, zasady, metody postępowania, *social prescribing*;
- 6) zdrowie we wszystkich politykach (*Health in All Policies*), metody postępowania, w tym rzecznictwo zdrowotne, ocena wpływu na zdrowie (*Health Impact Assessment*);
- 7) programy zdrowotne jako narzędzie realizacji populacyjnej profilaktyki chorób i promocji zdrowia, ocena potrzeb zdrowotnych, schematy planowania, teorie zmiany zachowań, monitorowanie i ewaluacja programów;



- 8) przywództwo w sektorze zdrowia;
- 9) inne aktualne i ważne metody działania (np. interwencje nefarmaceutyczne w stosunku do COVID-19).

**Część III. Zastosowania profilaktyki oraz promocji zdrowia** (w tym rekomendacje, działania, metody, narzędzia, materiały, etc.) **do praktycznej kontroli chorób/ problemów zdrowotnych** (tj. do zmniejszania zapadalności, chorobowości i umieralności do poziomu, który jest w danym kontekście (czasu, miejsca, warunków) możliwy do zaakceptowania przy użyciu metod zapobiegawczych i leczniczych):

- 1) zalecenia żywieniowe, poprawa żywienia, minimalna interwencja w otyłości;
- 2) zalecenia nt. poziomu aktywności fizycznej wg WHO, zwiększanie aktywności fizycznej;
- 3) promocja zdrowia psychicznego, zapobieganie samobójstwom;
- 4) przeciwdziałanie paleniu tytoniu, w tym strategia minimalnej interwencji antytytoniowej, redukcja szkód;
- 5) przeciwdziałanie używaniu substancji psychoaktywnych, w tym strategia redukcji szkód oraz uzależnieniom behawioralnym;
- 6) zapobieganie upadkom osób starszych;
- 7) inne aktualne zalecenia prozdrowotne w kontekście czynników ryzyka chorób bądź konkretnych chorób/problemów zdrowotnych (np. zanieczyszczenie powietrza, zmiana klimatu, model diety planetarnej, *One Health*);
- 8) zasady zarządzania epidemiami chorób zakaźnych, organizacja i funkcjonowanie opieki zdrowotnej, wnioski z pandemii COVID-19.

**Czas trwania kursu:** 2 dni (16 godzin dydaktycznych).

**Forma realizacji kursu:** z wykorzystaniem metod i technik kształcenia na odległość lub stacjonarnie.

**Forma zaliczenia kursu:** potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu.

#### **14. Kurs atestacyjny (podsumowujący): „Genetyka kliniczna”**

Przed przystąpieniem do realizacji programu kursu atestacyjnego organizator kursu jest zobowiązany do przeprowadzenia kolokwium sprawdzającego wiedzę nabytą

w trakcie szkolenia specjalizacyjnego. Zakres wiedzy obejmuje kursy specjalizacyjne i staże zrealizowane w ramach całego szkolenia specjalizacyjnego.

**Cel kursu:**

zintegrowanie wiedzy teoretycznej i klinicznej dotyczącej genetyki klinicznej i odniesienie tego do przypadków klinicznych spotykanych w genetyce klinicznej.

**Zakres wiedzy:**

- 1) algorytmy diagnostyki genetycznej w częstych sytuacjach klinicznych w genetyce klinicznej;
- 2) algorytmy diagnostyki genetycznej w grupach chorób rzadkich i w wybranych chorobach rzadkich o podłożu genetycznym;
- 3) rekomendacje PTGC i KK dotyczące diagnostyki genetycznej;
- 4) analiza przypadków klinicznych: od pierwszych objawów do ustalenia rozpoznania, wydania zaleceń i udzielenia porady genetycznej;
- 5) rozwiązywanie problemów diagnostycznych w genetyce klinicznej przedstawionych przez kursantów;
- 6) współpraca z lekarzami innych specjalności medycznych w opiece nad pacjentem z chorobą genetyczną. Ośrodki eksperckie dla chorób rzadkich;
- 7) badania naukowe w dziedzinie genetyki klinicznej.

**Czas trwania kursu:** 5 dni (40 godzin dydaktycznych) w ostatnim roku odbywania szkolenia specjalizacyjnego przed przystąpieniem do PES.

**Forma realizacji kursu:** z wykorzystaniem metod i technik kształcenia na odległość lub stacjonarnie.

**Forma zaliczenia kursu:** potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu.

**B – Staże kierunkowe**

Lekarz jest zobowiązany do odbycia niżej wymienionych staży. Czas trwania stażu podany jest w tygodniach i dniach roboczych w wymiarze czasu pracy 7 godzin 35 minut dziennie. Staż należy przedłużyć o każdy dzień nieobecności, w tym również o dni ustawowo wolne od pracy w danym roku.

## **1. Staż podstawowy w zakresie genetyki klinicznej i poradnictwa genetycznego oraz diagnostyki genetycznej metodami laboratoryjnej genetyki medycznej**

### ***Cel stażu:***

celem stażu jest uzyskanie przez lekarza kwalifikacji w dziedzinie genetyki klinicznej, umożliwiających – zgodnie ze współczesną wiedzą biologiczną i medyczną – postępowanie lekarskie wobec chorych i ich rodzin w przypadkach wad rozwojowych, chorób o podłożu genetycznym, w tym genetycznych chorób rzadkich i nowotworów dziedzicznych oraz w przypadkach ryzyka wystąpienia tego typu problemów, a także w przypadku wszystkich innych zaburzeń o podłożu genetycznym. Dotyczy to umiejętności rozpoznawania chorób genetycznych, umiejętności diagnostyki genetycznej z zastosowaniem wszystkich metod badań genetycznych mających zastosowanie w laboratoryjnej diagnostyce genetycznej, nabycie praktycznych umiejętności poradnictwa genetycznego opartego nie tylko o wysokie kompetencje merytoryczne, lecz również o odpowiednią postawę zawodową i ogólnoludzką.

Staż kierunkowy w poradni genetycznej i laboratorium diagnostyki genetycznej pozwala na umiejętność zastosowania w praktyce algorytmów postępowania klinicznego oraz diagnostycznego, z wykorzystaniem nowoczesnych technik i metod badawczych oraz diagnostycznych, umiejętnością prawidłowej interpretacji wyników stosowanych testów genetycznych oraz formułowania odpowiednich wniosków na podstawie krytycznej analizy korelacji genotypowo-fenotypowych w każdym z rozpatrywanych przypadków.

### ***Zakres wiedzy teoretycznej:***

Pełny zakres, wymieniony w programie specjalizacji w częściach: część III poz. 1-4 cały, część IV poz. 1-13.

### ***Zakres umiejętności praktycznych:***

- 1) organizacja opieki medycznej w poradni genetycznej/ośrodku genetyki medycznej. Świadczenia medyczne z zakresu genetyki klinicznej i laboratoryjnej genetyki medycznej objęte refundacją. Zasady kierowania do poradni genetycznej i na badania genetyczne;
- 2) prowadzenie dokumentacji medycznej pacjenta/rodziny – zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi i w sposób dostosowany do

- indywidualnego przypadku/sytuacji klinicznej. Stałe elementy dokumentacji medycznej w genetyce klinicznej;
- 3) komunikacja z pacjentem poradni genetycznej, budowanie relacji i atmosfery zaufania;
  - 4) zbieranie wywiadu chorobowego w sposób dostosowany do sytuacji klinicznej; zabezpieczenie dotychczasowej dokumentacji medycznej;
  - 5) zbieranie wywiadu rodzinnego, wykreślanie i analiza rodowodu. Wnioski wynikające z analizy rodowodu;
  - 6) badanie przedmiotowe dostosowane do sytuacji klinicznej; specyfika badania przedmiotowego u dzieci; pomiary antropometryczne; zwracanie uwagi na cechy dysmorfii, duże i małe wady rozwojowe, fenotyp behawioralny; zwracanie uwagi na cechy mogące wskazywać na określoną chorobę rzadką; dokumentacja stwierdzonych nieprawidłowości – dokładny opis, dokumentacja fotograficzna, nagranie;
  - 7) przekazywanie pacjentowi/rodzinie informacji o zalecanych badaniach genetycznych, ustalanie z pacjentem/rodziną planu badań genetycznych, zależnego od sytuacji klinicznej pacjenta i wstępnego rozpoznania klinicznego; uzyskiwanie świadomej zgody na badania genetyczne;
  - 8) przekazywanie pacjentowi/rodzinie informacji o wynikach i podłożu genetycznym choroby, wydawanie zaleceń dotyczących dalszej opieki medycznej. Informacja o wszelkich możliwych opcjach diagnostycznych, profilaktycznych i leczniczych;
  - 9) obliczanie ryzyka genetycznego;
  - 10) porada genetyczna zgodnie z zasadami poradnictwa genetycznego; sposób przekazywania informacji o wysokości ryzyka genetycznego. Poradnictwo genetyczne w przypadku niemożności ustalenia rozpoznania przyczynowego w indywidualnym przypadku;
  - 11) uwzględnianie w poradzie prawa pacjenta do kompletnej informacji o swojej chorobie oraz prawa do niewiedzy o chorobie i o wyniku badań genetycznych. Uwzględnianie zasady: primum non nocere;
  - 12) sposób przekazywania pacjentowi/rodzinie informacji niepomyślnych; udzielanie wsparcia pacjentowi i jego rodzinie; współpraca ze stowarzyszeniami pacjentów;

- 13) opracowanie indywidualnej karty informacyjnej (specyficznej dla genetyki klinicznej, ale zróżnicowanej w zależności od sytuacji klinicznej);
- 14) materiał biologiczny do badań genetycznych – rodzaj, pobieranie, przechowywanie, transport;
- 15) repozytoria materiału genetycznego;
- 16) organizacja pracy w laboratorium diagnostyki genetycznej;
- 17) dobór metod diagnostyki genetycznej do danej sytuacji klinicznej;
- 18) algorytmy diagnostyki genetycznej w neonatologii, pediatrii, położnictwie, ginekologii, andrologii, onkologii, neurologii, kardiologii, nefrologii, gastroenterologii, pulmonologii, dermatologii, ortopedii, okulistyce, otolaryngologii i in.;
- 19) uczestnictwo w diagnostyce metodami laboratoryjnej genetyki medycznej w różnych sytuacjach klinicznych oraz interpretacja wyników laboratoryjnych, w tym w laboratorium: **4 tygodnie** cytogenetyka klasyczna i FISH, **4 tygodnie** aCGH, **6 tygodni** diagnostyka molekularna, **4 tygodnie** NGS;
- 20) diagnostyka pre- i postnatalna konstytucyjnych aberracji chromosomowych. Diagnostyka somatycznych aberracji chromosomowych. Wskazania do badań, dobór metod, algorytmy postępowania diagnostycznego w cytogenetyce;
- 21) obowiązujące standardy oceny i interpretacji kariotypu;
- 22) międzynarodowa nomenklatura i zapis aberracji chromosomowych oraz zmian liczby kopii w genomie (ISCN). Zapis wyniku badania kariotypu konstytucyjnego i kariotypu komórek nowotworowych;
- 23) bazy danych korelacji genotypowo-fenotypowych w przypadkach aberracji chromosomowych i zmian liczby kopii w genomie;
- 24) interpretacja wyników badań cytogenetycznych w kontekście rodowodowo-klinicznym;
- 25) izolacja kwasów nukleinowych; standardy oraz ocena ilościowa i jakościowa próbek;
- 26) techniki badań kwasów nukleinowych;
- 27) PCR w diagnostyce genetycznej; zasadnicze odmiany metodyczne;
- 28) diagnostyka nieznanymi i znanymi mutacjami/wariantami genowymi; przesiewowe metody wykrywania mutacji i polimorfizmów w DNA/RNA -

- sekwencjonowanie; genotypowanie, RFLP, ASP-PCR, metody wykrywania delecji/insercji;
- 29) sekwencjonowanie następnej generacji (NGS) w diagnostyce genetycznej – panele celowane NGS, WES; analiza wyników badania w kontekście rodowodowo-klinicznym;
- 30) zmiany liczby kopii (CNV); metody diagnostyczne; ich zalety i ograniczenia w diagnostyce prenatalnej i postnatalnej; CGH, macierze CGH (aCGH); inne rodzaje macierzy;
- 31) inne metody diagnostyczne oparte o analizę liczby kopii w genomie; MLPA; QF-PCR;
- 32) bazy danych wykorzystywane w genetyce klinicznej i laboratoryjnej genetyce medycznej;
- 33) zasady prowadzenia genetycznych badań kaskadowych w rodzinie;
- 34) nadawanie kodów ICD-10, ICD-11, a w przypadku chorób rzadkich także kodów ORPHA;
- 35) zgłaszanie dziecka z wadą/wadami rozwojowymi do Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR);
- 36) zgłaszanie pacjenta z genetycznie uwarunkowaną chorobą rzadką do Polskiego Rejestru Chorób Rzadkich (PRCR).

***Forma zaliczenia stażu kierunkowego (u kierownika stażu):***

- 1) kolokwium z wiedzy teoretycznej objętej programem stażu kierunkowego;
- 2) sprawdzian z umiejętności praktycznych – potwierdzenie przez kierownika stażu wykonanych przez lekarza zabiegów i procedur medycznych objętych programem stażu.

***Czas trwania stażu:*** łącznie 94 tygodnie (470 dni roboczych), w tym 76 tygodni (380 dni roboczych) w poradni/zakładzie genetyki oraz 18 tygodni (90 dni roboczych) w laboratorium.

***Miejsce stażu:*** poradnia/zakład genetyki, który posiada akredytację do prowadzenia szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie genetyki klinicznej oraz laboratorium diagnostyki genetycznej.

## **2. Staż kierunkowy w zakresie neonatologii w genetyce klinicznej**

### ***Cel stażu:***

nabycie podstawowej wiedzy dotyczącej symptomatologii i diagnostyki chorób okresu noworodkowego oraz umiejętności praktycznych w zakresie badania przedmiotowego, diagnostyki i interpretacji wyników badań pracowniowych – dla różnicowania chorób uwarunkowanych genetycznie i niegenetycznie oraz rozpoznawania genetycznych chorób rzadkich okresu noworodkowego.

### ***Zakres wiedzy teoretycznej:***

Zakres wymaganej wiedzy teoretycznej obejmuje: część III, poz. 3.1.; 4.1.; 4.2.; 4.3.; 4.4.; część IV, poz. 1, 2, 7, 11; część VI, poz. 1; 2; 3; 5; ; 11.1.; 11.2. programu specjalizacji.

### ***Zakres umiejętności praktycznych:***

- 1) zapoznanie się z podstawami opieki nad noworodkiem oraz organizacją opieki na oddziale neonatologicznym i/lub oddziale intensywnej opieki nad noworodkiem posiadającym akredytację w dziedzinie neonatologii;
- 2) udział w konsultacjach u noworodków z podejrzeniem wad rozwojowych lub zaburzeń o podłożu genetycznym;
- 3) poznanie zasad pobierania i zabezpieczania materiału do badań przesiewowych;
- 4) opanowanie umiejętności badania przedmiotowego noworodków (w fizjologii i patologii) ze zwróceniem uwagi na cechy dysmorfii i objawy mogące wskazywać na genetyczne podłoże występujących zaburzeń; opanowanie umiejętności sporządzania dokumentacji z badania przedmiotowego, w tym dokumentacji fotograficznej i radiologicznej w przypadkach cech dysmorfii lub wad rozwojowych;
- 5) poznanie podstawowych czynności i zabiegów pielęgnacyjnych u noworodka od chwili porodu;
- 6) interpretacja podstawowych wyników badań wykonywanych u noworodka;
- 7) zapoznanie się z współpracą neonatologa i genetyka klinicznego w praktyce klinicznej (konsultacje i konsylia, dobór i kierowanie na badania genetyczne, interpretacja wyników badań genetycznych w kontekście klinicznym, znaczenie wyników badań genetycznych w opiece medycznej nad pacjentem);

- 8) zapoznanie się z noworodkami z chorobami genetycznymi będącymi w opiece stacjonarnej i ambulatoryjnej jednostki (także dane archiwalne).

**Forma zaliczenia stażu kierunkowego (u kierownika stażu):**

- 1) kolokwium z wiedzy teoretycznej objętej programem stażu kierunkowego;
- 2) sprawdzian z umiejętności praktycznych – potwierdzenie przez kierownika stażu wykonanych przez lekarza zabiegów i procedur medycznych objętych programem stażu.

**Czas trwania stażu:** 6 tygodni (30 dni roboczych).

**Miejsce stażu:** oddział neonatologii, który posiada akredytację do prowadzenia szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie neonatologii posiadający w strukturze oddział/pododdział patologii noworodka. Część stażu może być odbyta w poradniach specjalistycznych (np. poradnia patologii noworodka). Rekomenduje się korzystanie również z danych archiwalnych dotyczących pacjentów z chorobami rzadkimi.

### **3. Staż kierunkowy w zakresie pediatrii w genetyce klinicznej**

**Cel stażu:**

nabycie podstawowej wiedzy dotyczącej symptomatologii i diagnostyki chorób wieku dziecięcego oraz umiejętności praktycznych w zakresie badania przedmiotowego, diagnostyki i interpretacji wyników badań pracowniowych – dla różnicowania chorób uwarunkowanych genetycznie i niegenetycznie oraz rozpoznawania genetycznych chorób rzadkich wieku dziecięcego.

**Zakres wiedzy teoretycznej:**

Zakres wymaganej wiedzy teoretycznej obejmuje: część III poz. 3.1; 4.1.; 4.2.; 4.3.; 4.4; część IV poz. 1; 2; 3.1.; 7; 8.5.b; 8.6; 9; 10; 11.

**Zakres umiejętności praktycznych:**

- 1) poznanie zasad postępowania z niemowlęciem i małym dzieckiem na oddziale niemowlęcym i małego dziecka posiadającym akredytację w dziedzinie pediatrii; staż może zostać częściowo odbyty w poradni specjalistycznej;
- 2) udział w konsultacjach w przypadkach podejrzenia zaburzeń rozwojowych lub czynnościowych o podłożu genetycznym;
- 3) opanowanie zasad i umiejętność badania przedmiotowego małych dzieci oraz jego opisu pod postacią epikryz lub kart informacyjnych;



- 4) nabycie umiejętności sporządzania dokumentacji fotograficznej w przypadkach cech dysmorfii lub wad rozwojowych;
- 5) umiejętność przeprowadzania podstawowych zabiegów pielęgnacyjnych i diagnostycznych u niemowlęcia i małego dziecka;
- 6) interpretacja wyników badań diagnostycznych u małego dziecka; zakresy norm; odrębności fizjologiczne;
- 7) opanowanie podstawowych umiejętności z zakresu oceny stanu neurologicznego oraz zasadniczych elementów badania neurologicznego dziecka w różnym wieku;
- 8) poznanie diagnostyki i opieki medycznej na pododdziałach większych dzieci;
- 9) algorytmy postępowania diagnostycznego w przypadkach wad rozwojowych;
- 10) poznanie najczęstszych zabiegów pielęgnacyjnych w przypadkach wad rozwojowych;
- 11) znajomość wskazań, zakresów i podstawowych metod diagnostyki obrazowej u dziecka w kontekście potrzeb genetyki klinicznej; diagnostyka obrazowa pośmiertna i jej znaczenie;
- 12) przygotowanie dziecka do diagnostyki obrazowej;
- 13) zapoznanie się z współpracą pediatry i genetyka klinicznego w praktyce klinicznej (konsultacje i konsylia, dobór i kierowanie na badania genetyczne, interpretacja wyników badań genetycznych w kontekście klinicznym, znaczenie wyników badań genetycznych w opiece medycznej nad pacjentem);
- 14) zapoznanie się z pacjentami z chorobami genetycznymi będącymi w opiece stacjonarnej i ambulatoryjnej jednostki (także dane archiwalne).

**Forma zaliczenia stażu kierunkowego (u kierownika stażu):**

- 1) kolokwium z wiedzy teoretycznej objętej programem stażu kierunkowego;
- 2) sprawdzian z umiejętności praktycznych – potwierdzenie przez kierownika stażu wykonanych przez lekarza zabiegów i procedur medycznych objętych programem stażu.

**Czas trwania stażu:** 10 tygodni (50 dni roboczych).

**Miejsce stażu:** oddział pediatrii, który posiada akredytację do prowadzenia szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie pediatrii. Rekomendowany pobyt na oddziałach o profilu kardiologicznym, nefrologicznym, metabolicznym i gastroenterologicznym. Część stażu może być odbyta w poradniach

specjalistycznych (np. kardiologicznej, nefrologii dziecięcej, pediatrii metabolicznej, gastroenterologii dziecięcej). Rekomenduje się korzystanie również z danych archiwalnych dotyczących pacjentów z chorobami rzadkimi.

#### **4. Staż kierunkowy w zakresie ginekologii i położnictwa w genetyce klinicznej**

##### ***Cel stażu:***

nabycie podstawowej wiedzy dotyczącej prowadzenia ciąży i porodu w warunkach fizjologii i patologii; wiedzy dotyczącej diagnostyki prenatalnej w przypadku stwierdzonej patologii płodu; zapoznanie się z diagnostyką niepłodności i niepowodzeń położniczych.

##### ***Zakres wiedzy teoretycznej:***

Zakres wymaganej wiedzy teoretycznej obejmuje: część III poz. 3.1; 3.2; 4; część IV poz. 1; 2.4.; 3; 4; 5; 6 – programu specjalizacji.

##### ***Zakres umiejętności praktycznych:***

- 1) znajomość oceny i przebiegu ciąży oraz porodu przebiegającego w sposób naturalny lub wspomagany; zasady opieki położniczej i monitorowania porodu na oddziale położniczym posiadającym akredytację w dziedzinie ginekologii i położnictwa; nie mniej niż **3 tygodnie** (15 dni roboczych); zasady oceny dobrostanu płodu; objawy zagrożenia płodu mające negatywny wpływ na dalszy rozwój dziecka, gazometria śródporodowa i poporodowa, skala Apgar;
- 2) poznanie zasad oceny stopnia zaawansowania ciąży (wieku ciąży) na podstawie danych subiektywnych i obiektywnych;
- 3) zaburzenia dobrostanu płodu w przypadkach chorób o podłożu genetycznym lub w przypadkach działania czynników teratogennych;
- 4) asystowanie przy badaniach USG płodu w I i II trymestrze;
- 5) asystowanie przy kalkulacjach ryzyka na podstawie badań USG oraz nieinwazyjnych badań biochemicznych we krwi matki w ramach diagnostyki prenatalnej I trymestru;
- 6) uczestniczenie w udzielaniu porad genetycznych w przypadkach nieinwazyjnych badań prenatalnych, w oparciu o obowiązujące zasady interpretacji wyników takich badań. Uczestniczenie w poradach genetycznych przed i po badaniu cffDNA;

- 7) uczestniczenie w udzieleniu porad genetycznych w przypadkach wskazań do inwazyjnych badań prenatalnych;
- 8) asystowanie przy amniopunkcjach oraz biopsjach trofoblastu i kordocentezach;
- 9) zasady postępowania i algorytmy diagnostyczne oraz w przypadkach nieprawidłowości przebiegu ciąży i rozwoju płodu na oddziale patologii ciąży posiadającym akredytację w dziedzinie ginekologii i położnictwa – nie mniej niż **3 tygodnie** (15 dni roboczych); poznanie możliwości terapii płodu - asystowanie w miarę możliwości przy zabiegach z zakresu terapii płodu odbywających się podczas trwania stażu i analiza materiałów archiwalnych z tego zakresu;
- 10) poznanie algorytmów postępowania diagnostycznego i możliwości metodycznych w rozpoznawaniu przyczyn niepłodności na oddziale posiadającym doświadczenie w zakresie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w przypadkach niepłodności i niepowodzeń położniczych (w tym – w miarę możliwości – zapoznanie się z wykorzystaniem technik wspomaganego rozrodu), posiadającym akredytację w dziedzinie ginekologii i położnictwa; nie mniej niż **2 tygodnie** (10 dni roboczych);
- 11) poznanie reguł i metod leczenia niepłodności zależnie od grupy przyczyn;
- 12) poznanie diagnostyki i terapii poronień nawracających;
- 13) poznanie diagnostyki i terapii w endokrynologii ginekologicznej (opcjonalnie, pozostała część stażu na ginekologii i położnictwie);
- 14) zapoznanie się z współpracą położnika/ginekologa (także androloga) i genetyka klinicznego w praktyce klinicznej (konsultacje i konsylia, dobór i kierowanie na badania genetyczne, interpretacja wyników badań genetycznych w kontekście klinicznym, znaczenie wyników badań genetycznych w opiece medycznej nad pacjentem);
- 15) zapoznanie się z pacjentami z chorobami genetycznymi będącymi w opiece stacjonarnej i ambulatoryjnej jednostki (także dane archiwalne).

***Forma zaliczenia stażu kierunkowego (u kierownika stażu):***

- 1) kolokwium z zakresu wiedzy teoretycznej objętej programem stażu kierunkowego;
- 2) sprawdzian z umiejętności praktycznych – potwierdzenie przez kierownika stażu znajomości procedur medycznych objętych programem stażu.

**Czas trwania stażu:** 10 tygodni (50 dni roboczych).

**Miejsce stażu:** oddział położnictwa i ginekologii, który posiada akredytację do prowadzenia szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie położnictwa i ginekologii (posiadający w swojej strukturze oddział/pododdział patologii ciąży), lub ww. stażu, Część stażu może być odbyta w poradniach specjalistycznych: patologii ciąży, diagnostyki prenatalnej, leczenia niepłodności. Rekomenduje się korzystanie również z danych archiwalnych dotyczących sytuacji klinicznych związanych z chorobami rzadkimi.

## C – Szkolenie umiejętności wykonywania zabiegów i procedur medycznych

**Oznaczenie procedur:**

**Kod A** – wykonywanie samodzielne z asystą lub pod nadzorem kierownika specjalizacji albo lekarza specjalisty przez niego wyznaczonego (liczba)

**Kod B** – w których lekarz uczestniczy jako pierwsza asysta (liczba)

*Wykaz i liczba zabiegów oraz procedur medycznych, które obowiązują lekarza w trakcie realizacji **stażu podstawowego w poradni/zakładzie genetyki i laboratorium diagnostyki genetycznej:***

Zabiegi/procedury medyczne	kod A	kod B
1. uczestniczenie w konsultacjach (zawierających <u>różne</u> elementy konsultacji genetycznej*) w przypadkach stwierdzonych postnatalnie nieprawidłowości rozwojowych lub chorób mogących mieć podłoże genetyczne – u pacjentów w różnym wieku i w różnych sytuacjach klinicznych	0	120
2. przeprowadzenie wszystkich elementów opieki genetycznej u minimum 200 rodzin (od pierwszej wizyty, poprzez całą diagnostykę genetyczną, aż do udzielenia porady genetycznej i wydania karty informacyjnej) w przypadkach stwierdzonych postnatalnie nieprawidłowości rozwojowych lub chorób mogących mieć podłoże genetyczne, <u>w tym</u> nie mniej niż: 20 przypadków wad wrodzonych/dysmorfii	200	0

<p>10 przypadków niepełnosprawności intelektualnej/autyzmu                      5 przypadków chorób rzadkich z zakresu neurogenetyki                      10 przypadków innych genetycznych chorób rzadkich                      10 par z poronieniami samoistnymi lub późnym obumarciem ciąży                      5 par z niepłodnością                      30 przypadków nowotworów/rodzinnego obciążenia nowotworami</p>		
<p>3. w trakcie diagnostyki u w/wym 200 rodzin, interpretacja w kontekście rodowodowo-klinicznym minimum:                      10 badań kariotypu metodami cytogenetyki klasycznej,                      10 badań metodą aCGH,                      10 badań z zastosowaniem paneli celowanych NGS                      10 badań z zastosowaniem WES</p>		
<p>4. samodzielne pobranie i zabezpieczenie krwi obwodowej dla celów badań cytogenetycznych</p>	10	5
<p>5. samodzielne pobranie i zabezpieczenie krwi obwodowej dla celów analizy DNA</p>	10	5
<p>6. uczestniczenie w procedurach związanych z diagnostyką aberracji chromosomowych w chorobach nienowotworowych – założenie hodowli, jej zakończenie; uzyskanie, barwienie i ocena preparatów</p>	0	20
<p>7. analiza kariotypów prawidłowych (cytogenetyka klasyczna, wzór prążkowy GTG). Zapis wyniku badania kariotypu zgodnie z zasadami międzynarodowej nomenklatury cytogenetycznej (ISCN)</p>	10	5
<p>8. analiza kariotypów nieprawidłowych (cytogenetyka klasyczna, wzór prążkowy GTG). Rozpoznanie aberracji liczbowych i dużych aberracji strukturalnych w kariotypie konstytucjonalnym, na podstawie obrazu spod mikroskopu lub uzyskanego w programie do analizy obrazu mikroskopowego, względnie na podstawie materiałów graficznych; zapis rozpoznanych aberracji zgodnie z zasadami międzynarodowej</p>	10	5

nomenklatury cytogenetycznej (ISCN). Można częściowo wykorzystać dokumentację archiwalną		
9. uczestniczenie w procedurach związanych z diagnostyką prenatalną lub postnatalną aberracji chromosomowych metodami cytogenetyki molekularnej, w tym aCGH (wszystkie etapy oraz zapis wyniku badania)	0	20
10. uczestniczenie w diagnostyce nowotworów krwi i układu krwiotwórczego prowadzonej z użyciem technik cytogenetyki klasycznej i molekularnej i/lub biologii molekularnej	0	5
11. uczestniczenie w diagnostyce postnatalnej chorób monogenowych prowadzonej z użyciem technik biologii molekularnej (PCR, sekwencjonowanie Sangera) (wszystkie etapy oraz zapis wyniku badania)	0	20
12. uczestniczenie w diagnostyce postnatalnej metodą MLPA (wszystkie etapy oraz zapis wyniku badania)	0	5
13. opracowanie i wydanie wyniku diagnostyki genetycznej metodą paneli celowanych NGS	0	10
14. opracowanie i wydanie wyniku diagnostyki genetycznej metodą WES	0	10
15. zgłoszenie dziecka do Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych	3	3
16. nadanie kodu ORPHA u pacjenta z chorobą rzadką	5	10
<b>Łącznie</b>	<b>248</b>	<b>243</b>

\* wywiad chorobowy dostosowany do sytuacji klinicznej, wywiad rodzinny z wykreśleniem i analizą rodowodu, badanie przedmiotowe z opisem i wykonaniem dokumentacji (o ile uzasadnione), dobranie metod diagnostyki genetycznej i skierowanie na nie, przedstawienie pacjentowi planu diagnostyki genetycznej i uzyskanie świadomej zgody na badania genetyczne, interpretacja wyników badań genetycznych w kontekście danych rodowodowo-klinicznych i bieżącego piśmiennictwa, ustalenie rozpoznania, przedstawienie pacjentowi/rodzinie wyników badań, omówienie rozpoznania, rokowania, przekazanie informacji dotyczących opieki medycznej, udzielenie porady genetycznej, wydanie zaleceń, opracowanie indywidualnej karty informacyjnej dostosowanej do danej sytuacji klinicznej.

\*\* dotyczy całego szkolenia specjalizacyjnego; w przypadku sprofilowanej poradni genetycznej (np. onkologicznej), część procedur może być wykonana podczas staży kierunkowych.

Procedury obowiązkowe do wykonania w trakcie odbywania staży kierunkowych nie podlegają rozliczeniu w Elektronicznej Karcie Specjalizacji. Zaliczenie całości stażu oznacza zaliczenie wymaganych programem stażu operacji, zabiegów oraz procedur medycznych.

*Wykaz i liczba zabiegów oraz procedur medycznych, które obowiązują lekarza w trakcie realizacji **staży kierunkowych**:*

<b>Zabiegi/procedury medyczne</b>	<b>kod A</b>	<b>kod B</b>
1. zabezpieczenie materiału do badań przesiewowych u noworodków, pod nadzorem osoby do tego upoważnionej	5	5
2. asystowanie przy badaniach USG w 1. trymestrze	0	20
3. asystowanie przy kalkulacjach ryzyka na podstawie badań USG oraz nieinwazyjnych badań biochemicznych we krwi matki w ramach diagnostyki prenatalnej I trymestru	0	10
4. asystowanie przy badaniach USG płodu w II trymestrze	0	10
5. asystowanie przy: amniopunkcjach/biopsjach trofoblastu/kordocentezach	0	5
6. uczestniczenie w ustalaniu postępowania diagnostycznego w przypadkach niepowodzeń położniczych	0	6
7. uczestniczenie w udzieleniu porad genetycznych w nieinwazyjnych badaniach prenatalnych, w oparciu o obowiązujące zasady interpretacji wyników takich badań	0	6
8. uczestniczenie w udzieleniu porad genetycznych w przypadkach wskazań do inwazyjnych badań prenatalnych	0	3
9. asystowanie przy konsultacjach genetyka klinicznego w oddziałach noworodkowym i pediatrycznym	0	10
10. wykonanie badania fizykalnego u noworodków	10	10

11. wykonanie badania fizykalnego u dzieci w oddziałach o profilu pediatrycznym	20	0
12. asystowanie przy pobieraniu materiału biologicznego od noworodka, niemowlęcia i starszego dziecka	0	10
14. uczestniczenie w ustalaniu postępowania diagnostycznego u dziecka z wadą/wadami rozwojowymi	0	10
15. interpretacja wyników badań morfologii krwi i biochemicznych u pacjenta w wieku 0-18	15	0
16. uczestniczenie w ustalaniu postępowania diagnostycznego u pacjenta pediatrycznego hospitalizowanego z podejrzeniem choroby rzadkiej (różne oddziały)	0	6
17. asystowanie przy punkcji szpiku, pobieraniu innego materiału do badań w nowotworach	0	3
18. wykonanie biopsji skóry na badania genetyczne	2	2
19. opracowanie i przedstawienie przypadku na zebraniu Sekcji Dymorfologicznej PTGC	1	0
<b>Łącznie</b>	<b>53</b>	<b>126</b>

## D – Samokształcenie

Lekarz zobowiązany jest do ciągłego i aktywnego samokształcenia w celu pogłębienia swojej wiedzy, śledzenia postępów w dziedzinie genetyki klinicznej, a w szczególności do korzystania z polecanych pozycji piśmiennictwa, uczestniczenia w posiedzeniach edukacyjnych towarzystw naukowych, napisania publikacji i udziału w innych formach samokształcenia wskazanych przez kierownika specjalizacji.

### 1. Studiowanie piśmiennictwa

Studiowanie bieżącego piśmiennictwa krajowego i o zasięgu międzynarodowym – w zakresie dostępnych czasopism, baz danych i innych form zbiorów multimedialnych oraz bibliotecznych, pod kątem problemów klinicznych, diagnostycznych, epidemiologicznych z zakresu genetyki medycznej, klinicznej,



biologii molekularnej oraz innych specjalności, w których powszechnie występują zaburzenia i nieprawidłowości rozwojowe o podłożu genetycznym.

## **2. Udział w działalności edukacyjnej**

Lekarz powinien aktywnie uczestniczyć:

- 1) w pracach Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka oraz jego wybranych sekcji tematycznych – zależnie od wiodących linii zainteresowań klinicznych – w tym jednak obowiązkowy, udokumentowany udział w spotkaniach dysmorfologicznych współorganizowanych przez Sekcję Dysmorfologiczną PTGC;
- 2) sympozjach, konferencjach naukowych, zjazdach, kongresach krajowych i zagranicznych, poświęconych w całości lub w sesjach tematycznych badaniom i osiągnięciom z zakresu genetyki człowieka z minimum dwukrotnym w toku szkolenia specjalizacyjnego wygłoszeniem referatu (może być to referat wygłoszony na posiedzeniu towarzystwa naukowego), zgłoszeniem plakatu lub wystąpienia w innej formie; aktywność tę potwierdza kierownik specjalizacji w karcie specjalizacji;
- 3) w działalności innych krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych, zależnie od profilu swojej pracy;
- 4) w innych wydarzeniach edukacyjnych organizowanych przez instytucje działające w zakresie ochrony zdrowia.

## **3. Przygotowanie publikacji**

Lekarz jest zobowiązany do napisania pracy naukowej opublikowanej w recenzowanym czasopiśmie medycznym, której lekarz jest autorem lub współautorem, lub pracy poglądowej – na temat objęty programem specjalizacji.

## **4. Dodatkowe dni na samokształcenie**

Lekarzowi odbywającemu kształcenie specjalizacyjne przysługuje od dnia 1 stycznia 2019 r., 6 dni rocznie na samokształcenie, przeznaczonych na udział w konferencjach, kursach naukowych, kursach doskonalących i innych szkoleniach, związanych bezpośrednio z realizowaną przez lekarza dziedziną szkolenia specjalizacyjnego, zgodnie z wyborem i potrzebami edukacyjnymi lekarza. Termin i sposób wykorzystania przez lekarza dodatkowych dni na samokształcenie

wskazuje w uzgodnieniu z lekarzem kierownik specjalizacji poprzez odpowiednie skrócenie innych obowiązkowych elementów szkolenia specjalizacyjnego. Skrócenie to nie może dotyczyć kursów specjalizacyjnych, a jedynie stażu podstawowego lub staży kierunkowych, przy czym wszystkie elementy szkolenia specjalizacyjnego (staże) muszą być zrealizowane i zaliczone. Kierownik specjalizacji w pierwszej kolejności decyduje o odpowiednim skróceniu czasu trwania stażu podstawowego, a jedynie w przypadku braku takiej możliwości odpowiednio skraca czas trwania staży kierunkowych, przy czym staż kierunkowy nie może ulec skróceniu o więcej niż połowę czasu trwania przewidzianą programem specjalizacji. Dodatkowe dni na samokształcenie niewykorzystane w danym roku specjalizacji nie przechodzą na kolejne lata szkolenia specjalizacyjnego.

## **VII. OCENA WIEDZY I UMIEJĘTNOŚCI PRAKTYCZNYCH**

### **1. Sprawdziany i kolokwia z wiedzy teoretycznej**

Lekarz zobowiązany jest do:

- 1) zaliczenia kolokwium na zakończenie każdego kursu specjalizacyjnego z zakresu wiedzy objętej programem kursu (u kierownika kursu);
- 2) złożenia kolokwium ustnego na zakończenie każdego stażu kierunkowego z zakresu wiedzy objętej programem stażu, przeprowadzone i potwierdzone przez opiekuna stażu (u kierownika stażu/kierownika specjalizacji).

### **2. Ocena bieżąca oraz sprawdziany umiejętności praktycznych**

Kierownik specjalizacji lub kierownik stażu dokonuje bieżącej oceny umiejętności praktycznych nabywanych przez lekarza, w czasie poszczególnych staży.

Lekarz jest zobowiązany do zaliczenia sprawdzianu z umiejętności praktycznych (objętych programem stażu), tj. zaliczenie przez lekarza zabiegów i procedur medycznych wykonanych samodzielnie z asystą lub pod nadzorem kierownika specjalizacji albo lekarza specjalisty przez niego wyznaczonego (kod A) lub zabiegów i procedur medycznych, w których lekarz uczestniczy jako pierwsza asysta (kod B). Zaliczenie zostaje odnotowane w Elektronicznej Karcie Specjalizacji.

### 3. Ocena pracy naukowej lub pogładowej

Kierownik specjalizacji ocenia przygotowane przez lekarza opracowanie teoretyczne objęte programem specjalizacji: pracą naukową lub pogładową.

## VIII. CZAS TRWANIA SZKOLENIA SPECJALIZACYJNEGO

Czas trwania szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie genetyki klinicznej dla lekarzy posiadających specjalizację I lub II stopnia lub tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych wynosi 3 lata.

Przebieg szkolenia specjalizacyjnego			
Nr kursu	Kursy specjalizacyjne:	Czas trwania	
		liczba tygodni	liczba dni roboczych
1.	Kurs wprowadzający: „Wprowadzenie do genetyki klinicznej”	1	5
2.	Kurs: „Metody laboratoryjnej diagnostyki genetycznej”	0,6	3
3.	Kurs: „Wrodzone wady rozwojowe oraz dysmorfologia”	1	5
4.	Kurs: „Genetyka kliniczna w położnictwie, ginekologii i andrologii”	1	5
5.	Kurs: „Wrodzone wady metabolizmu”	0,6	3
6.	Kurs: „Neurogenetyka i genetycznie uwarunkowane choroby narządów zmysłów”	1	5
7.	Kurs: „Genetycznie uwarunkowane choroby wewnętrzne wieku rozwojowego i dorosłego. Immunogenetyka i farmakogenetyka”	1	5
8.	Kurs „Genetycznie uwarunkowane choroby tkanki łącznej, skóry, układu kostnego, zębów”	0,6	3
9.	Kurs: „Onkogenetyka – nowotwory dziedziczne”	1	5

Program specjalizacji w dziedzinie genetyki klinicznej dla lekarzy posiadających specjalizację I lub II stopnia lub tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych

10.	Kurs: „Onkogenetyka – białaczki i guzy lite”	0,8	4
11.	Kurs „Genomika kliniczna”	0,6	3
12.	Kurs: „Orzecznictwo lekarskie”	0,6	3
13.	Kurs: „Profilaktyka i promocja zdrowia”	0,4	2
14.	Kurs atestacyjny (podsumowujący): „Genetyka kliniczna”	1	5
<b>Łącznie czas trwania kursów specjalizacyjnych</b>		<b>11 tyg. i 1 dzień</b>	<b>56</b>
<b>Nr stażu</b>	<b>Staż kierunkowe:</b>	<b>Czas trwania</b>	
		<b>liczba tygodni</b>	<b>liczba dni roboczych</b>
1.	Staż podstawowy w zakresie genetyki klinicznej i poradnictwa genetycznego oraz diagnostyki genetycznej metodami laboratoryjnej genetyki medycznej	94	470
2.	Staż kierunkowy w zakresie neonatologii w genetyce klinicznej	6	30
3.	Staż kierunkowy w zakresie pediatrii w genetyce klinicznej	10	50
4.	Staż kierunkowy w zakresie ginekologii i położnictwa w genetyce klinicznej	10	50
<b>Łącznie czas trwania staży kierunkowych</b>		<b>120 tyg.</b>	<b>600</b>
Samokształcenie		4 dni	4
<b>Łącznie czas trwania kształcenia specjalizacyjnego</b>		<b>132 tyg.</b>	<b>660</b>
<b>Urlopy i dni wolne od pracy:</b>		<b>Czas trwania</b>	
		<b>liczba tygodni</b>	<b>liczba dni roboczych</b>
Urlop szkoleniowy na przygotowanie i przystąpienie do PES		1 tydz. i 1 dzień	6

Urlopy wypoczynkowe	15 tyg. i 3 dni	78
Dni ustawowo wolne od pracy	7 tyg. i 4 dni	39
<b>Łącznie czas trwania szkolenia specjalizacyjnego</b>	<b>156 tyg. i 3 dni</b>	<b>783</b>
Dodatkowe dni na samokształcenie (6 dni w każdym roku specjalizacji) przeznaczone na udział w konferencjach, kursach naukowych i doskonalących i innych szkoleniach w danej dziedzinie specjalizacji do wyboru lekarza		18

## IX. PAŃSTWOWY EGZAMIN SPECJALIZACYJNY

Szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie genetyki klinicznej kończy się Państwowym Egzaminem Specjalizacyjnym, złożonym z egzaminu testowego i egzaminu ustnego:

- 1) egzamin testowy stanowi zbiór pytań z zakresu wymaganej wiedzy określonej w programie specjalizacji, zawierających pięć wariantów odpowiedzi, z których tylko jeden jest prawidłowy;
- 2) egzamin ustny zawiera pytania problemowe, dotyczące wymaganej wiedzy określonej w programie specjalizacji.

**Załącznik do programu specjalizacji w dziedzinie  
genetyki klinicznej**

**STANDARDY AKREDYTACYJNE PODMIOTÓW SZKOLĄCYCH**

warunki, jakie musi spełnić jednostka w celu zapewnienia realizacji programu  
specjalizacji w dziedzinie genetyki klinicznej

Podmiot prowadzący szkolenie specjalizacyjne jest obowiązany spełnić poniższe standardy akredytacyjne:

1. *W zakresie prowadzenia działalności odpowiadającej profilowi szkolenia specjalizacyjnego:*
  - a) posiadanie poradni/zakładu genetyki klinicznej oraz laboratorium diagnostyki genetycznej udzielającego świadczeń zdrowotnych z zakresu genetyki klinicznej. W przypadku braku w strukturze poradni/zakładu/szpitala laboratorium diagnostyki genetycznej konieczne jest podpisanie porozumienia z jednostką akredytowaną do szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie genetyki klinicznej posiadającą ww. laboratorium. Podstawą uzyskania akredytacji jest wykonywanie zabiegów i procedur wskazanych w stażu podstawowym.
  
2. *W zakresie zapewnienia warunków organizacyjnych umożliwiających realizację programu specjalizacji i samokształcenia określonej liczbie lekarzy:*
  - a) posiadanie odpowiednio wyposażonego pomieszczenia dydaktycznego, wyposażonego w sprzęt audiowizualny, dostęp do Internetu oraz podstawowe podręczniki i czasopisma naukowe z zakresu objętego programem specjalizacji.
  
3. *W zakresie zapewnienia pełnienia nadzoru nad jakością szkolenia specjalizacyjnego:*
  - a) posiadanie komisji lub powołanie osoby odpowiedzialnej za ocenę jakości kształcenia, organizowanie cyklicznych spotkań z lekarzami odbywającymi szkolenie specjalizacyjne, przyjmowanie i analizowanie zgłaszanych przez lekarzy uwag dotyczących problemów w realizacji ww. szkolenia.

4. *W zakresie zapewnienia monitorowania dokumentacji szkolenia specjalizacyjnego danego lekarza:*
  - a) okresowa kontrola kart szkolenia specjalizacyjnego oraz indeksów wykonanych zabiegów i procedur medycznych lekarzy odbywających szkolenie specjalizacyjne,
  - b) weryfikacja terminowości odbywania i zaliczania kursów specjalizacyjnych, staży kierunkowych oraz wykonywania zabiegów i procedur medycznych objętych programem specjalizacji, dokonywana przez komisję lub osobę odpowiedzialną za ocenę jakości kształcenia.
5. *W zakresie zapewnienia odpowiedniej kadry:*
  - a) posiadanie kadry specjalistów, którzy mogą pełnić funkcję kierownika specjalizacji.
6. *W zakresie zapewnienia sprzętu i aparatury niezbędnych do realizacji programu specjalizacji:*
  - a) posiadanie sprzętu i materiałów niezbędnych do realizacji programu specjalizacji, z zastrzeżeniem wymogów w poszczególnych stażach cząstkowych,
  - b) posiadanie dostępu w tej samej jednostce lub w jednostce z nią współpracującej do laboratorium diagnostycznego w dwóch zakresach stosowanych metod: cytogenetyki klasycznej/cytogenetyki molekularnej oraz diagnostyki molekularnej chorób monogenowych oraz zależnych od innych rearanżacji genomu. W przypadku dostępu do laboratoriów w innej jednostce – konieczna umowa o współpracy w zakresie szkolenia specjalizacyjnego.
7. *W zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych umożliwiających zrealizowanie programu specjalizacji określonej liczbie lekarzy:*
  - a) udzielanie specjalistycznych świadczeń zdrowotnych, w tym wykonywanie procedur odpowiedniego rodzaju, w zakresie i liczbie umożliwiającej wszystkim lekarzom odbywającym szkolenie specjalizacyjne w danej jednostce, realizację programu specjalizacji, w tym wykonanie procedur medycznych określonych w programie specjalizacji,
  - b) podpisanie umów z jednostkami akredytowanymi na realizację staży kierunkowych określonych w programie specjalizacji, których jednostka nie może zapewnić w ramach własnej struktury organizacyjnej.