

CENTRUM MEDYCZNE KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO



Program specjalizacji
w dziedzinie
GENETYKI KLINICZNEJ

dla lekarzy, którzy zrealizowali i zaliczyli moduł podstawowy w zakresie chorób wewnętrznych lub pediatrii

AKTUALIZACJA 2018

Z upoważnienia Ministra Zdrowia
DYREKTOR
Departamentu Nauki i Szkolnictwa Wyższego
Jakub Berezowski

13 LIS. 2018

Warszawa 2014

*zgodnie z załącznikiem nr 6, „Wykaz specjalizacji lekarskich” l.p. 27, do rozporządzenia
Ministra Zdrowia z dnia 2 stycznia 2013 r. w sprawie specjalizacji lekarzy
i lekarzy dentyistów (Dz. U. poz. 26)*

Program specjalizacji opracował zespół ekspertów w składzie:

1. Dr hab., prof. nadzw. Lucjusz Jakubowski – konsultant krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej, przewodniczący,
2. Prof. dr hab. Tadeusz Mazurczak – przedstawiciel konsultanta krajowego,
3. Prof. dr hab. Olga Haus – przedstawicielka konsultanta krajowego,
4. Dr hab., prof. nadzw. Jolanta Sykut-Cegielska – przedstawicielka konsultanta krajowego,
5. Dr Antoni Pyrkosz – przedstawiciel konsultanta krajowego,
6. Dr hab. Robert Śmigiel – przedstawiciel konsultanta krajowego,
7. Dr Ewa Obersztyn – przedstawicielka Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka (PTGC),
8. Prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska – przedstawicielka Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego,
9. Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk – przedstawiciel Naczelnej Izby Lekarskiej.

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, zaburzeń i chorób o podłożu genetycznym lub w przypadkach ryzyka wystąpienia tego typu nieprawidłowości. Dotyczy to zrozumienia patomechanizmu takich zaburzeń i chorób, umiejętności ich rozpoznawania, zasad wielospecjalistycznej opieki lekarskiej z uwzględnieniem możliwości leczenia przyczynowego i objawowego, profilaktyki pierwotnej i wtórnej, rehabilitacji, a także opieki społecznej.

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 i zaburzeń o podłożu genetycznym (wybrane grupy wad rozwojowych, nowotwory uwarunkowane dziedzicznie, niektóre wady metabolizmu itp.).

Oczekiwanym 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 wyciąganiem 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 rozwojowymi i chorobami o podłożu genetycznym.

Niezależnie od kompetencji w dziedzinie genetyki klinicznej lekarz posiadający tę specjalizację powinien także opanować podczas procesu kształcenia specjalizacyjnego 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:

- 1.1. samodzielne rozwiązywanie problemów klinicznych występujących w zakresie genetyki klinicznej;
- 1.2. współpraca wielospecjalistyczna u chorych wymagających tego typu opieki, z uwzględnieniem norm zawodowych i koleżeńskich w tym zakresie;
- 1.3. współudział w profilaktyce chorób warunkowanych genetycznie o charakterze społecznym;
- 1.4. orzekanie w sprawach sądowych, lekarskich, ubezpieczeniowych i innych w zakresie wynikającym z uwarunkowań genetycznych chorób;
- 1.5. orzekanie o potrzebie rehabilitacji leczniczej, niezdolności do pracy, uszczerbku na zdrowiu oraz niepełnosprawności w zakresie wynikającym z uwarunkowania genetycznego chorób;
- 1.6. wystawianie opinii, zaświadczeń i wniosków dotyczących leczonych chorych, udzielanie konsultacji lekarzom opieki podstawowej i innych specjalności medycznych oraz przedstawicielom specjalności niemedycznych uczestniczących w opiece nad rodzinami obciążonymi chorobami genetycznymi;
- 1.7. kierowanie zakładem klinicznym, szpitalnym lub inną placówką realizującą wyżej wymienione cele;
- 1.8. wykonywanie indywidualnej, specjalistycznej praktyki lekarskiej lub udzielanie świadczeń zdrowotnych w ramach grupowej praktyki lekarskiej w dziedzinie genetyki klinicznej;
- 1.9. kierowanie specjalizacją innych lekarzy;
- 1.10. kierowanie eksperymentami medycznymi w dziedzinie genetyki klinicznej oraz współudział w zakresie posiadanych kompetencji w eksperymentach klinicznych w ramach innych projektów biomedycznych, z określeniem uwarunkowań i ograniczeń stosowanych metod badań genetycznych, z zachowaniem w tym zakresie przepisów prawa, a także norm etycznych.

2. Uzyskane kompetencje społeczne

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

- 2.1. kierowanie się w swoich działaniach nadrzędną zasadą dobra chorego;
- 2.2. respektowanie społecznie akceptowanego systemu wartości oraz zasad deontologicznych
- 2.3. umiejętność podejmowania decyzji oraz gotowość wzięcia odpowiedzialności za postępowanie swoje i powierzonego sobie zespołu
- 2.4. umiejętność właściwej organizacji pracy własnej i harmonijnej współpracy w zespole
- 2.5. umiejętność nawiązywania relacji z pacjentem oraz rodziną i opiekunem pacjenta, z poszanowaniem godności osobistej oraz zróżnicowania kulturowego, etnicznego i społecznego
- 2.6. znajomość psychologicznych uwarunkowań relacji lekarz-pacjent

- 2.7. umiejętność przekazywania informacji o stanie zdrowia, rokowaniach i postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym

III. WYMAGANA WIEDZA

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

1. Wstęp do genetyki klinicznej z uwzględnieniem zasad dobrej praktyki lekarskiej w tej dziedzinie:

- 1.1. krótki rys historyczny rozwoju genetyki człowieka;
- 1.2. rozróżnienie między genetyką medyczną a genetyką kliniczną;
- 1.3. interdyscyplinarny charakter genetyki medycznej;
- 1.4. skutki społeczne wad rozwojowych oraz zaburzeń i chorób uwarunkowanych genetycznie – zdrowotne, organizacyjne, ekonomiczne, społeczne, psychologiczne;
- 1.5. ograniczone możliwości leczenia przyczynowego chorób uwarunkowanych genetycznie – problem dla chorych i ich rodzin, ale także w kontekście satysfakcji zawodowej lekarza – genetyka kliniczna;
- 1.6. epidemiologia wad rozwojowych oraz chorób uwarunkowanych genetycznie;
- 1.7. choroby rzadkie i ultraradkie – definicja, problemy kliniczne, diagnostyczne i terapeutyczne, Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich;
- 1.8. programy zdrowotne wymagające w ich realizacji kompetencji z zakresu genetyki medycznej lub klinicznej;
- 1.9. badania przesiewowe – obowiązujące reguły;
- 1.10. znaczenie rozwoju genetyki i biologii molekularnej w procesie personifikacji medycyny, medycyna molekularna;
- 1.11. czynniki genetyczne w etiopatogenezie powszechnie występujących chorób nabytych;
- 1.12. gatunek a populacja, czynniki etniczne, migracja, selekcja naturalna, izolacja genetyczna, selekcja pozytywna, selekcja negatywna, dryf genetyczny, efekt założyciela, analiza sprzężeń, informacja genetyczna, predyspozycja genetyczna, komponenta genetyczna, wpływ czynników środowiskowych, analiza zmienności cech genotypowych i fenotypowych u bliźniąt;
- 1.13. zasady profilaktyki pierwotnej i wtórnej;
- 1.14. tworzenie rekomendacji i algorytmów postępowania klinicznego oraz diagnostycznego;
- 1.15. unormowania dotyczące zasad prowadzenia prac badawczych z wykorzystaniem próbek materiału biologicznego, biobankowanie próbek materiału biologicznego pochodzących od człowieka, zasady dotyczące możliwości ich wykorzystania;
- 1.16. inne metody archiwizacji próbek, archiwizacja wyników badań naukowych i testów diagnostycznych, ochrona danych osobowych i jej szczególne znaczenie w kontekście danych genetycznych;
- 1.17. problemy prawne i etyczne w genetyce klinicznej, znajomość obowiązujących przepisów;
- 1.18. Kodeks Etyki Lekarskiej, Kodeks Diagnosty Laboratoryjnego;
- 1.19. Europejska Konwencja Biomedyczna – jej struktura, założenia i znaczenie, inne międzynarodowe dokumenty lub akty prawne mające zastosowanie w genetyce człowieka;

- 1.20. polskie unormowania prawne dotyczące zagadnień klinicznych i diagnostycznych w przypadkach wad rozwojowych oraz chorób uwarunkowanych genetycznie, zasady organizacji i realizacji świadczeń w tym zakresie oraz zapisy określające status, obowiązki i uprawnienia genetyka klinicznego;
- 1.21. współpraca międzyośrodkowa, referencyjność jednostek klinicznych i diagnostycznych, diagnostyka i terapia w ośrodkach zagranicznych (zasady finansowania i wnioskowania o takie świadczenia).

Opanowanie wiedzy ogólnej dotyczącej powyższych zagadnień poza aspektami ściśle zawodowymi ma na celu uzyskanie intelektualnych podstaw do współudziału genetyka klinicznego w debacie publicznej dotyczącej zagadnień z zakresu lub z pogranicza tej specjalności lekarskiej oraz kształtowania tej debaty.

2. Podstawy genetyki klinicznej:

2.1. Podstawy molekularne prawidłowego rozwoju i funkcjonowania organizmu człowieka:

- 2.1.1. komórkowa budowa organizmu; różnicowanie się komórek; powstawanie tkanek, narządów, układów; cykl komórkowy mechanizmy reparacji kwasów nukleinowych; punkty kontrolne; znaczenie genów *TP53* i *Rb1*; podziały komórkowe; więzi międzykomórkowe i komunikacja między komórkami (szlaki: autokryny, parakryny, endokryny, okołokryny (jukstakryny); naturalny „obrót komórkowy”; apoptoza; ultrastruktura komórek eukariotycznych i jej znaczenie w etiopatogenezie oraz klasyfikacji wybranych grup (typów) chorób; macierz zewnątrzkomórkowa (ECM) – składniki; znaczenie w etiopatogenezie wybranych grup chorób;
- 2.1.2. struktura i organizacja genomu człowieka;
- 2.1.3. projekt sekwencjonowania ludzkiego genomu; współczesne rozwiązania technologiczne i metodologiczne wykorzystywane dla celów sekwencjonowania genomu oraz ich zastosowania badawcze i diagnostyczne;
- 2.1.4. genomika i jej warianty, transkryptomika, proteomika i inne „-omiki” – znaczenie poznawcze oraz zastosowania kliniczne; genom, genotyp, fenotyp;
- 2.1.5. 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; haploidalność, diploidalność; pseudogeny;
- 2.1.6. 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);
- 2.1.7. polimorfizmy kwasów nukleinowych (RLFP, VNTR, polimorfizmy mikro- i minisatelitarne; STR; SSR; polimorfizm pojedynczych nukleotydów – SNP);
- 2.1.8. rekombinacja genetyczna w warunkach naturalnych, modele, zaangażowane białka; rekombinacja homologiczna; *crossing over*; zjawisko interferencji; analiza sprzężeń i jej znaczenie praktyczne;
- 2.1.9. enzymy restrykcyjne i ligazy; przykłady; nazewnictwo; sekwencja palindromowa, endonukleaza, egzonukleaza, końce lepkie i tępe; fragmenty

- restrykcyjne; rekombinacja DNA; „inżynieria genetyczna”; RFLP; znaczenie w diagnostyce;
- 2.1.10. niealleliczne, homologiczne rekombinacje (ang. *Nonallelic homologous recombination* – NAHR) między sekwencjami powtarzającymi się o małej liczbie kopii (ang. *low-copy repeats* – LCRs) wewnątrzchromatydowe, wewnątrz- i międzychromosomowe; choroby genomowe;
- 2.1.11. 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;
- 2.1.12. translacja; obróbka potranslacyjna białek;
- 2.1.13. mechanizmy regulacji funkcji genów; ekspresja genów; potranskrypcyjna regulacja ekspresji – metylacja i imprinting genomowy;
- 2.1.14. genom mitochondrialny; struktura; dziedziczenie; znacznie kliniczne mutacje w jego obrębie;
- 2.1.15. polimorfizm a mutacja; podstawy mutagenezy; rodzaje mutacji; zasady ich zapisu;
- 2.1.16. skutki kliniczne mutacji; pojęcia penetracji i ekspresji zidentyfikowanych mutacji; mutacje somatyczne i germinalne (dziedziczne); połowicza utrata funkcji genu (*haploinsufficiency*); utrata heterozygotyczności (LOH);
- 2.1.17. 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;
- 2.1.18. 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;
- 2.1.19. formułowanie i interpretacja wyników molekularnych testów genetycznych; znaczenie baz danych i umiejętność ich wykorzystania.

2.2. Metodyka i znaczenie kliniczne badań molekularnych:

- 2.2.1. izolacja kwasów nukleinowych; standardy oraz ocena ilościowa i jakościowa próbek;
- 2.2.2. techniki „klasyczne” badań kwasów nukleinowych; hybrydyzacja metodą Southerna; hybrydyzacja northern;
- 2.2.3. fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* – FISH; podstawy teoretyczne;
- 2.2.4. techniki i metody elektroforetyczne;
- 2.2.5. PCR – przełom historyczny; podstawy teoretyczne; zasadnicze odmiany metodyczne;
- 2.2.6. diagnostyka nieznanymi i znanymi mutacjami; przesiewowe metody wykrywania mutacji i polimorfizmów w DNA, RNA-SSCP, DGGE, HD, CMC; sekwencjonowanie różnego typu; metody wykrywania znanych mutacji – ASA-PCR, RFLP); metody wykrywania dużych delecji/insercji – hybrydyzacja typu Southern, Long-PCR;

- 2.2.7. sekwencjonowanie nowej generacji; podstawy teoretyczne; platformy; ocena bioinformatyczna;
- 2.2.8. zmiany liczby kopii (CNV); metody diagnostyczne; ich zalety i ograniczenia w diagnostyce przedurodzeniowej i postnatalnej; CGH, macierze CGH (aCGH); inne rodzaje macierzy;
- 2.2.9. Genome-wide association study (GWAS); znaczenie SNP;
- 2.2.10. ocena ekspresji genów w komórkach lub tkankach; profile ekspresyjne;
- 2.2.11. hybrydyzacja typu Western; podstawy teoretyczne (*immuno blot*); *two-dimensional gel electrophoresis*; spektrometria mas (*mass spectrometry*).

2.3. Organizacja genomu na poziomie komórkowym – cytogenetyka:

- 2.3.1. submikroskopowa struktura chromosomów; chromatyna, euchromatyna, heterochromatyna;
- 2.3.2. cykl komórkowy i mechanizmy molekularne kontroli jego przebiegu;
- 2.3.3. podział mejotyczny – cechy charakterystyczne; skutki kliniczne nieprawidłowo przebiegającej mejozy; gametogeneza – oogeneza i spermatogeneza;
- 2.3.4. podział mitotyczny;
- 2.3.5. cechy morfologiczne chromosomów w ocenie mikroskopowej;
- 2.3.6. analiza kariotypu; kariogram; kariotyp konstytucjonalny a kariotyp linii komórek nowotworowych;
- 2.3.7. podział aberracji chromosomowych: aberracje liczbowe i strukturalne chromosomów; poliploidie, aneuploidie (poli-, mono- i nullisomie); aberracje strukturalne zrównoważone i niezrównoważone, dziedziczone lub powstałe *de novo*; fuzje centryczne, translokacje, inwersje, delecje, mikrodelecje (także subtelomerowe), duplikacje, mikroduplikacje, isochromosomy, formy dicentryczne, chromosomy markerowe; chromosomy pierścieniowe; złożone rearanżacje strukturalne, kariotypy mozaikowe; zespoły genów przyległych;
- 2.3.8. disomia jednorodzielska;
- 2.3.9. mechanizmy powstawania aberracji chromosomowych;
- 2.3.10. segregacja fragmentów chromosomowych podczas podziałów komórkowych, dziedziczenie wybranych typów rearanżacji chromosomowych;
- 2.3.11. przyczyny, znaczenie kliniczne, algorytmy postępowania klinicznego i diagnostycznego w przypadkach aberracji liczbowych i strukturalnych;
- 2.3.12. mikromacierze CGH oraz inne metody molekularne w diagnostyce zmian liczby kopii w genomie; weryfikacja cytogenetyczna;
- 2.3.13. inne metody diagnostyczne oparte o analizę liczby kopii w genomie; MLPA; QF-PCR; podstawy teoretyczne;
- 2.3.14. obowiązujące standardy i kontrola jakości badań cytogenetycznych;
- 2.3.15. zasady międzynarodowej nomenklatury i zapisu aberracji chromosomowych oraz zmian liczby kopii w genomie;
- 2.3.16. bazy danych dotyczące korelacji genotypowo-fenotypowych w przypadkach aberracji chromosomowych i zmian liczby kopii w genomie;
- 2.3.17. interpretacja wyników badań cytogenetycznych w diagnostyce przedurodzeniowej i postnatalnej.

2.4. Metodyka i znaczenie kliniczne badań cytogenetycznych:

- 2.4.1. diagnostyka przedurodzeniowa i postnatalna aberracji chromosomowych – wskazania do badań; rozdzielczość badań zależnie od rodzaju wskazań;

- obowiązujące standardy oceny kariotypu; kontrola jakości badań cytogenetycznych;
- 2.4.2. źródła materiału do badań cytogenetycznych – komórki kosmków trofoblastu (biopsja trofoblastu; CVS), komórki płynu owodniowego (amniopunkcja), krew pępowinowa (kordocenteza; kontrola płodowego pochodzenia próbki krwi), limfocyty krwi obwodowej (pobranie krwi żyłnej), fibroblasty skóry (biopsja skóry), komórki szpiku, niehodowane i hodowane linie komórek nowotworowych;
- 2.4.3. hodowle komórkowe; zasady; standardy; podłoża hodowlane; zjawisko Hayflicka;
- 2.4.4. uzyskiwanie ciągłych linii komórkowych („nieśmiertelnianie komórek”) [HaCaT, VERO]; uzyskiwanie dwu- i trójwymiarowych hodowli skóry w kosmetologii; hodowle komórkowe, tkankowe; narządowe; „neotkanki”, „neonarządy”; transformacja spontaniczna, transfekcja, transdukcja, skończone linie komórkowe (FiniteCellLine), zdolność do namnażania się w nieskończoność komórek linii, zwane ciągłym lub nieograniczone linie komórkowe (InfiniteCellLine) w biotechnologii, biofarmacji i toksykologii; banki komórek, np. Europejska Kolekcja Hodowli Komórkowych (ECACC), Amerykańska Kolekcja Hodowli Komórkowych (ATCC); linie komórkowe genetycznie modyfikowane;
- 2.4.5. techniki i metody cytogenetyki klasycznej: metody wybarwiania prążkowego; mozaikowości międzytkankowe; procedury diagnostyczne w przypadkach podejrzewanych niestabilności chromosomowych; algorytmy postępowania diagnostycznego w przypadkach aberracji liczbowych i strukturalnych; identyfikacja chromosomów markerowych przy pomocy technik cytogenetyki klasycznej;
- 2.4.6. techniki i metody cytogenetyki molekularnej: zastosowania, wskazania, zalety i ograniczenia; fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH), zasada działania, rodzaje sond, sondy dostępne komercyjnie i metody uzyskiwania i znakowania sond niekomercyjnych; wielokolorowa FISH; kariotypowanie spektralne (SKY); sondy malujące;
- 2.4.7. cytogenetyka interfazowa: w analizie prenatalnej, postnatalnej, mozaikowościach międzytkankowych, zwłaszcza komórek trudno poddających się hodowlom, w przypadkach kariotypu konstytucjonalnego oraz komórek linii nowotworowych; standardy oceny;
- 2.4.8. kariotypowanie cyfrowe (wirtualne);
- 2.4.9. metody kariotypowania oparte o analizę wariantów liczby kopii: mikromacierze CGH (aCGH), MLPA; QF-PCR w diagnostyce pre- i postnatalnej; zalety, ograniczenia;
- 2.4.10. analiza cytogenetyczna komórek w okresie interfazy;
- 2.4.11. komputerowe systemy analizy kariotypu;
- 2.4.12. nomenklatura i zapisywanie wyniku badań cytogenetycznych; ISCN.

2.5. Dziedziczenie cech:

- 2.5.1. uwarunkowania jednogenowe:
- 2.5.1.1. zasady konstruowania i analizy rodowodu – w chorobach uwarunkowanych jednogenowo; w przypadkach mutacji germinalnych; narzędzia informatyczne; archiwizacja rodowodów,

- 2.5.1.2. dziedziczenie autosomalne dominujące, autosomalne recesywne (identyfikacja heterozygot), dominujące lub recesywne w sprzężeniu z chromosomem X; praktyczne znaczenie inaktywacji chromosomu X; transmisja genów i sekwencji zlokalizowanych w chromosomie Y; kodominacja cech; allele wielokrotne; analiza sprzężeń; markery molekularne; polimorfizmy; RFLP, VNTR, DNA mikrosatelitarne, polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP, potocznie snipy); polimorfizmy białek; cechy polimorficzne w ocenie morfologii chromosomów,
- 2.5.1.3. znaczenie ekspresji i penetracji cech dla oceny toku dziedziczenia; geny modyfikujące,
- 2.5.1.4. ocena ryzyka na podstawie liczby i wieku zachorowań w rodzinie i stopnia pokrewieństwa;
- 2.5.2. dziedziczenie dwu- i poligenowe; rodzinne predyspozycje do dziedzicznych i nabytych zaburzeń rozwojowych oraz chorób o uwarunkowaniach wielogenowych; cechy rodowodu; zasady oceny ryzyka wystąpienia analizowanych cech; patomechanizm i ogólna diagnostyka najczęstszych chorób wielogenowych (wady cewy nerwowej, wady serca i naczyń, inne rozwojowe wady warunkowane wielogenowo, nadciśnienie, cukrzyca, miażdżyca itp.);
- 2.5.3. dziedziczenie odbiegające od klasycznych praw Mendla:
 - 2.5.3.1. dziedziczenie mitochondrialne,
 - 2.5.3.2. disomia jednorodzicielska,
 - 2.5.3.3. piętnowanie genomowe,
 - 2.5.3.4. mutacje dynamiczne; zjawisko antycypacji,
 - 2.5.3.5. 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,
 - 2.5.3.6. mozaikowość i klonalność mutacji;
- 2.5.4. uwarunkowania wieloczynnikowe wad i zaburzeń rozwojowych oraz chorób z udziałem w ich etiopatogenezie czynników lub predyspozycji genetycznych; badania bliźniąt; badania rodzinne typu *case-control studies*; interakcje między czynnikami środowiskowymi i genetycznymi;
- 2.5.5. interakcje wynikające z jednoczesnego nosicielstwa genów silnych predyspozycji i polimorficznych alleli genów predyspozycji słabych i umiarkowanych.

2.6. Zasadnicze elementy embriogenezy i zaburzenia tego procesu:

- 2.6.1. zapłodnienie, okres preembrionalny, okres embrionalny, płód;
- 2.6.2. komórki macierzyste embrionalne i nieembrionalne (somatyczne); komórki toti-, pluri- i multipotencjalne; komórki macierzyste somatyczne – mono-/unipotencjalne;
- 2.6.3. zygota; etapy rozwoju zarodka, kształtowanie się listków zarodkowych, błony płodowe, fałdowanie się zarodka, porównanie cech morfologicznych zarodka i płodu; różnice między zygotą a aktywowaną partenogenetycznie komórką jajową;
- 2.6.4. łożysko, rozwój, budowa, czynność, patofizjologia; sznur pępowinowy;

- 2.6.5. podział wewnątrzrodzajowej jamy ciała; zaburzenia w rozwoju jam ciała, pierwotnych kresek i przepony;
- 2.6.6. tworzenie planu organizmu; specyfikacja osi ciała – oś brzuszno-grzbietowa, oś przednio-tylna – geny *HOX*, oś lewo-prawa (*situs ambigu*, *situs inversus*; wady pojedynczych struktur – dekstrokardia) – geny *SHH* oraz *ZIC3*; specyfikacja biegunowości (polarności); organogeneza – tworzenie się zawiązków i rozwój narządów, także rozwój kończyn;
- 2.6.7. charakterystyka, budowa i funkcja rzęsek; znaczenie dla prawidłowego rozwoju organizmu, utrzymania homeostazy, sprawności funkcjonalnej układu rozrodczego; ciliopatie – cechy i objawy wiodące;
- 2.6.8. „genetyczne mediatory rozwoju”: cząsteczki sygnalizujące i ich receptory; czynniki transkrypcji DNA; składniki substancji międzykomórkowej; enzymy; układy transportowe; inne białka;
- 2.6.9. parakrynnie cząsteczki sygnalizacyjne: rodzina czynników wzrostu fibroblastów (FGF) i ich receptory (FGFR) (migracja, wzrost, różnicowanie się komórek; znaczenie dla rozwoju układu kostnego); rodzina Hedgehog {specyfikacja osi ciała, indukcja płytek nerwowych, kształtowanie kończyn}; rodzina Wnt (specyfikacja osi brzuszno-grzbietowej, tworzenie się mózgu, mięśni, gonad i nerek); rodzina transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β) (m.in. rozwój kości) – znaczenie kliniczne;
- 2.6.10. deformacja (*deformatio*): czynniki matczyne, czynniki płodowe, sekwencja deformacyjna; sekwencja Potter (skąpowodzia); sekwencja Robina (Pierre’a-Robina);
- 2.6.11. przerwanie (*disruptio*): przyczyny, cechy; zespół pasm owodniowych – objawy; sekwencja przerywania;
- 2.6.12. dysplazja (*dysplasio*) – charakterystyka; przykłady: dysplazje kostne, ektodermalne, wrodzone defekty kolagenu, fakomatozy, choroby spichrzeniowe, hamartoma (naczyniaki, znamiona);
- 2.6.13. malformacja (*malformatio*): przyczyny i mechanizmy powstawania, morfogeneza niecałkowita, nadmierna, ektopieczna; charakterystyka, malformacje proste i złożone; zespół malformacyjny; malformacja Dandy’ego-Walkera; malformacja Arnoldda-Chiariego I-IV sekwencja malformacyjna na przykładzie sekwencji holoprocencefalii lub sekwencji wady cewy nerwowej; także sekwencja Potter (jw.); skojarzenia wad rozwojowych; skojarzenie VACTERL i jego elementy w wybranych zespołach chorobowych (zespół Feingolda, anemia Fanconiego, del22q11, zespół Townesa-Brocksa, zespół Pallistera-Hall, asocjacja CHARGE plus objawy wykraczające poza VACTERL);
- 2.6.14. narząd skrzelowy – łuki, kieszonki, bruzdy i błony skrzelowe; zaburzenia w rozwoju narządu skrzelowego; embriogeneza twarzoczaszki i szyi;
- 2.6.15. rozwój poszczególnych układów: oddechowego, pokarmowego, sercowo-naczyniowego, krwiotwórczego, nerwowego, narządów zmysłów i kostnego; rozwój mięśni, rozwój kończyn; rozwój powłok;
- 2.6.16. determinacja gonad (*sex determination*) oraz różnicowanie narządów i cech płciowych (*sex differentiation*); etapy (kaskadowość) rozwoju układu płciowego i geny zasadnicze dla ich przebiegu; znaczenie składu chromosomów płciowych; czynność hormonalna płodowych gonad, rozwój struktur wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych; steroidogeneza i jej zaburzenia; zaburzenia korelacji między składem chromosomów płciowych, rozwojem gonady i narządów płciowych wewnętrznych z fenotypem narządów zewnętrznych po urodzeniu się dziecka.

2.7. Wady rozwojowe:

- 2.7.1. podstawowe pojęcia: agenezja, aplazja, dysgeneza, hipoplazja, inwolucja; atrofia (zanik, także niepełny), hipertrofia (przerost), hiperplazja (rozrost), heterotropia, ektopia, zwielokrotnienie zawiązków, dysrafie, zaburzenia rozdziału lub kanalizacji, przetrwanie struktur przejściowych, odpryskowiaki, *hamartomata*; definicje, przykłady;
- 2.7.2. zasady organizacyjne prawidłowego postępowania diagnostyczno-leczniczego u dziecka z zespołem wad; dokumentacja fotograficzna;
- 2.7.3. profilaktyka pierwotna i wtórna wad rozwojowych;
- 2.7.4. mutageny a teratogeny – rodzaje; mutageneza, kancerogeneza; teratogeneza; teratologia;
- 2.7.5. podłoże genetyczne: choroby mono-, di-, poligenowe, aberracje chromosomowe, uwarunkowania wieloczynnikowe;
- 2.7.6. teratogeny – infekcyjne (diagnostyka w kierunku chorób infekcyjnych u matki i ryzyka infekcji wewnątrzmacicznych u płodu), chemiczne (leki – sposób dokumentowania, czynniki hormonalne matczyne oraz zewnętrzne, używki), fizyczne; choroby matki (embriopatia cukrzycowa, fenyloketonuria matczyzna; FAS/FASD);
- 2.7.7. wady małe i duże; deformacje, przerwania, dysplazje, malformacje (patrz także p. III-2.6);
- 2.7.8. źródła informacji o wadach rozwojowych; organizacja systemu rejestracji wad rozwojowych – przykłady: Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych, EUROCAT, The Victorian Birth Defects Register (VBDR);
- 2.7.9. empiryczna ocena ryzyka wystąpienia wad rozwojowych u członków rodziny pacjenta – przykłady: zwężenie odźwiernika, rozszczepy wargi i/lub podniebienia, wady OUN, wady układu sercowo-naczyniowego; modele matematyczne;
- 2.7.10. podział zespołów wad wrodzonych według Smith's Recognizable Patterns Of Human Malformation:
 - 2.7.10.1. zespoły spowodowane aberracjami chromosomowymi,
 - 2.7.10.2. zespoły niskorosłości niebędące dysplazjami szkieletowym,
 - 2.7.10.3. zespoły z łagodną niskorosłością, wady twarzy (+), narządów płciowych (+/-),
 - 2.7.10.4. zespoły przedwczesnego starzenia się,
 - 2.7.10.5. zespoły nadmiernego wzrostu i towarzyszących wad,
 - 2.7.10.6. zespoły nieprawidłowego rozwoju mózgu i (lub) objawów nerwowo-mięśniowych z towarzyszącymi wadami,
 - 2.7.10.7. zespoły dotyczące głównie twarzy (i podniebienia),
 - 2.7.10.8. zespoły z wadami twarzy i kończyn jako głównymi objawami,
 - 2.7.10.9. zespoły z wadami kończyn jako główną wadą,
 - 2.7.10.10. osteochondrodysplazje oraz zespoły osteochondrodysplazji z marmurkowatością kości; kraniosynostozy; inne dysplazje kostne,
 - 2.7.10.11. zespoły wrodzonych wad metabolizmu,
 - 2.7.10.12. choroby tkanki łącznej,
 - 2.7.10.13. zespoły z guzami hamartomatycznymi,
 - 2.7.10.14. dysplazje ektodermalne,
 - 2.7.10.15. zespoły mające związek z ekspozycją na czynniki środowiskowe,
 - 2.7.10.16. inne zespoły; różne sekwencje; spektra wad; różne asocjacje;
- 2.7.11. wady rozwojowe układu oddechowego;

- 2.7.12. wrodzone wady serca i układu naczyniowego, w tym wady wrodzone łuku aorty;
- 2.7.13. wady rozwojowe jelita pierwotnego przedniego (przełyku, żołądka, dwunastnicy, wątroby i pęcherzyka żółciowego, trzustki, śledziony), jelita pierwotnego środkowego i jelita pierwotnego tylnego;
- 2.7.14. wady przepony;
- 2.7.15. wady rozwojowe nerek i układu moczowego;
- 2.7.16. wady układu nerwowego i narządów zmysłów (patrz także p. IV-6);
- 2.7.17. układowe wady rozwojowe gonad i narządów płciowych:
 - 2.7.17.1. klasyfikacja DSD (Disorders of Sex Development),
 - 2.7.17.2. aberracje chromosomowe, liczbowe i strukturalne, ze szczególnym uwzględnieniem chromosomów płciowych; zaburzenia determinacji gonad i rozwoju narządów płciowych,
 - 2.7.17.3. zaburzenia steroidogenezy; 46,XX DSD, 46,XY DSD; 46,XY CGD,
 - 2.7.17.4. nieprawidłowa determinacja gonad; dysgenezyje 46,XX CGD; 46,XY CGD; mutacje genu *SRY*, dysplazja kampakmeliczna, mutacje genu *SOX9*; zespół Frasiera, zespół Denyscha i Drasha, zespół WAGR, gen *WT1*; duplikacje genu *NROB1 (DAX1)*, duplikacje genu *WNT*; gen *NR5A1(SF1)*; inne geny w etiopatogenezie 46,XY CGD,
 - 2.7.17.5. wpływ innych czynników hormonalnych; zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-gonada-tkanki obwodowej; defekty receptorowe; zespoły niewrażliwości na androgeny (AIS, CAIS, PAIS); agenezyje, aplazje, dysgenezyje, atrofie gonad; izolowane wady gonad i męskiego układu płciowego; izolowane wady gonad i żeńskiego układu płciowego;
- 2.7.18. zespół Smitha, Lemliego i Opitza jako odrębny problem kliniczny, diagnostyczny i terapeutyczny w postępowaniu przedurodzeniowym i postnatalnym;
- 2.7.19. wady powłok; zaburzenia w rozwoju powłoki wspólnej; wady wrodzone skóry, włosów, paznokci, gruczołu i brodawek sutkowych, zębów;
- 2.7.20. badania sekcyjne w przypadkach płodów urodzonych martwo, bez widocznych wad rozwojowych lub z widocznymi wadami rozwojowymi oraz w przypadkach dzieci zmarłych z powodu wad rozwojowych; opis; dokumentacja histopatologiczna; dokumentacja fotograficzna; babygram.

2.8. Dymorfologia:

- 2.8.1. definicja cechy dysmorficznej; podstawowe pojęcia i objawy w dysmorfologii; obowiązujące nazewnictwo;
- 2.8.2. Human Phenotype Ontology; kody HPO;
- 2.8.3. specyfika diagnostyki dysmorfologicznej u 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; dysmorfologia u płodu oraz po urodzeniu się dziecka;
- 2.8.4. cecha fenotypu, objaw, zespół chorobowy; podstawy postępowania różnicującego w przypadkach podejrzenia choroby o podłożu genetycznym; ocena korelacji genotyp-fenotyp;
- 2.8.5. umiejętność zastosowania literatury (Potter's, Bereitser) i komputerowych baz danych (POSSUM, OSSUM, LDDDB, MDDDB) w diagnostyce dysmorfologicznej;
- 2.8.6. fenotyp dysmorficzny w diagnostyce chorób genetycznych wieku dziecięcego; weryfikacja rozpoznań z pomocą innych metod diagnostycznych; znajomość

najważniejszych fenotypów dysmorfii niegenetycznych (TORCH, polekowe itp.) i umiejętność ich różnicowania z zespołami genetycznymi;

2.8.7. Polski Rejestr Wad Rozwojowych.

2.9. Poradnictwo genetyczne:

- 2.9.1. elementy epidemiologii, rachunku prawdopodobieństwa i statystyki matematycznej stosowane w genetyce; genetyka populacyjna, w tym zwłaszcza metody oceny częstości genotypów i nowych mutacji w populacji;
- 2.9.2. pojęcia ryzyka teoretycznego, zmodyfikowanego, empirycznego w genetyce klinicznej; sposoby oceny – w tym obliczania – ryzyka genetycznego; ryzyko genetyczne a ostateczna prognoza i porada genetyczna; komputerowe metody obliczania ryzyka genetycznego; modele matematyczne ryzyka empirycznego w zaburzeniach i chorobach o podłożu wieloczynnikowym;
- 2.9.3. sytuacje szczególne (np. nosicielstwo zrównoważonych anomalii kariotypu) w ocenie ryzyka genetycznego;
- 2.9.4. porada genetyczna: definicja cele, zasady i techniki komunikacyjne w poradnictwie genetycznym; uwarunkowania psychologiczne, etyczne i prawne; indywidualny i rodzinny zasięg porady; elementy porady genetycznej dotyczące rozpoznania, diagnostyki, leczenia, rehabilitacji, opcji prokreacyjnych, opcji życiowych, sytuacji społecznej osoby obciążonej wadą rozwojową lub chorobą o podłożu genetycznym.

IV. Genetyka kliniczna w kontekście wybranych typów zaburzeń

1. Zespoły chorobowe zależne od aberracji chromosomowych:

1.1. aberracje liczbowe:

- 1.1.1. poliploidie – cechy kliniczne;
- 1.1.2. monosomia 45,X; zespół Turnera; zasadnicze objawy; warianty cytogenetyczne; program leczenia hormonem wzrostu;
- 1.1.3. trisomie 13, 18, 21 – zespół Patau, Edwardsa, Downa; inne trisomie autosomalne – znaczenie dla rozwoju organizmu człowieka;
- 1.1.4. trisomie chromosomu 8 i chromosomu 9 w układzie mozaikowym;
- 1.1.5. zespół Klinefeltera; XXY i warianty XXXY, XXXXXY, XYY;
- 1.1.6. polisomie chromosomu Y; kariotyp 47,XYY i jego znaczenie kliniczne;
- 1.1.7. polisomie chromosomu X: XXX, XXXX, XXXXX;
- 1.1.8. kariotypy chimeryczne XX/XY; spektrum cech klinicznych; *ovotesticular DSD*;
- 1.1.9. kariotypy mozaikowe w poszczególnych typach aberracji liczbowych i ich znaczenie dla obrazu fenotypowego;

1.2. aberracje strukturalne:

- 1.2.1. najczęstsze zespoły mikrodelecji: 2q37 (zespół Albrichta; dziedziczna osteodystrofia Albrighta), 4p16.3 (zespół Wolfa-Hirshorna; 4p-), 5p15.1-15.3 (zespół cri-du-chat; 5p-), 7q11.2 (zespół Williamsa), 8q24.12 (zespół Langer-Giediona), 11p13 (WAGR), 15q11-13pat (75%) (zespół Pradera-Williego), 15q11-13mat (70%) (zespół Angelmana), 16p13.3 (25%) (zespół Rubinsteina-Taybiego), 17p12 (zespół Smith-Magenis), 17p13.3 (zespół Millera-Diekera), 22p11.21-pter (zespół Alagille'a), 22q11.2 (zespół DiGeorge'a/VCF), Xp22.33 (gen *SHOX*; niskorosłość, zespół Lériego-Weilla);

- 1.2.2. inne delecje; 1p36; 3p-, 5q35 (zespół Sotosa);
- 1.2.3. mikroduplikacje i duplikacje: 3q; 9p; 10q; 15q; 18p; 18q;
- 1.2.4. chromosomy pierścieniowe pochodzące z chromosomów 4, 5, 9, 13, 18 – zespoły wad i zaburzeń rozwojowych;
- 1.2.5. tetrasomia 12p (zespół Pallistera-Killiana); tetrasomia 22pter->q11 (zespół kociego oka); objawy; diagnostyka cytogenetyczna;
- 1.2.6. zespół łamliwego chromosomu X – mechanizm aberracji, spektrum związanych z nią cech fenotypu;
- 1.3. zespoły niestabilności chromosomowych – objawy kliniczne, powikłania, diagnostyka;
- 1.4. niezgodności między składem chromosomów płciowych a cechami fenotypowymi:
 - 1.4.1. XX *testicular* DSD;
 - 1.4.2. XY CGD (całkowita dysgenезja gonad); XY CGD w przypadkach autosomalnych aberracji strukturalnych;
 - 1.4.3. XX, XY, XX/XY *ovotesticular* DSD oraz inne warianty aberracji liczbowych i strukturalnych w takich przypadkach;
- 1.5. dobór cytogenetycznych badań diagnostycznych u chorych i członków rodzin z poszczególnymi klinicznymi manifestacjami patologii kariotypu.

2. Choroby i zaburzenia o podłożu genetycznym u noworodka i niemowlęcia:

- 2.1. podstawy badania przedmiotowego w pediatrii w odniesieniu do noworodka, niemowlęcia, dziecka starszego; wykorzystanie wiedzy dysmorfologicznej; skala Apgar;
- 2.2. wcześniactwo i wewnątrzmaciczne zahamowanie rozwoju płodu; przyczyny; diagnostyka postnatalna;
- 2.3. infekcje okołoporodowe;
- 2.4. obrzęk uogólniony i miejscowy płodu/dziecka: immunologiczny i nieimmunologiczny;
- 2.5. zespół niewydolności oddechowej noworodka;
- 2.6. zespół nagłej („łóžeczkowej”) śmierci niemowlęcia: przyczyny; profilaktyka;
- 2.7. zasady konsultacji wielospecjalistycznych i algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku trudności z ustaleniem płci fenotypowej noworodka;
- 2.8. zasady stosowania i interpretacji różnych technik diagnostycznych w pediatrii (diagnostyka biochemiczna, cytogenetyczna, molekularna, obrazowa; EKG, EEG, obiektywne badanie słuchu; podstawowe badanie neurologiczne);
- 2.9. badania przesiewowe noworodków: populacyjne (u noworodków), prenatalne, celowane, selektywne (w grupach ryzyka), indywidualne:
 - 2.9.1. organizacja badań przesiewowych i ośrodki je wykonujące w Polsce;
 - 2.9.2. definicja i zasady badania przesiewowego; znaczenie testu przedobjawowego; prawidłowe pobieranie krwi na bibułę i błędy w tym zakresie; schemat przepływu bibuł i etykiet z kodem paskowym; efekty ekonomiczne Programu Badań Przesiewowych; poradnictwo genetyczne;
 - 2.9.3. badania przesiewowe w kierunku fenuloketonurii (PKU), wrodzonej niedoczynności tarczycy (WNT) i mukowiscydozy (CF) (wartości decyzyjne dla testów potowych; Nanoduct NaCl; jontoforeza polikarpinowa Cl-) – podstawy merytoryczne, weryfikacja wyników badań przesiewowych; najczęstsze genotypy *CFTR* w Polsce;

- 2.9.4. badania przesiewowe w kierunku wybranych wad metabolizmu; zasięg terytorialny i procent populacji noworodków; rzadkie wady metabolizmu w badaniach przesiewowych – tandemowa spektrometria mas (LC/MS/MS); aminoacydurie (AA); acydurie organiczne i inne zaburzenia metabolizmu pośredniego (AO), zaburzenia transportu i beta-oksydacji kwasów tłuszczowych (FAO); deficyt dehydrogenazy średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCAD) – spektrum jonów; MS/MS a GC/MS;
- 2.9.5. diagnostyka różnicowa w badaniach przesiewowych MS/MS;
- 2.10. przesiewowe badania słuchu;
- 2.11. wczesna diagnostyka głuchoty i niedosłuchu;
- 2.12. czynniki wpływające w okresie ciąży na cechy fenotypowe noworodka; cukrzyca matki, fenyloketonuria matczyna; ekspozycja płodu na alkohol, FAS/FASD; infekcje wewnątrzmaciczne, TORCH; IUGR – diagnostyka pre- i postnatalna;
- 2.13. wrodzone zaburzenia odporności: objawy, diagnostyka;
- 2.14. fenotyp w przypadkach wybranych chorób uwarunkowanych genetycznie rozpoznawanych w okresie noworodkowym, wczesna diagnostyka i postępowanie w przypadkach podejrzenia wrodzonych wad metabolizmu i endokrynopatiach uwarunkowanych genetycznie – testy przesiewowe, pełna diagnostyka, leczenie objawowe, przyczynowe; diety eliminacyjne;
- 2.15. wczesne wykrywanie wad rozwojowych; objawy kliniczne, diagnostyka, postępowanie zachowawcze i inwazyjne w najczęstszych zespołach wad; szczególne ograniczenia postępowania anestezyjologicznego i chirurgicznego w niektórych zespołach wad; rehabilitacja w przypadkach wad rozwojowych;
- 2.16. zaburzenia determinacji gonady i różnicowania cech płciowych; wady rozwojowe zewnętrznych i wewnętrznych narządów płciowych; skala Pradera; genetycznie uwarunkowane endokrynopatie, wrodzone wady steroidogenezy i ich diagnostyka biochemiczna i molekularna; płeć fenotypowa i metrykalna;
- 2.17. zespół dziecka wiotkiego; zaburzenia rozwoju;
- 2.18. zmiany guzopodobne i nowotwory wieku dziecięcego (patrz także p. IV-8):
 - 2.18.1. odpryskowiaki (*heterotopia, choristoma*): definicja, umiejscowienie;
 - 2.18.2. *hamartoma*: definicja, umiejscowienie;
 - 2.18.3. zmiany łagodne: naczylniaki krwionośne (*hemangioma*); odróżnienie naczylniaków od wad układu naczyniowego; naczylniaki limfatyczne (*lymphangioma*); potworniaki okolicy krzyżowo-guzicznej (*sacroccocygeal teratoma*);
 - 2.18.4. nowotwory złośliwe: nerwiak zarodkowy (*neuroblastoma*); gen *ALK*; amplifikacja genu *NMYC* jako czynnik prognostyczny; siatkówczak (*retinoblastoma*); guz Wilmsa (*nephroblastoma*); zespół WAGR; gen *WT1*; zespół Denysa-Drasha; zespół Frasiera; zespół Beckwitha-Wiedemanna (BWS); guz Wilmsa bez związku z mutacjami w genie *WT1*; zespół Li-Fraumeni; fakomatozy – stwardnienie guzowate, geny *TSC1/TSC2*; choroba von Hippa-Lindaua; zespół Gorlina, nerwiakowłókniakowatości NF1 i NF2; zespół Legiusa; zespoły mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych (MEN);
- 2.19. wady rozwojowe (patrz cz. III-2.7);
- 2.20. wrodzone wady metabolizmu (patrz cz. IV-1);
- 2.21. inne choroby narządowe i układowe uwarunkowane genetycznie;
- 2.22. podstawowe elementy psychologii klinicznej dziecka i pedagogiki specjalnej; wybór i zastosowanie technik wczesnej interwencji i rehabilitacji w chorobach uwarunkowanych genetycznie; prawna i społeczna pomoc dla dziecka z wadami

rozwojowymi, niepełnosprawnością intelektualną, chorobami uwarunkowanymi genetycznie; organizacje reprezentujące pacjentów i ich rodziny oraz współpraca z nimi.

3. Zaburzenia wczesnego dzieciństwa oraz wieku rozwojowego:

- 3.1. prawidłowy fizyczny, psychiczny i społeczny rozwój dziecka w różnych okresach życia; czynniki wpływające na rozwój dziecka; indywidualny profil rozwojowy dziecka; ilościowe metody oceny wzrostu i rozwoju; siatki centylowe; akceleracja rozwoju; zaburzenia wzrastania i rozwoju; zaburzenia dojrzewania płciowego; zaburzenia rozwoju psychomotorycznego i psychicznego; opóźnienie rozwoju ruchowego, mowy, niedosłuch, zaburzenia zachowania, wady wymowy; profilaktyka zaburzeń rozwoju;
- 3.2. opóźnienie rozwoju psychosomatycznego: przyczyny; postępowanie różnicujące;
- 3.3. niskorosłość: przyczyny, algorytmy postępowania diagnostycznego;
- 3.4. neurogenetyka wieku dziecięcego (patrz także IV-7);
- 3.5. niepełnosprawność intelektualna; autyzm; zachowania ze spektrum autystycznego;
- 3.6. zaburzenia okresu pokwitania: menarche, adrenarche, thelarche, pubarche; przedwczesne dojrzewanie płciowe (*pubertas praecox*); opóźnione dojrzewanie płciowe (*pubertas tarda*);
- 3.7. hipogonadyzm hiper- i hipogonadotropowy u dziewcząt i kobiet; pierwotny i wtórny brak miesiączki; zaburzenia miesiączkowania; postępowanie różnicujące; aberracje chromosomowe; deficyty hormonalne i receptorowe; genetyczne uwarunkowania funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-gonada;
- 3.8. wady rozwojowe narządów płciowych u dziewcząt i kobiet, w tym struktur pochodzących z kanałów Müllera;
- 3.9. hipogonadyzm hiper- i hipogonadotropowy u chłopców i mężczyzn; postępowanie różnicujące; aberracje chromosomowe; deficyty hormonalne i receptorowe; genetyczne uwarunkowania funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-gonada; ultrasonograficzna ocena wielkości jąder; orchidometr;
- 3.10. wady rozwojowe narządów płciowych u chłopców i mężczyzn (przyczyny, różnicowanie), w tym agonadyzm, aplazja gonad, atrofia jąder, wnetrostwo, spodziectwo, wierzchniactwo; wrodzone wady steroidogenezy; niedobór 5-alfa-reduktazy; zespół struktur przetrwałych po kanałach Müllera; geny *AMH* i *AMHR*.

4. Wrodzone wady metabolizmu:

- 4.1. specyfika wrodzonych wad metabolizmu jako chorób rzadkich; definicje chorób rzadkich i ultrarzadkich w ustawodawstwie europejskim i krajowym; dane epidemiologiczne; organizacja świadczeń medycznych w tym zakresie; Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich; klasyfikacja wrodzonych wad metabolizmu; system ICD-10; sieci ORPHANET, ERNDIM i inne; miejsce i rola stowarzyszeń rodzicielskich w chorobach rzadkich;
- 4.2. diagnostyka z wykorzystaniem metod naukowo-badawczych; kontrola jakości rzadko wykonywanych badań biochemicznych; zakresy wartości kontrolnych i referencyjnych rzadko wykonywanych badań specjalistycznych; metody LC-MS/MS; GC-MS; tandem MS;
- 4.3. szczegółowa diagnostyka wad metabolicznych; wskazania, interpretacja; 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, deficyt biotynidazy, glikozylacja transferyny, oznaczanie mukopolisacharydów, oligosacharydów, Sulfitest, SAICAR, inne); testy czynnościowe w wadach metabolizmu; obciążenie glukozą, glukagonem, test głodowy; obciążenie fenyloalaniną, BH4; test z allopurynolem; test niedotlenienia ramienia; badania *post mortem*;
- 4.4. wiodące objawy kliniczne w poszczególnych kategoriach wad metabolizmu: diagnostyka, postępowanie różnicujące; zasady postępowania terapeutycznego; poradnictwo genetyczne;
- 4.5. stany kliniczne wymagające uwzględnienia w różnicowaniu wady metabolizmu: metaboliczne stany nagłego zagrożenia życia; obrzęk płodu; zespół nagłego zgonu noworodka lub niemowlęcia; zaburzenia biochemiczne (hipoglikemia, hiperamonemia, kwasica metaboliczna i ketoza, kwasica mleczanowa); opóźnienie lub regres rozwoju psychoruchowego; zespół dziecka wiotkiego; męczliwość; cechy dysmorficzne; zmiany narządowe (uszkodzenie i powiększenie wątroby, kardiomiopatia, tubulopatia, inne); zaburzenia endokrynne (zaburzenia morfogenezy i/lub funkcji przysadki, tarczycy, nadnerczy, przytarczyc, i innych); zaburzenia rozwoju i funkcji narządów zmysłów (ślepotą, głuchota); nietypowe objawy kliniczne (np. zapach, kolor moczu) i biochemiczne (anemia makrocytowa, wakuolizacja limfocytów, hipofosfataza, hipocholesterolemia, niski poziom kreatyniny, alfa-fetoproteina, kwas moczowy, glukoza w PMR, inne); zespół „intoksykacji” noworodka; objawy; postępowanie różnicowe; zespół „intoksykacji”: z ketozą, bez kwasicy – choroba syropu klonowego (ang. *Maple Syrup Urine Disease* – MSUD); z ketozą i kwasicą – acydemie organiczne;
- 4.6. zaburzenia metabolizmu aminokwasów i białek: patogeneza, skutki kliniczne, diagnostyka, postępowanie terapeutyczne; zaburzenia detoksyfikacji amoniaku (cykl mocznikowy), w tym: deficyt transkarbamyloazyornityny (OTC), deficyt karbamylofosforanu (CPS1), cytrulinemia, acyduria argininobursztynowa, argininemia, zespół HHH; klasyczne acyduurie organiczne – propionowa, metylomalonowa (MMA), izowalerianowa (IVA), 3-metyloglutakonowa I-III, 3-metylokrotonyloglicynuria i inne; „mózgowe” acyduurie organiczne (acyduria glutarowa typu I; GA1); deficyt MHBD, choroba Canavan, acyduria L-2-hydroksyglutarowa, encefalopatia etylomalonowa; inne; zaburzenia metabolizmu biotyny; zaburzenia metabolizmu fenyloalaniny (PKU, fenyloketonuria; mutacja *PAH*; PKU matczyne jako narastający problem epidemiologiczny), tyrozyny (tyrozinemia typu I i II), histydyny; lizyny (GA1; hiperlizynemie I i II), tryptofanu (tryptofanemia); zaburzenie transferu grup metylowych i aminokwasów siarkowych: deficyt MHFR, deficyt syntazy metioniny, hiperhomocysteinemia, homocystynuria, deficyt oksydazy siarczynu i kofaktora molibdenowego; zaburzenia wchłaniania i transportu kobalaminy oraz jej metabolizmu wewnątrzkomórkowego – lizosomalne, cytozolowe, mitochondrialne; zaburzenia transportu aminokwasów; lizynuryczna nietolerancja białka; cystynuria; choroba Hartnupów; iminoglicynuria; inne wady metabolizmu aminokwasów i białek;
- 4.7. choroby mitochondrialne: definicja, patomechanizm, epidemiologia, heterogenność kliniczna, biochemiczna i genetyczna; system fosforylacji oksydacyjnej (OXPHOS); mutacje w genach mitochondrialnych i jądrowych; dziedziczenie matczyne, AR, AD, X-linked, przypadki sporadyczne; cechy

- mitochondriów: poliploidalność mitochondriów, szybkie tempo ewolucji, heteroplazmia i wartość progowa (*threshold effect*), segregacja mitotyczna (efekt *bottleneck*) w oogenezie, ekspansja klonalna; cechy mutacji mtDNA; objawy chorób mitochondrialnych; algorytm diagnostyczny w przypadkach chorób mitochondrialnych, biopsja mięśnia: kompleksowe potwierdzenie rozpoznania, ocena morfologiczna (włókna RRF); badanie histochemiczne; badania proteomiczne; analiza enzymatyczna; analiza molekularna; zespół mitochondrialny IPCZD;
- 4.8. klasyczne fenotypy mitochondrialne: MELAS – encefalopatia mitochondrialna, kwasica mleczanowa, epizody udaropodobne (tRNA^{Leu}); MERRF – padaczka miokloniczna, włókna RRF w mięśniu (tRNA^{Lys}); KSS – zespół Kearnsa-Sayre’a (delecja mtDNA); zespół Alpersa (encefalohepatopatia), mutacje w genie *POLG*; zespół Pearsona; MNGIE (encefalopatia, zaburzenie motoryki jelit); PLEO (oftalmoplegia zewnętrzna, delecja mtDNA, *POLG*); zespół NARP (także postać MILS), zespół (asocjacja) MEGDEL; zespół (asocjacja) GRACILE; zespół Sengersa;
 - 4.9. zespół Leigha (podostra dziecięca encefalopatia martwicza): patogeneza, objawy kliniczne, diagnostyka biochemiczna; kompleks oksydazy cytochromu c (COX); gen *SURF1*; badania populacyjne; schemat diagnostyki molekularnej;
 - 4.10. zespół Lebera (LHON): objawy kliniczne, częstość występowania; mutacja m.11778G>A;
 - 4.11. deficyt LCHAD (LCHADD); utlenianie (β -oksydacja) kwasów tłuszczowych w obrębie mitochondriów (FAO); patomechanizm i diagnostyka różnicowa zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych; profil acylokarnityn; badania przesiewowe w przypadkach objawowych i przedobjawowych (u noworodków) odpowiednio z użyciem GC/MS lub MS/MS oraz MS/MS; geny *HADHA* (mutacja c.1528G>C) i *HADHB*; badania populacyjne; epidemiologia; napadowe wymioty z odwodnieniem (MADD:M); polineuropatia obwodowa (LCHADD, MCADD); niedoczynność przytarczyc (LCHADD, def. MTP); opóźnienie rozwoju psychoruchowego z padaczką SCADD); wrodzone malformacje mózgu i nerek (MADD:S); tubulopatia (def. CPT1); hiperinsulinizm (SCHADD); VLCAD – fenotypy; pierwotny deficyt karnityny (CUD);
 - 4.12. zaburzenia replikacji mitochondrialnego DNA – zespoły deplecyjne; postaci mitochondrialnego zespołu deplecyjnego (MDS); biopsja mięśnia; biopsja wątroby; badania biochemiczne; podłoże i diagnostyka molekularna; wykorzystanie mikromacierzy;
 - 4.13. delecje mtDNA; mechanizmy, naprawa; główne fenotypy; postępująca oftalmoplegia (porażenie) zewnętrznych mięśni oka (PEO), zespół Kearnsa-Sayre’a (KSS), zespół Pearsona (PS); objawy kliniczne; diagnostyka molekularna; wtórne zespoły delecji wielokrotnych; zespół MNGIE (encefalopatia mitochondrialna z zaburzeniami neurologicznymi i żołądkowo-jelitowymi); zaburzenia komunikacji międzygenomowej związane z wielokrotnymi delecjami i/lub deplecją mtDNA; delecje – objawy u dorosłych; skutki deplecji; mutacje genu *RRM2B*; niemowlęcy wielonarządowy zespół MDS (AR), młodzieńcza encefalopatia z deplecją lub delecją (AR), PEO z wielokrotnymi delecjami mtDNA (AD); mutacje *POLG1*, *Twinkle*;
 - 4.14. algorytm różnicowania acydemii mleczanowej; zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych; zaburzenia ketolizy; deficyt SCOT (mutacje genu *OXCT1*); deficyt 3-oksotiolazy; zaburzenia biosyntezy kreatyny; deficyty GAMT, AGAT, transportera kreatyny;

- 4.15. zaburzenia metabolizmu węglowodanów: fruktozuria, fruktozemia; galaktozemia, deficyt galaktokinazy, deficyt epimerazy UDP-galaktozy; zaburzenia glukoneogenezy; łagodna i ciężka postać deficytu karboksylazy pirogronianu, deficyt karboksykinazy fosfoenolopirogronianu; ostre kryzy związane z deficytem fruktozo-1,6-biofosfatazy; glikogenozy wątrobowe – w tym typu I (von Gierke), typu II (choroba Pompego; postaci dziecięca, młodzieńcza, dorosłych), typu III a-c (ch. Coriego/Forbesa), typy IV-XI (patrz także choroby spichrzeniowe); zaburzenia metabolizmu glicerolu, nietolerancja glicerolu; deficyt kinazy glicerolu; zaburzenia metabolizmu polioli (polialkohole; D-arabitol, L-arabitol, erytrytol, rybitol, inozytol); szlak poliolowy; szlak pentoz; reduktaza aldozy (ALR2); deficyt aktywności izomeryzy rybozo-6-fosforanu; badania polioli – biomarkerów nowej grupy chorób metabolicznych u dzieci z mnogimi wadami rozwojowymi, hepatosplenomegalią lub leukodystrofią o nieznannej etiologii; badania u dzieci autystycznych wskaźników: D-arabitol/kreatynina oraz D/L-arabitol i/lub rybitol/kreatynina; zaburzenia metabolizmu pentozy; wrodzone zaburzenia transportu glukozy deficyty GLUT1, GLUT2; zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy (deficyt SGLT1); glukozuria nerkowa (deficyt SGLT2);
- 4.16. 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; zespół cyklicznych wymiotów; hipoglikemia po 1 r.ż.; przetrwała hipoglikemia hiperinsulinemiczna u dzieci (PHHI);
- 4.17. wrodzony hiperinsulinizm (CHI); hiperinsulinizm występujący rodzinnie; regulacja wydzielania insuliny; cukrzyca noworodków; kanał potasowy ATP-zależny; białko Kir6.2, mutacje genu *KCNJ11* – spektrum kliniczne; białko receptora SUR1 (mutacje genu *ABCC8*); mutacje genu glukokinazy (*GCK*); SCHAD; zespół hiperinsulinizm-hiperamonemia (GLDH);
- 4.18. cukrzyca typu 1 jako choroba autoimmunologiczna; podłoże poligenowe; loci genowe IDDM1-18; występowanie rodzinne; badania bliźniąt; geny *PTPN22* oraz *SUMO4*; inne postaci cukrzycy typu 1 uwarunkowane monogenowo – autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruczołowej typu 1 (zespół APECED; gen *AIRE*) sprzężony z chromosomem X zespół dysregulacji immunologicznej, poliendokrynopatii i enteropatii (IPEX, gen *FOXP3*);
- 4.19. inne specyficzne typy cukrzycy: defekt genetyczny czynności komórek β – cukrzyce monogenowe typu MODY 1-11 (*Maturity Onset Diabetes of the Young*); jednogenowe formy cukrzycy typu 2 – defekt α i/lub β receptora insulinowego – leprechaunizm, zespół Rabsona i Mendenhalla, cukrzyca lipodystroficzna; zespół ciężkiej insulinooporności (gen *ART2*; aktywność transportera GLUT4); insulinooporność, cukrzyca, nadciśnienie (gen *PPAR γ*); mutacje/rearanżacje mtDNA (MIDD, MELAS; zespół Pearsona – szpikowo-trzustkowy); poligenowe postaci cukrzycy typu 2; zaburzenia innych szlaków metabolicznych współistniejących z cukrzycą;
- 4.20. zaburzenia metabolizmu steroli; szlak biosyntezy cholesterolu a zaburzenia embriogenezy; dysplazja szkieletowa Greenberga; jedna z postaci zespołu Antleya-Bixlera (lanosteroloza), zespół CHILD oraz CDPX2 (chondrodysplazja punkcikowa); latosteroloza; RSH/SLOS; desmosteroloza; zaburzenia związane z sygnalizacją Sonic Hedgehog; inne białka z rodziny hedgehog; szlak sygnałowy SHH-PTCH1-2-SMO (SMOH; SMOOTHENED)-GLI 1-3; aktywacja lub hamowanie ekspresji genów polarności; znaczenie w rozwoju kończyn,

- ustalaniu osi ciała: grzbietowo-brzusznej, prawo-lewej; miejsca i gradient ekspresji, wytworzenie odpowiedniego wzorca rozwojowego; prawidłowa migracja i różnicowanie się komórek w OUN, ustalenie osi grzbietowo-brzusznej w rozwijającym się przodomózgowiu; ustalenie przednio-tylnej osi kończyn; prawidłowe różnicowanie somitów jamy brzusznej; hoploproencefalia jako jeden ze skutków mutacji genu *SHH*; mutacje lub rearanżacje *GLI3*; zespół Greiga; zespół Pallistera i Hall; zespół polidaktylii; gen *CREBBP*; zespół Rubinsteina i Taybiego (RSTS); gen *TWIST1*; zespół Saethre'a i Chotzena (SCS);
- 4.21. zaburzenia syntezy kwasów żółciowych z cholestazą i zaburzeniami wchłaniania; ksantomatoza mózgu i ścięgien;
- 4.22. choroby spichrzeniowe; układ endosomalno-lizosomalny; znaczenie lizosomów; transport lizosomalny; endocytoza; fagocytoza; autofagia; enzymy lizosomalne; choroby lizosomalne; epidemiologia; patomechanizm; diagnostyka histopatologiczna, biochemiczna, molekularna; zaburzenia degradacji wielocukrów, lipidów, białek, zaburzenia transportu lizosomalnego, zaburzenie krążenia lizosomalnego; mukopolisacharydozy (MPS I, II, IIIabcd, IVab, VI, VII, IX); oligosacharydozy (fukozydoza, α - β -mannosidoza, asp. glucosaminuria, choroba Schindlera, sialidozy I, II); sfingolipidozy; gangliozydozy (GM1- typy I-III, GM2) (ch. Taya-Sachs, ch. Sandhoffa), galaktosialidozy, leukodystrofia metachromatyczna (MLD; diagnostyka genu *ARSA*), choroba Niemann i Picka typu I (N-P A i B), ch. Gaucher I - III, ch. Fabry'ego, ch. Krabbe'go, ch. Farbera, mukosulfatydoza (MSD); *GM2 activator protein*, *SAP C*); mukolipidozy (ML II, III, IV); spichrzanie lipidów (N-P C, ch. Wolmana, CESD, ch. Farbera); defekty transportu lizosomalnego; cystynoza, ch. spichrzania kwasu sialowego (ch. Salla; ISSD), ch. Danona, zespół Chediaka-Higashiego (CHS), zespół Hermansky'ego-Pudlaka (HPS); ceroidolipofuscynozy (neuralne) (typy 1-9; niemowlęca, późnoniemowlęca, młodzieńcza, dorosłych, pycnodysostosis-catepsin K);
- 4.23. objawy chorób lizosomalnych; znaczenie aktywności resztkowej zaangażowanych enzymów; enzymatyczne leczenie substytucyjne w chorobach lizosomalnych;
- 4.24. peroksysomy; znaczenie fizjologiczne; metabolizm peroksysomalny; peroksyny, geny *PEX*; choroby peroksysomalne; zaburzenia biogenezy peroksysomów; zespół Zellwegera; adrenoleukodystrofia noworodkowa, u dzieci i u osób dorosłych (ALD w sprzężeniu z chromosomem X); zaburzenia peroksysomalnej β -oksydacji; rizomeliczna chondrodysplazja punkcikowa; diagnostyka różnicowa; ch. Refsuma;
- 4.25. wrodzone zaburzenia glikozylacji białek (biosyntezy glikoprotein – CDG); struktura, lokalizacja i funkcja glikanów; klasyfikacja: defekty N-glikozylacji białek, defekty O-glikozylacji białek, defekty glikozylacji glikosfingolipidów oraz kotwic glikozylo-fosfatydylo-inozytolowych (GPI-anchors), złożone defekty N- i O-glikozylacji oraz defekty innych szlaków metabolicznych zaburzające glikozylację; diagnostyka CDG; metoda elektroogniskowania transferyny; objawy kliniczne CDG-Ia; mutacje genu *PMM2*; objawy kliniczne MPI-CDG (CDG-Ib); obraz kliniczny CDG-Ic; inne CDG; typy Ia do Iq oraz IIa do IIL; deficyty enzymatyczne i odpowiedzialne za nie geny; zróżnicowanie cech klinicznych;
- 4.26. zaburzenia metabolizmu lipoprotein; hipercholesterolemia; rodzinna hipercholesterolemia; rodzinny deficyt ApoB-100 (FDB); sitosterolemia; mieszane hiperlipidemie, hiperlipidemia typu III (rodzinna), rodzinna złożona hiperlipoproteinemia; hipertrójglicerydemie, rodzinna chylomikronemia, rodzinna hipertrójglicerydemia a zespół metaboliczny; zaburzenia metabolizmu HDL, deficyt ApoAI, ch. Tangers, ch. rybich oczu, rodzinna hiperalfalipoproteinemia;

- zmniejszenie poziomów LDL i trójglicerydów – rodzinne hipo- oraz abetalipoproteinemie;
- 4.27. zaburzenia metabolizmu puryn (PRPS); deficyty ADSL, AMPD1, APRT, ADA (wśród objawów klinicznych SCID), NP, ksantynuria, rodzinna młodzieńcza nefropatia hipeurikemiczna, zespół Lesha i Nyhana (gen *HPRT1*); zaburzenia metabolizmu pirymidyn; wrodzona acyduria orotowa (deficyt UMPS); deficyty UMPH-1 (gen *NT5C*), DPD (*DPYD*), TP (klinicznie MNGIE), DHP (*DPYS*), ureidopropionazy (*UPBI*); zespół deplecji nukleotydów;
- 4.28. neurotransmitery i ich metabolity w płynie mózgowo-rdzeniowym; zaburzenia metabolizmu amin biogennych, dystonia DOPA-wrażliwa, deficyty BH₄, TYH, AADC, MAO, beta-hydroksylazy dopaminy; zaburzenia metabolizmu GABA, deficyt GABA, deficyt SSADH; zaburzenia metabolizmu pirydoksyny, drgawki witamino-B₆ zależne; inne zaburzenia: drgawki odpowiadające na kwas foliowy; deficyt GLUT1; hiperekpleksja;
- 4.29. postępujące zaburzenia neurologiczne; pierwotne niedobory witamin E i B₁; deficyt syntazy LTC₄; choreoakantocytoza, zespół McLeoda; zespół Sjögrena i Larssona; *ataxia teleangiectasia*;
- 4.30. zaburzenia transportu i zużytkowania metali: choroba Wilsona; choroba Menkesa.
- 4.31. inne zaburzenia z przewagą zmian w wątrobie: niedobór α₁ – antytrypsyny; hemochromatozy; zespół Criglera i Najjara oraz zespół Gilberta; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; zespół Dubina i Johnsona, zespół Rotor; zespół Alagille'a.

5. Wybrane zagadnienia genetyczne w ginekologii i położnictwie:

- 5.1. ginekologia wieku dziecięcego i dziewczęcego; ocena rozwoju płciowego;
- 5.2. zaburzenia okresu pokwitania: menarche, adrenarche, thelarche, pubarche; przedwczesne dojrzewanie płciowe (*pubertas praecox*); opóźnione dojrzewanie płciowe (*pubertas tarda*) – kryteria;
- 5.3. hipogonadyzm hiper- i hipogonadotropowy u dziewcząt i kobiet; pierwotny i wtórny brak miesiączki; zaburzenia miesiączkowania; postępowanie różnicujące; aberracje chromosomowe; deficyty hormonalne i receptorowe; genetyczne uwarunkowania funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-gonada;
- 5.4. całkowite dysgenezyje gonad (46,XX CGD; 46,XY CGD); ryzyko gonadoblastoma i/lub dysgerminoma; gonadektomia;
- 5.5. przedwczesne wygasanie funkcji jajników (POF); uwarunkowania poligenowe i wieloczynnikowe; zespoły kliniczne, diagnostyka; badania pod kątem FRAXA, FRAXE; dystrofia miotoniczna; inne przyczyny POF;
- 5.6. mieszana dysgenezyja gonad;
- 5.7. wady rozwojowe narządów płciowych u dziewcząt i kobiet, w tym struktur pochodzących z kanałów Müllera;
- 5.8. zespół niewrażliwości na androgeny (AIS); obraz kliniczny; podział na grupy; CAIS, PAIS; algorytm postępowania diagnostycznego; diagnostyka molekularna genu *AR*; poradnictwo genetyczne;
- 5.9. wybrane przykłady genetycznie uwarunkowanych zespołów i chorób z predyspozycją do nowotworów w ginekologii: dziedziczny rak piersi i jajnika – typ 1/typ 2 – geny *BRCA1/BRCA2*; dziedziczny rozlany rak żołądka (ang. *hereditary diffuse gastric cancer* – HDGC); zespół Cowdena; zespół Li-Fraumeni 1 (LIFR-1); zespół Lyncha (II) HNPCC dziedziczny rak jelita grubego bez

- polipowatości, zespół Peutza-Jeghersa; ataksja telanagiektazja (AT) (patrz również cz. IV;
- 5.10. uwarunkowania genetyczne niepłodności u kobiet: aberracje chromosomowe, zaburzenia determinacji gonad, wady narządów płciowych, zaburzenia hormonalne i defekty receptorów dla poszczególnych hormonów w osi podwzgórze-przysadka-gonada;
- 5.11. wybrane przyczyny niepowodzeń położniczych:
- 5.11.1. epidemiologia; ocena kliniczna ciąży; przebieg i czas utraty ciąży; ocena płodu; kalkulacja ryzyka powtórzenia się niepowodzeń położniczych zależnie od zidentyfikowanych przyczyn;
- 5.11.2. aberracje chromosomowe; aberracje liczbowe i strukturalne u płodu; ocena dysmorfologiczna płodu; analiza cytogenetyczna tkanek płodu;
- 5.11.3. nosicielstwo zrównoważonych aberracji chromosomowych przez rodziców; kalkulacja ryzyka posiadania dziecka z niezrównoważeniem kariotypu; znaczenie inwersji chromosomowych;
- 5.11.4. przyczyny przedimplantacyjnych niepowodzeń ciąży;
- 5.11.5. mozaikowość ograniczona do łożyska (CPM); CPM a IUGR; CPM a disomia jednorodzicielska (UPD);
- 5.11.6. zaburzenia fazy lutealnej;
- 5.11.7. choroby matki, leki, używki, urazy; wady rozwojowe dróg rodnych; mięśniakowatość macicy i jej uwarunkowania genetyczne; inne genetycznie uwarunkowane choroby matki;
- 5.11.8. diagnostyka w przypadkach kontaktu lub ryzyka wystąpienia u ciężarnej infekcji, zwłaszcza wirusowych; profilaktyka; ocena ryzyka wystąpienia infekcji wewnątrzmacicznej u płodu; monitorowanie płodu;
- 5.11.9. zagadnienia immunologiczne związane z niepowodzeniami położniczymi; przeciwciała antyfosfolipidowe i antykardiolipinowe; czynnik V Leiden;
- 5.12. techniki wspomaganego rozrodu (ART); IVF, ICSI:
- 5.12.1. algorytmy postępowania klinicznego i diagnostycznego;
- 5.12.2. diagnostyka prekonceptyjna (gamet) – cytogenetyczna, molekularna; wskazania, ograniczenia, interpretacja wyników badań;
- 5.12.3. diagnostyka w okresie preembrionalnym (preimplantacyjna diagnostyka blastomerów, komórek blastocysty) – cytogenetyczna, molekularna; wskazania, ograniczenia, interpretacja wyników badań;
- 5.12.4. dane epidemiologiczne dotyczące wad i zaburzeń rozwojowych u dzieci urodzonych dzięki ART na tle wskaźników charakteryzujących populację ogólną;
- 5.12.5. dawstwo gamet; matka zastępcza; problemy etyczne, psychologiczne i formalno-prawne;
- 5.12.6. bankowanie własnych gamet ze względu na zagrożenia zdrowotne;
- 5.13. diagnostyka przedurodzeniowa płodu:
- 5.13.1. Program Badań Prenatalnych w Polsce: organizacja, warunki szczegółowe;
- 5.13.2. diagnostyka przedurodzeniowa nieinwazyjna I i II trymestru: markery ultrasonograficzne, markery biochemiczne; test podwójny, potrójny, zintegrowany;
- 5.13.3. zasady obliczania ryzyka na podstawie przesiewowej diagnostyki nieinwazyjnej; ocena ryzyka wystąpienia aneuploidii, otwartych wad OUN i innych nieprawidłowości u płodu;

- 5.13.4. nieinwazyjna diagnostyka w oparciu o wolne płodowe kwasy nukleinowe płodu we krwi matki; wolny (pozakomórkowy) płodowy DNA (cfDNA);
- 5.13.5. znaczenie technik obrazowych w rozpoznawaniu wad rozwojowych oraz chorób o podłożu genetycznym u płodu; USG, CT, MRI, fetoskopia, inne techniki;
- 5.13.6. kwalifikacja do diagnostyki inwazyjnej, grupy wskazań; ośrodki referencyjne; poradnictwo genetyczne;
- 5.13.7. sposoby uzyskiwania materiału pochodzenia płodowego (amniopunkcja – fizjopatologia płynu owodniowego, biopsja trofoblastu – cechy, ocena materiału biopsyjnego, kordocenteza – obligatoryjne potwierdzenie płodowego pochodzenia krwi); znaczenie USG w monitorowaniu przebiegu pobierania materiału; ryzyko związane z zabiegiem uzyskiwania materiału do badań; konstrukcja zgody ciężarnej (rodziców) na diagnostykę inwazyjną;
- 5.13.8. techniki cytogenetyki klasycznej i molekularnej; macierze CGH, diagnostyka molekularna – zależnie od wskazań; zasady prowadzenia hodowli komórkowych; kontaminacja materiałem matczynym; rekomendacje, standardy; kontrola jakości badań;
- 5.13.9. szybka diagnostyka aneuploidii; FISH, MLPA, QF-PCR; techniki alternatywne; zalety i ograniczenia;
- 5.13.10. trudności interpretacyjne podczas badań cytogenetycznych i molekularnych płodu; zrównoważone aberracje chromosomowe, mozaikowość, chromosomy markerowe; warianty liczby kopii o nieznanym skutkach fenotypowych; kontaminacja materiałem matczynym;
- 5.13.11. diagnostyka przedurodzeniowa w ciążyach mnogich;
- 5.13.12. przerwanie ciąży w przypadkach ciężkiego, nieodwracalnego uszkodzenia płodu; uwarunkowania formalno-prawne; zagadnienia psychologiczne, problemy etyczne; profilaktyka wtórna, klauzula sumienia;
- 5.13.13. eugenika.

6. Nieprawidłowości rozwoju i funkcji układu płciowego u mężczyzn:

- 6.1. wady rozwojowe narządów płciowych u mężczyzn; wady jąder, agenezja, aplazja, atrofia, poliorchia, wnętrostwo; wady ujścia cewki moczowej, spodziectwo, wierzchniactwo; 46,XY DSD; przyczyny; wrodzone defekty steroidogenezy;
- 6.2. mutacje genu *CFTR* będące przyczyną wrodzonego niedorozwoju (braku) nasieniowodów (CAVD, CBAVD);
- 6.3. izolowany hipogonadyzm hipogonadotropowy u mężczyzn (HHI); zespół Kallmanna; inne przyczyny HHI;
- 6.4. hipogonadyzm hipergonadotropowy; zespół Klinefeltera i jego warianty; inne przyczyny pierwotnego niedorozwoju lub uszkodzenia jąder (gonad);
- 6.5. autosomalne aberracje chromosomowe powodujące zakłócenia spermatogenezy bez zaburzeń determinacji jądra;
- 6.6. morfologia nasienia; zmiany ilościowe i jakościowe; nieprawidłowe formy plemników;
- 6.7. azoospermia; oligozoospermia; analiza AZF; analiza mapy delecyjnej chromosomu Y; inne geny odpowiadające za zaburzenia spermatogenezy i/lub nieprawidłowe formy plemników.

7. Neurogenetyka:

- 7.1. wady rozwojowe i choroby układu nerwowo-mięśniowego o podłożu genetycznym: związane z aberracjami chromosomowymi, choroby jednogenowe o dziedziczeniu mendlowskim (autosomalne, sprzężone z chromosomem X); choroby mitochondrialne; choroby lizosomalne; choroby wielogenowe; choroby o uwarunkowaniach wieloczynnikowych; choroby o nieznanym etiologii; dziedziczne choroby z zaburzeniami ruchowymi; dystrofie mięśniowe, zaniki mięśniowe pochodzenia rdzeniowego, miopatie metaboliczne; padaczki;
- 7.2. wady rozwojowe OUN; przyczyny wybranych typów wad: wieloczynnikowe (bezmózgowie, beczaszki, przepuklina rdzeniowa lub mózgowo-rdzeniowa), mutacje jednogenowe (zespół Meckela, zespół Roberts'a – pseudotalidomidowy, zespół Jarcho-Levina, zespół HARD/E, zespół przepukliny mózgowo-rdzeniowej w odcinku lędźwiowym ze zwężeniem odbytu), aberracje chromosomowe, czynniki teratogenne, czynniki matczyne;
- 7.3. mechanizm powstawania wad OUN: dysgenezy (zaburzony rozwój przodomózgowia z zamknięciem cewy nerwowej, m.in.: bezmózgowie, cyclopia, holoprocencephalia), dysrafie (zaburzenia zamknięcia cewy nerwowej: meningocoele, encephalocoele, dysgenezy ciała modzelowatego, malformacja Arnolda-Chiariego, zwężenie wodociągu, malformacja Dandy'ego-Walkera i inne), zaburzenia rozwoju bruzd i migracji (bezzakrętowość [gładkomózgowie, lizencefalia], szeroko- i drobnzakrętowość, heterotopia, schizencefalia); zaburzenia objętości mózgu (małomózgowie, wielkomózgowie), fakomatozy – nerwiakowłóknikowość, stwardnienie guzowate, zespół Sturge'a-Webera, ch. von Hippel-Lindaua);
- 7.4. małogłowie: definicja, epidemiologia; m. bezwzględne i względne, izolowane i syndromiczne; m. pierwotne i wtórne; przyczyny: nieinfekcyjne choroby OUN w okresie pre- i postnatalnym, wrodzone infekcje wewnątrzmaciczne płodu; związki chemiczne/leki, ch. matki w ciąży, czynniki socjodemograficzne; przyczyny genetyczne: aberracje chromosomowe (trisomie 13, 18, 21; strukturalne [delecja 4p, delecja 18p, delecja 13q, delecja 18q], zespoły mikrodelecyjne Millera i Diekera, Angelmana, Williamsa, zespoły niestabilności chromosomowych [zespół Nijmegen, zespół Blooma]), choroby monogenowe (m. pierwotne AR – m. prawdziwe, MCPH; m. rodzinne AD, zespoły Seckela, Retta, Cornelia de Lange, Rubinsteina-Taybiego, wrodzone błędy metabolizmu (zespół Smitha-Lemliego-Opitza [SLOS], fenyloketonuria); choroby wieloczynnikowe;
- 7.5. zespół Retta, patomechanizm, objawy, epidemiologia, diagnostyka; białko transkrypcyjne MECP2; regulacja genów *A2BPI*, *GAMT*, *BDNF*;
- 7.6. wodogłowie: definicja, epidemiologia; wodogłowie z zamknięcia (zakłócenie powrotu żylnego), wodogłowie komunikujące (restrykcja napływu krwi tętniczej); w. w przypadkach wad cewy nerwowej, w zaburzeniach rozwojowych OUN, w. izolowane (ze stenozą wodociągu Sylwiusza, sprzężone z chromosomem X – spektrum L1, w. AR; w. wrodzone komunikujące (malformacja Arnolda-Chiariego I-IV); przyczyny: aberracje chromosomowe (trisomie 13, 18, mozaikowe trisomie 9p i 9q, triploidie, aberracje strukturalne), zespoły monogenowe (zespół Walkera-Warburga, hydrothalus, zespół Meckela, SLOS, mukopolisacharydozy (choroba Hunter i Hurler), niedokrwistość Fanconiego, skojarzenia wad wrodzonych i dysrupcje (m.in. VACTERL, hydranencefalia, pencefalia);

- 7.7. zespoły akrocefalosyndaktylii I-V: zespół Aperta (*FGFR2*), zespół Carpentera (*RAB23*), zespół Goodmana, zespół Saethre-Chotzena (*TWIST1*), zespół Pfeiffera (z. Noacka; *FGFR1* lub *FGFR2*); objawy kliniczne;
- 7.8. kraniosynostozy zależne od mutacji i rearanżacji genów *FGFR1-3*: zespół Pfeiffera, typy 1-3, zespół Aperta, zespół Beare'a-Stevensona, zespół Crouzona; izolowane synostozy szwu wieńcowego zależne od *FGFR2* lub *FGFR3*, zespół Jacksona-Weissa, zespół Muenke; inne kraniosynostozy: zespół Loeysa-Dietza (*TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*), zespół Saethre-Chotzena (*TWIST1*), zespół Shprintzena-Goldberga;
- 7.9. leukodystrofie: globoidalna (ch. Krabbego), metachromatyczna, fibrynoidalną (ch. Alexandra), gąbczasta (ch. Canavan), sudanofilna, adrenoleukodystrofia, adrenomie-loneuropatia, ch. Pelizaeusa-Merzbachera, ch. Refsuma, niedobór wielu sulfataz;
- 7.10. choroby neurodegeneracyjne; poliglutaminopatie, tauopatie i synukleinopatie;
- 7.11. fakomatozy i niektóre typy guzów nowotworczych: stwardnienie guzowate (*TSC1-2*), neurofibromatozy 1 i 2, zespół Sturga'a-Webera, zespół von Hippa-Lindaua, zespół Klippa-Trénaunaya, ataksja-teleangiektazja, hipomelanoza Ito, ogniskowa dysplazja korowa Taylora, ch. Rendu-Oslera-Webera, nietrzymanie barwnika (zespół Blocha-Sulzbergera), zespół Gorlina-Goltza, zespół Schimmelpenninga-Feuersteina-Mimsa; niektóre oponiaki i glejaki;
- 7.12. mutacje dynamiczne (premutacja a mutacja); TREDs; ch. Huntingtona (HD), część ataksji rdzeniowo-mózdkowych; ataksja Friedreicha (FRDA rdzeniowo-opuszkowy zanik mięśni (SBMA; zespół Kennedy'ego); dystrofie miotoniczne (DM 1 i 2), zespół ataksji i drżenia związany z kruchym chromosomem X (FXTAS), postępująca padaczka miokloniczna (EPM1; zespół Unverrichta-Lundborga);
- 7.13. aspekty kliniczne choroby Huntingtona; rola huntingtyny w patofizjologii choroby; modele komórkowe; gen *HTT*; sekwencja CAG; mutacja dynamiczna; antycypacja „odojcowska” o „odmatczyna”; interpretacja liczby powtórzeń; standardy i procedury związane z poradnictwem genetycznym oraz ustaleniem wskazań do diagnostyki postnatalnej lub przedurodzeniowej;
- 7.14. choroby z grupy Charcot-Marie-Tooth (CMT) – dziedzicznych neuropatii ruchowo-czuciowych (HMSN): klasyfikacja, geny, objawy;
- 7.15. genetycznie uwarunkowane choroby prionowe;
- 7.16. ataksje rdzeniowo-mózdkowe (SCA; nabyte, sporadyczne, dziedziczne – AD, AR, X-linked; mitochondrialne; selektywna utrata neuronów; inkluzje wewnątrzjądrowe); podział; typy kliniczne; ksantomatoza mózgowo-ścięgniasta (cholestanoloza; grupa ataksji dziedzicznych AR związanych z defektem metabolicznym);
- 7.17. genetycznie uwarunkowane choroby nerwowo-mięśniowe: uszkodzenie neuronu ruchowego (na poziomie komórki rogu przedniego – zanik rdzeniowy mięśni; pierwotne stwardnienie zanikowe boczne); uszkodzenie neuronu ruchowego (na poziomie nerwu obwodowego – neuropatie ruchowe); uszkodzenie złącza nerwowo-mięśniowego (miastenia; zespoły miasteniczne); uszkodzenie mięśnia (miopatie – dystrofie mięśniowe; zespoły miotoniczne; wrodzone defekty strukturalne i metaboliczne; miopatie nabyte);
- 7.18. rdzeniowy zanik mięśni: SMA1 (ch. Werdniga-Hoffmanna), SMA2 (postać pośrednia), SMA3 (ch. Kugelberga-Welander); geny *SMN1-2*;
- 7.19. dziedziczne dystonie DYT1-24; uogólnione i ogniskowe; dystonia torsyjna typu 1; dystonia typu 11 (dystonia miokloniczna); współwystępowanie objawów dystonicznych z miokloniami;
- 7.20. dystrofie mięśniowe Duchennea i Beckera (DMD, BMD); gen dystrofiny; diagnostyka: CPK, EMG, biopsja mięśnia, przedurodzeniowa i postnatalna diagnostyka molekularna DMD, BMD;

- 7.21. dystrofie miotoniczne: klasyfikacja; dystrofia miotoniczna typu 1, patogenezą, ekspansja powtórzeń CTG w genie *DMPK*; dystrofia miotoniczna typu 2 (zespół Richera, PROMM); gen *ZNF9*; ekspansja powtórzeń CCTG; niestabilność powtórzeń CTG/CCTG;
- 7.22. dziedziczne (rodzinne) paraplegie spastyczne (HSP, SPG);
- 7.23. niepełnosprawność intelektualna: klasyfikacja, etiologia oraz wybrane aspekty diagnostyczne; gen *FMR1* oraz skutki fenotypowe jego premutacji i mutacji; różne mechanizmy molekularne powstawania mutacji dynamicznych; efekt kliniczny; zespół kruchego chromosomu X (FraX; zespół Martina i Bella); zespół drżenia i ataksji związany z kruchym chromosomem X (FXTAS); przedwczesne wygasanie funkcji jajników – POF1 (Xq26-q28; obszar obejmujący gen *FMR1*; premutacja) oraz POF2 (Xq13.3-q21.1);
- 7.24. choroby otępienne; definicje otępienia; choroba Alzheimera (AD); postaci: rodzinna (FAD), sporadyczna (SAD) oraz wczesna (EOAD) lub późna (LOAD); geny predyspozycji, w tym gen *APP* (AD1), gen *APOE4* (AD2) oraz geny preseniliny 1 and 2 (*PSEN1* [AD3] i *PSEN2* [AD4]); mutacje genu *TREM2* (*TREML2*) jako czynnik ryzyka AD;
- 7.25. padaczki; mioklonie; mioklonie korowe – krótkotrwałe i szybkie; mioklonie podkorowe (pozapiramidowe) – nieregularne i wolne; mioklonie pniowe – rytmiczne i bardzo szybkie (tzw. miorytmie); mioklonie rdzeniowe; mioklonie idiopatyczne – nieznaną etiologią choroby; mioklonie jako objaw główny; padaczki o charakterze wrodzonym i nabytym; ciężkie padaczki miokloniczne; postępujące padaczki miokloniczne;
- 7.26. choroba Parkinsona; postaci i przebieg kliniczny; patogenezą; ciała Lewy'ego; genetyczne czynniki predyspozycji w przypadkach rodzinnych i sporadycznych; geny: *SNCA* (α -synukleina), *PRKN* (parkina), *LRRK2* (dardaryna) i inne; także *GBA* (glucocerebrozydaza; ch. Gauchera);
- 7.27. stwardnienie rozsiane (MS, SM), elementy predyspozycji genetycznej w kompleksie HLA-MHC oraz poza tym systemem; GWAS; SNPs;
- 7.28. rodzicielskie piętnowanie genomu: zespoły Pradera-Williego i Angelmana (chromosom 15), zespoły Beckwitha-Wiedemanna, Silvera-Russella oraz dystonia miokloniczna (chromosom 11), rzekoma oraz rzekomo-rzekoma niedoczynność przytarczyc (chromosom 20), przemijająca cukrzyca noworodków (TNDM1-3; chromosom 6 lub 7);
- 7.29. diagnostyka choroby Wilsona – aspekty biochemiczne i genetyczne diagnostyczne;
- 7.30. podłoże genetyczne wrodzonych zaburzeń i wad rozwojowych naczyń OUN; podłoże genetyczne udarów mózgu; CADASIL; gen *NOTCH3*; sprzężenie z migreną hemiplegiczną.

8. Onkogenetyka:

- 8.1. elementy molekularnej patogenezы nowotworów; grupy genów zaangażowanych w rozwój procesów nowotworowych i mechanizm ich działania;
- 8.2. dziedziczne uwarunkowania nowotworów (geny supresjonujące, mechanizm dwu trafień, utrata heterozygotyczności – LOH), najważniejsze dziedziczne predyspozycje nowotworowe, HBC, HOC, HNPCC, FAP, zespoły MEN, zespół VHL, zespół Li-Fraumeni, siatkówczak i inne lokalizacje, zaburzenia reparacji DNA jako predyspozycja nowotworowa;

- 8.3. zasady i specyfika analizy rodowodowo-klinicznej i diagnostyki molekularnej w rozpoznawaniu dziedzicznych predyspozycji do nowotworów, poradnictwo, profilaktyka i terapia;
- 8.4. onkohematologia: podstawy wiedzy o chłoniakach i białaczkach, diagnostyka technikami cytogenetycznymi, różnicowanie chorób nowotworowych szpiku z innymi zespołami hematologicznymi, rozpoznanie podtypu białaczki, znaczenie diagnostyki cytogenetycznej szpiku w rokowaniu, ustaleniu grup ryzyka, optymalizacji i monitorowaniu chemioterapii i przeszczepów szpiku; rola badań molekularnych w wykrywaniu specyficznych przegrupowań genów swoistych dla białaczek i chłoniaków;
- 8.5. podstawy wiedzy o cytogenetyce i genetyce molekularnej guzów litych i jej znaczeniu w diagnostyce, monitorowaniu, rokowaniu w wybranych nowotworach;
- 8.6. zespoły genetyczne predysponujące do rozwoju raka jelita grubego; dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości (HNPCC)/zespół Lyncha;
- 8.7. zespoły polipowatości żołądkowo-jelitowej: rodzinna polipowatość z gruczolakowatością (FAP); postać klasyczna i łagodna FAP; polipowatość gruczolakowata MAP;
- 8.8. zespoły polipowatości hamartomatycznej: zespół Peutza-Jeghersa; polipowatość młodzieńcza; zespół PTEN hamartoma (zespół Cowdena);
- 8.9. rodzinie występujące zespoły genetyczne, ze zwiększoną predyspozycją do raków piersi: HBOC – geny wysokiej penetracji *BRCA1* i *2*; ryzyko wystąpienia nowotworów (w tym przede wszystkim raka piersi) u nosicieli mutacji w genach *BRCA1/BRCA2* lub *CHEK2*; geny o pośrednim stopniu penetracji tworzące spektrum wieloczynnikowego dziedziczenia predyspozycji do raka piersi; choroby genetyczne, w których istnieje podwyższone ryzyko rozwoju choroby nowotworowej piersi lub jajnika: zespół Li-Fraumeni, zespół Cowdena; rozlany rak żołądka (HDGC); zespół Peutza-Jeghersa;
- 8.10. ogólne zasady postępowania leczniczego i profilaktycznego w rodzinach, w których występuje agregacja guzów piersi i/lub jajnika; dobór technik badań obrazowych; czynniki potencjalnie modyfikujące stopień ryzyka zachorowania na raka piersi; zasady kierowania na genetyczne testy przesiewowe w kierunku genetycznej predyspozycji do raka piersi i/lub jajnika;
- 8.11. wybrane przykłady genetycznie uwarunkowanych zespołów i chorób z predyspozycją do nowotworów w ginekologii (patrz rozdz. IV-5);
- 8.12. genetycznie uwarunkowane predyspozycje do nowotworów u dzieci (patrz rozdz. IV-2);
- 8.13. zaburzenia, choroby, zespoły o podłożu genetycznym, z predyspozycją do nowotworów: nadmierne wzrastanie, przerost połowiczny lub innego typu asymetria ciała; izolowany przerost połowiczny: zespół Beckwitha-Wiedemanna (BWS); zespół Proteusza (PS); zespoły związane z mutacjami szlaku RAS-MAPK: zespół LEOPARD (składowe akronimu; gen *PTPN11*), zespół Noonan a mutacje germinalne *PTPN11*, zespół Costello, zespół sercowo-twarzowo-skrótny;
- 8.14. wrodzone zespoły niestabilności chromosomowych: zespoły związane z zaburzeniem mechanizmów naprawy pęknięć dwuniciowego DNA (zespoły cechujące się łamliwością chromosomów): zespół Nijmegen i NBSLD, ataksja-teleangiektazja i ATLD, zespół Blooma, anemia Fanconiego; diagnostyka cytogenetyczna i molekularna; zasady; defekty helikaz DNA, inne, rzadsze zespoły o podłożu genetycznym prowadzące do defektu helikaz DNA;
- 8.15. chromosomopatie związane z ryzykiem nowotworzenia;

- 8.16. geny związane z umiarkowaną lub słabą predyspozycją do zachorowań na nowotwory; mechanizmy takich predyspozycji np. związane z naprawą uszkodzonego DNA, metabolizmem karcynogenów, mechanizmem działania hormonów, czynnikami wzrostowymi i ich receptorami;
- 8.17. markery nowotworowe: β -hCG, AFP, LDH (guzy germinalne), CEA, Ca 19-9 (rak jelita grubego), PSA (rak prostaty), CEA (rak rdzeniasty tarczycy), kalcytonina (RRT – rak rdzeniasty tarczycy; screening u krewnych 1 linii chorych na MEN2a i rodzinie występujący RRT; także guzy neuroendokrynne oraz raki drobnokomórkowe), tyreoglobulina (zróżnicowane postaci raka tarczycy, choroba Gravesa-Basedowa, zapalenie tarczycy), Ca 125 (rak jajnika), Ca 19-9 (rak trzustki, rak żołądka), AFP (rak wątrobowokomórkowy), Ca 15-3 (rak piersi) łańcuchy lekkie Igs (szpiczak mnogi), NSE (neuroblastoma, niektóre guzy neuroendokrynne), 2-mikroglobulina (chłoniaki niezłośliwe; AIDS, wirusowe zapalenie wątroby, choroby autoimmunologiczne), SCC (raki płaskonabłonkowe, np. szyjki macicy, także raki drobnokomórkowe), S-100 (czerniak; także białka MIA, TA90; metabolity melaniny – 5-SCD; niektóre cytokiny i cząsteczki adhezyjne – VCAM-1, ICAM-1; w rutynowych badaniach stosuje się oznaczanie aktywności LDH i poziom CRP); doświadczenie lekarza, prawidłowo przeprowadzone badanie przedmiotowe, zachowanie odpowiedniego trybu życia, edukacja i samokontrola ze strony pacjenta.

9. Podłoże genetyczne chorób nowotworowych w hematologii (hematoonkogenetyka):

- 9.1. krwiotwórcze komórki macierzyste; molekularne podstawy hematopoezy; różnicowanie się megakariocytów, erytrocytów, monocytów, limfocytów B i T, neutrofilii, eozynofili, bazofili; ogniska hematopoezy; molekularne podstawy migracji krwiotwórczych komórek macierzystych i progenitorowych;
- 9.2. rozpuszczalne czynniki białkowe i ich receptory w procesie krwiotworzenia; chemokiny i ich receptory; szlaki sygnałowe w regulacji hematopoezy;
- 9.3. badanie cytogenetyczne w hematoonkologii: ustalenie (uściślenie) rozpoznania; ustalenie rokowania (ew. czynniki rokownicze), wybór właściwej metody leczenia, ocena efektywności, monitorowanie leczenia, monitorowanie choroby resztkowej, ocena przebiegu choroby (ewolucja kariotypu); remisja cytogenetyczna, częściowa, całkowita; remisja FISH; remisja molekularna; cytogenetyka klasyczna, FISH, chromoprobe FISH, M-FISH, M-FISH/SKY, SKY, HR-CGH, aCGH, analiza molekularna; RT-PCR; RQ-PCR; zalety i ograniczenia stosowanych technik;
- 9.4. metody monitorowania chimeryzmu poprzyszczepowego – metody cytogenetyczne; chromosomy X i Y, K/M (FISH); metody serologiczne; metody molekularne – PCR-VNTR, STR, sekwencje makrosatelitarne, PCR, elektroforeza kapilarna, ABI Prism, RQ-PCR;
- 9.5. ostre białaczki limfoblastyczne (ALL); kryteria diagnostyczne i rokownicze; aberracje liczbowe: hiperdiploidia, pseudodiploidia, hipodiploidia; t(12;21)/TEL-AML1; niekorzystne rokowniczo t(9;22)/BCR-ABL; t(4;11)/AF4-MLL; t(1;19)/PBX/E2A; inne aberracje z udziałem genu *MLL*; RT-PCR; FISH z sondą typu split *MLL*;
- 9.6. ostre białaczki szpikowe (AML): epidemiologia, czynniki mutagenne; klasyfikacja WHO; klasyfikacja według FAB; wczesne objawy kliniczne; kryteria diagnostyczne; obraz komórkowy szpiku; przerwa białaczkowa; zmiany w narządach wewnętrznych; znaczenie kliniczne i rokownicze wybranych typów aberracji chromosomowych; aberracje pierwotne i wtórne, ewolucja klonalna; grupy ryzyka genetycznego w AML według MRC i SWOG/ECOG;

- 9.7. badania molekularne; AML z powtarzającymi się zmianami genetycznymi; AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją (MRC); nowotwory mieloidalne związane z wcześniejszą chemio-/radioterapią (najczęściej innego nowotworu); grupa AML niesklasyfikowanych inaczej (ang. *Not Otherwise Specified* – NOS); mięsak mieloidalny; mieloproliferacje związane z zespołem Downa; nowotwory plazmocytoidalne kom. dendrytycznych;
- 9.8. zespoły mielodysplastyczne (MDS) pierwotne (bez udowodnionej ekspozycji) i wtórne (z ekspozycją); epidemiologia; klasyfikacja WHO; podział według FAB; mechanizm; cechy i kryteria kliniczne, diagnostyczne i rokownicze; trepanobiopsja szpiku; nieskuteczna hematopoeza (dyserytropoeza, dysgranulopoeza; dysmegakariopoeza); skłonność do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML); międzynarodowy system prognostyczny dla MDS (ang. *International Prognostic Scoring system* – IPSS); typy aberracji chromosomowych o znaczeniu rokowniczym; aberracje klonalne; aberracje strukturalne a geny zaangażowane w regulację cyklu komórkowego, regulacje proliferacji i/lub różnicowania komórek hematopoetycznych (komórek macierzystych szpiku oraz komórek progenitorowych), geny czynników transkrypcyjnych, czynników wzrostowych, białek receptorowych, geny kodujące białka oporności wielolekowej;
- 9.9. nowotwory mieloproliferacyjne (ang. *myeloproliferative neoplasms* – MPN); klasyfikacja WHO; przewlekła białaczka szpikowa (CML) BCR/ABL(+), przewlekła białaczka neutrofilowa (CNL), czerwienica prawdziwa (PRV), pierwotne zwłóknienie szpiku (PMF), nadpłytkowość samoistna (ET), pierwotne zwłóknienie szpiku (PMF); przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL) (bez del 4q), przewlekła białaczka eozynofilowa niesklasyfikowana inaczej (CEL-NOC), mastocytoza MCD), zespół hipereozynofilowy (HES); MPN niesklasyfikowane; powolna faza przewlekła, zaostrenie/faza ostra – przejście w przelom blastyczny, ostrą białaczkę szpikową (AML) lub zespół mielodysplastyczny (MDS); różnicowanie; chromosom Ph; aktywująca mutacja *JAK2*;
- 9.10. nowotwory mieloproliferacyjne z eozynofilią i zaburzeniami *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*;
- 9.11. choroby limfoproliferacyjne; chłoniaki nieziarnicze B- i T-komórkowe (ang. *non-Hodgkin lymphoma* – NHL); przewlekła białaczka limfatyczna (CLL); wpływ ekspresji mikroRNA; gen *BCL2*, zahamowanie apoptozy; geny *TP53*, *ATM*; szpiczak mnogi/plazmocytowy (MM): epidemiologia, klasyfikacja, mechanizm, cechy i kryteria kliniczne, diagnostyczne i rokownicze; wybór metody leczenia;
- 9.12. hematopoeza; karcinogeneza; leukemogeneza; wrodzone zaburzenia prowadzące do nowotworów układu krwiotwórczego; uwarunkowania chromosomowe i monogenowe; dziedziczne mutacje genów nadzorujących punkty kontrolne G1/S, G2/M („gatekeepers”, np. *RBI*); dziedziczne mutacje genów strzegących stabilności genomu („caretakers”, np. *TP53*, *BRCA1/2*); mutacje *BRCA1/2*, *NOD2*, *CHEK2*, *CDKN2A(p16)*, *TP53*, *NF1* itp.; mutacje genów specyficznie zaangażowanych w prawidłową hematopoezę; *AML1 (CBFA)*, *TNFA*, *IL10*, *MLL (myeloid-lymphoid leukemia gene)*; znaczenie genów homeoboksowych *HOX*), *JAK2* (historyczne znaczenie mutacji V617F);
- 9.13. zespół Downa a białaczka; przemijający zespół mieloproliferacyjny (ang. *transient myeloproliferative disorder* – TMD); podatność na ostrą białaczkę megakarioblastyczną (AMKL), nabyte mutacje *GATA-1 (+CBF)*; dodatkowe kopie genów *AML1*, *ERG*; podatność na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL), nabyte mutacje *JAK2*; mechanizmy mniejsza podatność na guzy lite; większa wrażliwość na cytostatyki;

- 9.14. zespoły łamliwości chromosomów: anemia Fanconiego (FA); ryzyko MDS, AML; geny *FANCA-FANCN*; interakcje z *BRCA1, RAD51*; aberracje chromosomowe; test mitomycynowy; zespół Nijmegen (NBS); zmienność ekspresji; ryzyko ALL, NHL; złamania, pęknięcia chromosomów, t(7;14), inv(7); gen *NBS1*; mutacja 657del5; ataksja-teleangiektazja (ATM); ryzyko białaczek limfoblastycznych; mutacja *ATM* („gatekeeper”); t(7;14); zespół Wernera; ryzyko NHL, mutacja *WRN*; naprawa dwuniciowych pęknięć DNA; przedwczesne starzenie się; zespół Wiscotta-Aldricha; ryzyko NHL; gen *WASP*; anemia Blackfana-Diamonda; dziedzicznie AD; ryzyko AML, osteosarcoma; dysfunkcja rybosomów; *Thrombocytopenia/absent radius* (TAR).

10. Podstawy molekularne chorób układu wewnętrznego:

- 10.1. wybrane nefropatie jednogenowe; jednogenowe postacie nadciśnienia tętniczego, jednogenowe choroby kłębuszków nerkowych;
- 10.2. wielotorbielowatość nerek – cechy kliniczne, diagnostyka, badania molekularne, poradnictwo genetyczne;
- 10.3. molekularne podstawy działania hormonów i ich receptorów; hormony podwzgórzowe i przysadkowe; ich działanie; defekty genów dla poszczególnych hormonów i ich receptorów;
- 10.4. pierwotne i wtórne niedoczynności obwodowych gruczołów wydzielania dokrewnego;
- 10.5. wrodzona niedoczynność tarczycy; badania przesiewowe; wrodzone defekty białek wiążących hormony tarczycy; zespoły oporności na hormony tarczycy; genetyczne uwarunkowania autoimmunologicznych chorób tarczycy;
- 10.6. steroidogeneza; mechanizm działania hormonów steroidowych; zasadnicze genetycznie uwarunkowane defekty steroidogenezy i związane z tym zmiany szlaków metabolicznych; niedobory enzymatyczne;
- 10.7. choroby dziedziczne prowadzące do niedoczynności kory nadnerczy; genetycznie uwarunkowane choroby prowadzące do nadczynności kory nadnerczy; wrodzony przerost (formalnie: rozrost) kory nadnerczy; skutki kliniczne, uwarunkowania molekularne, diagnostyka przedurodzeniowa i postnatalna; możliwości terapeutyczne; wrodzone zespoły nadmiaru mineralokortykosteroidów;
- 10.8. guzy chromochłonne; nerwiakowłókniakowatość typu 1;
- 10.9. dziedziczne zespoły wielogruzołowe i dziedziczne zespoły nowotworowe z objawami ze strony gruczołów wydzielania wewnętrznego – MEN1 i MEN2; podłoże molekularne, obraz kliniczny;
- 10.10. molekularne podstawy hematopoezy; fizjologia krwiotwórczych komórek macierzystych; wykorzystanie terapeutyczne komórek macierzystych;
- 10.11. uwarunkowane monogenowo choroby układu sercowo-naczyniowego (kardiomiopatia przerostowa, kardiomiopatia rozstrzeniowa, zaburzenia rytmu serca);
- 10.12. choroby układu sercowo-naczyniowego uwarunkowane wieloczynnikowo; uwarunkowania genetyczne powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłymi chorobami nerek.

11. Genetyka chorób innych narządów i układów:

- 11.1. choroby serca i układu krążenia: uwarunkowania genetyczne miażdżycy, nadciśnienia, kardiomiopatii, zespołów „długiego QT”, wady serca jako składowa chorób jednogenowych;

- 11.2. choroby nerek: torbielowatość nerki, defekty transportu kanalikowego, patologie nerek jako składowa zespołów jednogenowych;
- 11.3. przewód pokarmowy: mukowiscydoza, hemochromatoza, genetyczne uwarunkowania w zaburzeniach wchłaniania i choroba trzewnej;
- 11.4. choroby skóry: dysplazje ektodermalne, ichtiozy, keratodermie i hiperkeratozy, fakomatozy;
- 11.5. genetyka w okulistyce: wrodzone zaćmy, wrodzone zaniki nerwu wzrokowego, retinopatie, dystrofie i degeneracje plamkowe, wybrane zmiany oczne (ptoza, astygmatyzm, mikroftalmia, coloboma, ectropion, guzki Lisha itp.) jako zmiany diagnostyczne w chorobach jednogenowych i zespołach wad;
- 11.6. genetycznie uwarunkowane zaburzenia biosyntezy hormonów, defekty receptorów hormonalnych;
- 11.7. hemofilie; inne genetycznie uwarunkowane skazy płytkowe, naczyniowe i osoczone.

12. Immunogenetyka. Wrodzone niedobory odporności:

- 12.1. elementy i funkcje układu odpornościowego; narządy limfoidalne, naczynia chłonne, komórki uczestniczące w reakcjach immunologicznych, przeciwciała, cytokiny itp.; wrodzony i adaptacyjny układ odpornościowy; składniki układu odpornościowego; funkcje limfocytów;
- 12.2. interakcja między fagocytami i limfocytami; komórki linii fagocytów jednojądrzastych; diagnostyka niedoborów immunologicznych; znacznie kliniczne i diagnostyczne cytometrii przepływowej; immunofenotypowanie limfocytów; badania czynnościowe komórek układu odpornościowego; test proliferacji limfocytów; analiza fagocytozy w cytometrze przepływowym; badania fenotypu neutrofilów i monocytów; analizy wybuchu tlenowego; badanie apoptozy komórek; fenotypowanie w diagnostyce białaczek i chłoniaków nieziarniczych; zastosowanie w transplantologii hematologicznej, w tym w terapii genowej;
- 12.3. 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, narkolepsia, reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, choroba Bechterewa); typowanie antygeny HLA-b27 w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (*Ankylosing spondylitis*);
- 12.4. serologia; metody oznaczania przeciwciał; testy immunoenzymatyczne; testy aglutynacyjne; oznaczanie grup krwi; konflikt serologiczny; testy precypitacyjne i immunodyfuzji; metody immunoelektroforetyczne; testy immunofluorescencyjne; zastosowania kliniczne;
- 12.5. odpowiedź immunologiczna; okres adaptacyjny (rozwój embrionalny); okres neutralny; okres dojrzałości układu immunologicznego; antygen (determinanta antygenowa; epitop) a immunoglobulina; immunogenność i antygenowość antygeny; uniwersalny schemat budowy immunoglobulin; rekombinacja somatyczna genów immunoglobulinowych; zdolność do wytworzenia wielu rodzajów przeciwciał; odpowiedź humoralna i komórkowa;
- 12.6. szczepionki, surowice odpornościowe, antybiotyki;
- 12.7. standardy diagnostyczne i terapeutyczne w niedoborach odporności; Polska Grupa Robocza ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności; Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności; inne towarzystwa pierwotnych niedoborów odporności; organizacje pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności; bazy danych dotyczące pierwotnych niedoborów odporności;

- 12.8. zespoły kliniczne związane z niedoborami odporności; miejsce powstawania wybranych zespołów niedoboru 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 adenozyminy; niedobór fosforylasy nukleozydów purynowych; zespół DiGeorge'a; dziedziczna ataksja teleangiektazja; zespół Wiskotta-Aldricha [WAS; *czema-thrombocytopenia-immunodeficiency syndrome; immunodeficiency 2; IMD2*]);
- 12.9. 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);
- 12.10. ciężkie złożone niedobory odporności (ang. *severe combined immunodeficiency disease* – SCID); SCID zależny od niedoboru deaminazy adenozyminowej (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 dziedziczna AR;
- 12.11. zespół niedoboru odporności, niestabilności centromerów i anomalii twarzy (ang. *Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome* – ICF);
- 12.12. dziedziczne niedobory ludzkiego dopełniacza; obrzęk naczynioruchowy; objawy kliniczne; niedobory odporności w zespołach niestabilności chromosomowych; zespół DiGeorge'a/VCF;
- 12.13. alergologia, atopia, uwarunkowania genetyczne; alergeny; komórki tuczne (mastocyty); mediatory preformowane obecne w ziarnistościach uwalniane natychmiast po stymulacji komórek (histamina, tryptaza, chymaza); mediatory syntetyzowane przez komórkę po stymulacji (leukotrieny, prostaglandyny, rodniki ponadtlenkowe); cytokiny uwalniane w ciągu kilku-, kilkunastu godzin po stymulacji; bazofile; diagnostyka w przypadkach chorób alergicznych; dziedziczność astmy; typy odpowiedzi immunologicznej zależne od Th1 i Th2; geny *HLA* a astma; odpowiedź na czynniki infekcyjne; szlak sygnałowy aktywowany przez LPS; receptory CD14 i TL4; gen *ADRB2*; predyspozycje genetyczne do astmy aspirynowej; astma ciężka; gen *ADAM33*; odmienny rozwój układu immunologicznego u dzieci z astmą i alergią; okres życia płodowego, okres noworodkowy; czynniki środowiskowe działające *in utero* wpływające na ujawnienie się fenotypu atopowego; inne czynniki wpływające na ekspresję genów związanych z alergią/astmą;
- 12.14. autoimmunizacja i choroby autoimmunizacyjne narządowo swoiste i układowe; zaburzenia tolerancji immunologicznej, predyspozycja genetyczna, wpływ czynników środowiskowych (leki, dym papierosowy, infekcje); podłoże wielogenowe, związek z polimorfizmami, choroby monogenowe; nadwrażliwość a autoagresja; choroby z autoagresji, podział (pęcherzyca, miastenia, anemia złośliwa, choroba Gravesa-Basedowa, toczeń, guzkowe zapalenie tętnic, cukrzyca typu I, reumatoidalne zapalenie stawów – RZS, SM); autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruczołowej typu I (APECED; cechy kliniczne; gen *AIRE*); zespół IPEX (gen *FOXP3*); znaczenie genów *PTPN22*, *CTLA4*, *PDCD-1* w patogenezie chorób autoimmunizacyjnych; cytrulinacja w RZS;
- 12.15. immunologia transplantacyjna; główny kompleks zgodności tkankowej (MHC), antygeny zgodności tkankowej (antygeny transplantacyjne klasy I-III; zespół HLA, składniki kompleksu dopełniacza); polimorfizm HLA, kodominujący model ekspresji; nierównoważenie sprzężeń związane z MHC; klasyfikacja przeszczepów;

przeszczep: autologiczny (autoprzeszczep), syngeniczny (izoprzeszczep), allogeniczny (alloprzeszczep); ksenogeniczny (ksenoprzeszczep); miejsce transplantacji; przeszczep: ortotropowy, heterotropowy; odrzucanie przeszczepów: nadostre, ostre, przewlekłe; reakcja przeszczep przeciw biorcy; immunosupresory: fizyczne, chemiczne, biologiczne.

13. Elementy farmakogenetyki i farmokogenomiki:

- 13.1. zróżnicowana odpowiedź organizmu na czynniki pochodzenia zewnętrznego;
- 13.2. 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:
 - 13.2.1. 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;
 - 13.2.2. cytochrom P450 2C19 (gen *CYP2C19*) – wpływ na metabolizm i skuteczność działania inhibitorów pompy protonowej oraz leków przeciwdepresyjnych;
 - 13.2.3. cytochrom P450 2D6 (gen *CYP2D6*) – metabolizm do 30% leków; indywidualna wrażliwość na leki β -adrenolityczne, antyarytmiczne, przeciwdepresyjne, kodeinę, tamoksyfen;
 - 13.2.4. 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;
 - 13.2.5. znaczenie *DPYD* w metabolizmie leków przeciwnowotworowych; *UCT1A1* – metabolizm irinotekanu; wpływ aktywność *TPMT* na leczenie białaczek; znaczenie także w transplantologii; polimorfizm transferaza glutationu a cytotoksyczność leków, indywidualna wrażliwość na leczenie i podatność na transformację nowotworową;
- 13.3. polimorfizm genetyczny transporterów leków; glikoproteina P; transporter zredukowanych folianów; inne transportery (OATP, BCRP);
- 13.4. 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 β_1 - i β_2 -adrenergicznych; receptor serotoninowy 5-HT₃ a skuteczność leków przeciwwymiotnych; α -Adducyna (ADD1) a leczenie tiazydami; ACE i inhibitory angiotensyny; kanały potasowe i sodowe w leczeniu LQT; polimorfizm receptora glikokortykosteroidowego;
- 13.5. 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 (aktywujące) lub 21 (punktowe) genu EGFR w leczeniu w przypadkach raka niedrobnokomórkowego płuca; analiza pod kątem 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;
- 13.6. choroby monogenowe ze zmienioną odpowiedzią na lek: porfirie, fawizm, złośliwa hipertermia, sferocytoza.

V. Wymagane umiejętności praktyczne

Oczekuje się, że lekarz po ukończeniu specjalizacji będzie posiadał przedstawione niżej umiejętności praktyczne:

1. umiejętność konstrukcji i analiz rodowodów, 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 na nośnikach trwałych (pomiar, fotografia, zapis elektroniczny);
5. umiejętność ustalenia wskazań, oceny i interpretacji wyników badań diagnostycznych ze szczególnym uwzględnieniem badań cytogenetycznych, molekularnych, enzymatycznych i innych badań dodatkowych;
6. 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;
7. umiejętność prowadzenia rozmowy z rodziną z uwzględnieniem psychologicznych i społecznych barier oraz innych uwarunkowań tego typu rozmów oraz zasad poradnictwa genetycznego w formie nienakłaniającej (niedyrektywnej);
8. umiejętność rozpoznawania częstych chorób i zespołów zaburzeń o podłożu genetycznym oraz różnicowania najczęstszych przyczyn innych zaburzeń izolowanych i układowych (w tym wad rozwojowych) o podłożu wieloczynnikowym; znajomość zasad rozpoznawania chorób rzadkich i ultraradkich o podłożu genetycznym;
9. umiejętność określenia i interpretacji ryzyka genetycznego w kontekście ustalonego rozpoznania oraz wyników analizy rodowodu;
10. umiejętność posługiwania się komputerowymi bazami danych oraz programami służącymi do oceny wielkości ryzyka;
11. umiejętność sformułowania i przekazania w sposób zrozumiały (ustny i pisemny) porady genetycznej opartej o ocenę i rozpoznanie ryzyka, znajomość charakteru choroby i inne konieczne uwarunkowania, dotyczącej zwłaszcza charakterystyki choroby, wynikających z niej możliwości i ograniczeń leczenia i rehabilitacji, opcji prokreacyjnych i życiowych, postępowania profilaktyczno-diagnostycznego u potencjalnie obciążonych członków rodziny;
12. umiejętność wdrożenia i/lub nadzoru merytorycznego dla dalszej perspektywicznej opieki nad obciążoną rodziną w zakresie wynikającym z genetycznego charakteru choroby;
13. umiejętność prowadzenia dokumentacji poradni genetycznej zgodnie z zasadami sztuki i obowiązującym prawem;
14. 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;
15. 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.

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.

Czas trwania kursów jest określony w dniach i godzinach dydaktycznych, przy czym 1 godzina dydaktyczna = 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-learningowej.

1. Kurs wprowadzający: „Wprowadzenie do genetyki klinicznej”

Zakres wiedzy:

Zakres wiedzy przedstawiony w punkcie III. Wymagana wiedza.

Czas trwania kursu: 5 dni 40 godzin dydaktycznych).

Forma zaliczenia kursu: potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu, przeprowadzanego przez kierownika kursu.

2. Kurs: „Diagnostyka prenatalna wad rozwojowych i chorób o podłożu genetycznym”

Zakres wiedzy:

Zakres wiedzy przedstawiony w punkcie III. Wymagana wiedza.

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

Forma zaliczenia kursu: potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu, przeprowadzanego przez kierownika kursu.

3. Kurs: „Wrodzone wady metabolizmu”

Zakres wiedzy:

Zakres wiedzy przedstawiony w punkcie III. Wymagana wiedza.

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

Forma zaliczenia kursu: potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu, przeprowadzanego przez kierownika kursu.

4. Kurs: „Neurogenetyka i genetycznie uwarunkowane choroby narządów zmysłów”

Zakres wiedzy:

Zakres wiedzy przedstawiony w punkcie III. Wymagana wiedza.

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

Forma zaliczenia kursu: potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu, przeprowadzanego przez kierownika kursu.

5. Kurs: „Onkogenetyka – nowotwory dziedziczne”

Zakres wiedzy:

Zakres wiedzy przedstawiony w punkcie III. Wymagana wiedza.

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

Forma zaliczenia kursu: potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu, przeprowadzanego przez kierownika kursu.

6. Kurs: „Onkogenetyka – białaczki i guzy lite”

Zakres wiedzy:

Zakres wiedzy przedstawiony w punkcie III. Wymagana wiedza.

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

Forma zaliczenia kursu: potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu, przeprowadzanego przez kierownika kursu.

7. Kurs: „Genetyczne uwarunkowania wybranych zaburzeń i chorób układu dokrewnego”

Zakres wiedzy:

Zakres wiedzy przedstawiony w punkcie III. Wymagana wiedza.

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

Forma zaliczenia kursu: potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu, przeprowadzanego przez kierownika kursu.

8. Kurs: „Problemy psychologiczne i rehabilitacja w przypadkach chorób uwarunkowanych genetycznie”

Zakres wiedzy:

Zakres wiedzy przedstawiony w punkcie III. Wymagana wiedza.

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

Forma zaliczenia kursu: potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu, przeprowadzanego przez kierownika kursu.

9. Kurs: „Wady wrodzone izolowane i układowe”

Zakres wiedzy:

Zakres wiedzy przedstawiony w punkcie III. Wymagana wiedza.

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

Forma zaliczenia kursu: potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie sprawdzianu z zakresu wiedzy objętej programem kursu, przeprowadzanego przez kierownika kursu.

10. Kurs: „Ratownictwo medyczne”

Cel kursu:

Oczekuje się, że lekarz po ukończeniu kursu wykaże się znajomością zaawansowanych technik resuscytacji krążeniowo-oddechowej oraz ratunkowego leczenia urazów.

Zakres wiedzy:

Dzień I. Wprowadzenie do medycyny ratunkowej, mechanizmy powstawania bólu oraz metody kontroli bólu przewlekłego:

- 1) historia rozwoju medycyny ratunkowej;
- 2) założenia organizacyjne i zadania medycyny ratunkowej we współczesnych systemach ochrony zdrowia. Podstawy prawne w Polsce;

- 3) struktura, organizacja i funkcjonowanie szpitalnego oddziału ratunkowego;
- 4) epidemiologia nagłych zagrożeń zdrowia i życia;
- 5) monitorowanie funkcji życiowych i ocena kliniczna pacjenta w szpitalnym oddziale ratunkowym;
- 6) śródszpitalna segregacja medyczna – *triage* śródszpitalny, dokumentacja medyczna, ruch chorych w SOR;
- 7) definicja i patomechanizm bólu przewlekłego;
- 8) klasyfikacja bólu;
- 9) ocena kliniczna chorego z bólem;
- 10) ocena nasilenia bólu (ilościowa) – skale bólowe;
- 11) charakterystyka bólu (ocena jakościowa) – kwestionariusze i inne narzędzia oceny jakościowej;
- 12) ocena skuteczności leczenia bólu przewlekłego;
- 13) ocena kliniczna chorego z bólem przewlekłym;
- 14) farmakoterapia bólu;
- 15) niefarmakologiczne metody kontroli bólu;
- 16) skutki niewłaściwej kontroli bólu.

Dzień II. Zaawansowana resuscytacja krążeniowo-oddechowa:

- 1) epidemiologia, klinika i diagnostyka nagłego zatrzymania krążenia;
- 2) podstawy zaawansowanej resuscytacji oddechowej u dorosłych: ratunkowa drożność dróg oddechowych, techniki prowadzenia oddechu zastępczego, monitorowanie jakości i skuteczności wentylacji zastępczej;
- 3) podstawy zaawansowanej resuscytacji krążenia u dorosłych: techniki bezprzyrządowego wspomagania krążenia, technologie krążenia zastępczego, monitorowanie jakości i skuteczności krążenia zastępczego;
- 4) elektroterapia w nagłym zatrzymaniu krążenia i w stanach zagrażających NZK;
- 5) ratunkowe dostępy donaczyniowe;
- 6) farmakoterapia nagłego zatrzymania krążenia.

Dzień III. Zaawansowana resuscytacja krążeniowo-oddechowa (cd.):

- 1) epidemiologia i klinika nagłych zatrzymań krążenia u dzieci, odrębności anatomiczno-fizjologicznych wieku dziecięcego;
- 2) specyfika zaawansowanej resuscytacji krążeniowo-oddechowej noworodków, niemowląt i dzieci: drożność dróg oddechowych, wentylacja zastępcza, wspomaganie krążenia, farmako- i płynoterapia;
- 3) współczesne zalecenia i algorytmy prowadzenia resuscytacji krążeniowo-oddechowej: zespół resuscytacyjny – jego zadania i monitorowanie skuteczności;
- 4) resuscytacja krążeniowo-oddechowa w sytuacjach szczególnych: wstrząs anafilaktyczny, wstrząs kardiogeny, wstrząs septyczny, resuscytacja ciężarnych, podtopienie, hipotermia, porażenie prądem/piorunem, ostry zespół wieńcowy, udar mózgowy;
- 5) etyczne i prawne aspekty resuscytacji krążeniowo-mózgowej, DNR, stwierdzenie zgonu, śmierć mózgu;
- 6) wprowadzenie do intensywnej terapii poresuscytacyjnej: wentylacja zastępcza, protekcja centralnego układu nerwowego, hipotermia terapeutyczna, terapia nerkozastępcza, tlenoterapia hiperbaryczna.

Dzień IV. Ratunkowe leczenie urazów:

- 1) epidemiologia okołourazowych mnogich, ciężkich obrażeń ciała;
- 2) zadania ratownictwa medycznego i medycyny ratunkowej w postępowaniu okołourazowym: centra urazowe w Polsce – legislacja, finansowanie;

- 3) wstępna ocena poszkodowanych i postępowanie ratunkowe w mnogich obrażeniach okołourazowych w okresie przedszpitalnym: ocena kinetyki urazu, raport przedszpitalny, przekaz telemedyczny, transport chorego z obrażeniami okołourazowymi;
- 4) ocena wtórna pacjenta z mnogimi obrażeniami w szpitalnym oddziale ratunkowym: resuscytacja okołourazowa, *triage* śródszpitalny, diagnostyka przyłożkowa, skale ciężkości urazów;
- 5) *Trauma team*: organizacja, zadania w leczeniu wstępnym obrażeń, ocena skuteczności;
- 6) krwotoki, okołourazowa resuscytacja płynowa;
- 7) wybrane procedury leczenia okołourazowego: drożność dróg oddechowych, torakotomia ratunkowa, drenaż opłucnowy, *damage control*.

Dzień V. Ratunkowe leczenie urazów (cd.):

- 1) specyfika urazów i postępowania okołourazowego u dzieci;
- 2) wybrane sytuacje leczenia okołourazowego: urazy u ciężarnych, obrażenia u osób w wieku podeszłym, urazy głowy i rdzenia kręgowego, urazy twarzoczaszki, urazy narządu wzroku;
- 3) wybrane sytuacje leczenia okołourazowego (cd.): urazy klatki piersiowej, urazy kończyn, urazy jamy brzusznej i miednicy małej, urazy oparzeniowe, urazy postrzałowe;
- 4) zdarzenia masowe i katastrofy, *triage* przedszpitalny.

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

Forma zaliczenia kursu: potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz sprawdzian testowy i sprawdzian praktyczny z wiedzy objętej programem kursu, przeprowadzane przez kierownika kursu.

11. Kurs: „Zdrowie publiczne”

Część I: Zdrowie publiczne

Zakres wiedzy:

1. Wprowadzenie do zagadnień zdrowia publicznego:

- 1) ochrona zdrowia a zdrowie publiczne, geneza, przedmiot zdrowia publicznego jako dyscypliny naukowej i działalności praktycznej;
- 2) wielosektorowość i multidyscyplinarność ochrony zdrowia, prozdrowotna polityka publiczna w krajach wysokorozwiniętych;
- 3) aktualne problemy zdrowia publicznego w Polsce i UE.

2. Organizacja i ekonomika zdrowia:

- 1) systemy ochrony zdrowia na świecie – podstawowe modele organizacji i finansowania, transformacje systemów – ich przyczyny, kierunki i cele zmian;
- 2) zasady organizacji i finansowania systemu opieki zdrowotnej w Polsce;
- 3) instytucje zdrowia publicznego w Polsce: Państwowa Inspekcja Sanitarna, PARPA, KBPN, KCAIDS, zadania własne samorządu terytorialnego oraz administracji centralnej: organizacja, zadania, instrumenty działania;
- 4) wspólnotowe i międzynarodowe regulacje prawne ochrony zdrowia;
- 5) podstawowe pojęcia ekonomii zdrowia: popyt i podaż świadczeń zdrowotnych, odmienności rynku świadczeń zdrowotnych od innych towarów i usług, asymetria informacji i pełnomocnictwo, koncepcje potrzeby zdrowotnej, równość i sprawiedliwość społeczna oraz efektywność jako kryterium optymalnej alokacji zasobów, koszty bezpośrednie i pośrednie choroby, koszty terapii i następstw choroby;

- 6) ocena technologii medycznych jako narzędzie podejmowania decyzji alokacji publicznych środków na opiekę zdrowotną;
- 7) zasady funkcjonowania systemu refundacji leków w Polsce: cele i narzędzia polityki lekowej państwa a regulacje wspólnotowe;
- 8) wskaźniki stanu zdrowia i funkcjonowania opieki zdrowotnej w krajach OECD.

3. Zdrowie ludności i jego ocena:

- 1) pojęcie zdrowia i choroby – przegląd wybranych koncepcji teoretycznych;
- 2) społeczne i ekonomiczne determinanty zdrowia;
- 3) podstawowe pojęcia epidemiologii, mierniki rozpowszechnienia zjawisk zdrowotnych w populacji;
- 4) epidemiologia jako narzędzie zdrowia publicznego: źródła informacji o sytuacji zdrowotnej oraz określanie potrzeb zdrowotnych ludności;
- 5) sytuacja zdrowotna Polski na tle Europy i świata;
- 6) procesy demograficzne a planowanie celów systemu ochrony zdrowia;
- 7) epidemiologia wybranych chorób zakaźnych: zakażenia wewnątrzszpitalne w Polsce i w Europie.

4. Promocja i profilaktyka zdrowotna:

- 1) podstawowe definicje: profilaktyka, promocja zdrowia, edukacja zdrowotna;
- 2) geneza, kierunki działania i strategie promocji zdrowia;
- 3) rola edukacji pacjenta w systemie opieki zdrowotnej;
- 4) zasady Evidence Based Public Health;
- 5) programy zdrowotne jako narzędzie profilaktyki i promocji zdrowia (NPZ, NPZChN, Polhealth, NPZNPT, NPOZP, przegląd programów samorządowych).

5. Bioetyka:

- 1) etyczne podstawy zdrowia publicznego: prawa człowieka a system opieki zdrowotnej, etyczne modele systemów opieki zdrowotnej, wolność indywidualna i jej granice w obszarze polityki zdrowotnej, solidaryzm społeczny, sprawiedliwość w dostępie do świadczeń zdrowotnych, równy dostęp do świadczeń zdrowotnych;
- 2) kluczowe wartości zdrowia publicznego: wartość zdrowia, wartość autonomii pacjenta, prywatność, zdrowie populacji, odpowiedzialność obywatela a odpowiedzialność władz publicznych za jego zdrowie;
- 3) wybrane dylematy etyczne zdrowia publicznego: równość dostępu do świadczeń a efektywność systemu opieki zdrowotnej, wysoka jakość świadczeń a efektywność systemu opieki zdrowotnej, wszechstronność a równość w dostępie do świadczeń, pluralizm światopoglądowy a działania władz publicznych w obszarze zdrowia publicznego, wyrównywanie nierówności zdrowotnych, refundacja kosztów leczenia i leków, finansowanie procedur o wysokiej kosztocłonności, finansowanie leczenia chorób rzadkich;
- 4) rola lekarza w zdrowiu publicznym: lekarskie standardy etyczne i ich związek ze zdrowiem publicznym, lekarz w promocji i profilaktyce zdrowotnej, konflikty interesów pracowników ochrony zdrowia;
- 5) zagadnienia zdrowia publicznego w wybranych regulacjach bioetycznych: regulacje etyczne samorządów zawodów medycznych, Europejska Konwencja Bioetyczna.

Czas trwania części I: 5 dni (40 godzin dydaktycznych).

Część II: Orzecznictwo lekarskie

Zakres wiedzy:

- 1) system zabezpieczenia społecznego choroby i jej następstw w Polsce;
- 2) rodzaje świadczeń z zabezpieczenia społecznego oraz warunki ich nabywania;
- 3) ogólne zasady i tryb przyznawania świadczeń dla ubezpieczonych i ich rodzin;
- 4) rola i zadania lekarzy leczących w procesie ubiegania się przez pacjenta o przyznanie świadczeń z zabezpieczenia społecznego;
- 5) rola orzecznictwa lekarskiego w zabezpieczeniu społecznym;
- 6) zasady i tryb orzekania lekarskiego o:
 - a) czasowej niezdolności do pracy,
 - b) potrzebie rehabilitacji leczniczej w ramach prewencji rentowej,
 - c) okolicznościach uzasadniających przyznanie uprawnień do świadczenia rehabilitacyjnego lub przedłużonego okresu zasiłkowego,
 - d) celowości przekwalifikowania zawodowego,
 - e) prawie do renty socjalnej,
 - f) niezdolności do pracy zarobkowej i jej stopniach,
 - g) całkowitej niezdolności do pracy w gospodarstwie rolnym,
 - h) inwalidztwie funkcjonariuszy i żołnierzy zawodowych,
 - i) niezdolności do samodzielnej egzystencji,
 - j) okresie trwania: niezdolności do pracy, niezdolności do pracy w gospodarstwie rolnym, niezdolności do samodzielnej egzystencji,
 - k) niepełnosprawności dzieci i dorosłych,
 - l) procentowym uszczerbku na zdrowiu;
- 7) opiniodawstwo sądowo-lekarskie;
- 8) Międzynarodowa Klasyfikacja Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia (ICF);
- 9) orzecznictwo lekarskie w ubezpieczeniach komercyjnych;
- 10) rola kompleksowej rehabilitacji w prewencji rentowej.

Czas trwania części II: 3 dni (24 godziny dydaktyczne).

Czas trwania kursu ogółem – część I i część II: 8 dni (64 godziny dydaktyczne).

Forma zaliczenia kursu: potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie kolokwium z zakresu wiedzy objętej programem kursu, przeprowadzane przez kierownika kursu.

12. Kurs: „Prawo medyczne”

Cel kursu:

Oczekuje się, że lekarz po ukończeniu kursu wykaże się znajomością podstawowych przepisów prawa w zakresie wykonywania zawodów lekarza i lekarza dentysty oraz odpowiedzialności w zawodach lekarza i lekarza dentysty.

Zakres wiedzy:

- 1) zasady sprawowania opieki zdrowotnej w świetle Konstytucji Rzeczypospolitej Polskiej;
- 2) zasady wykonywania działalności leczniczej:
 - a) świadczenia zdrowotne,
 - b) podmioty lecznicze – rejestracja, zasady działania, szpitale kliniczne, nadzór,
 - c) działalność lecznicza lekarza, lekarza dentysty w formie praktyki zawodowej,
 - d) nadzór specjalistyczny i kontrole;
- 3) zasady wykonywania zawodu lekarza:
 - a) definicja zawodu lekarza,
 - b) prawo wykonywania zawodu,
 - c) uprawnienia i obowiązki zawodowe lekarza,
 - d) kwalifikacje zawodowe,

- e) eksperyment medyczny,
- f) zasady prowadzenia badań klinicznych,
- g) dokumentacja medyczna,
- h) prawa pacjenta a powinności lekarza (pojęcie świadomej zgody, prawo do odmowy udzielenia świadczenia),
- i) stwierdzenie zgonu i ustalenie przyczyn zgonu;
- 4) zasady powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego:
 - a) prawa i obowiązki osoby ubezpieczonej i lekarza ubezpieczenia zdrowotnego,
 - b) organizacja udzielania i zakres świadczeń z tytułu ubezpieczenia zdrowotnego,
 - c) dokumentacja związana z udzielaniem świadczeń z tytułu ubezpieczenia;
- 5) zasady wypisywania recept na leki oraz zleceń na wyroby medyczne;
- 6) zasady działania samorządu lekarskiego:
 - a) zadania izb lekarskich,
 - b) prawa i obowiązki członków samorządu lekarskiego,
 - c) odpowiedzialność zawodowa lekarzy – postępowanie wyjaśniające przed rzecznikiem odpowiedzialności zawodowej, postępowanie przed sądem lekarskim;
- 7) uregulowania szczególne dotyczące postępowania lekarza w innych ustawach, w tym w szczególności:
 - a) sztucznej prokreacji,
 - b) przeszczepiania narządów i tkanek,
 - c) przerywania ciąży,
 - d) zabiegów estetycznych,
 - e) leczenia paliatywnego i stanów terminalnych,
 - f) chorób psychicznych,
 - g) niektórych chorób zakaźnych,
 - h) przeciwdziałania i leczenia uzależnień,
 - i) badań klinicznych;
- 8) odpowiedzialność prawna lekarza – karna, cywilna:
 - a) odpowiedzialność karna (nieudzielenie pomocy, działanie bez zgody, naruszenie tajemnicy lekarskiej),
 - b) odpowiedzialność cywilna (ubezpieczenie od odpowiedzialności cywilnej).

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

Forma zaliczenia kursu: potwierdzenie uczestnictwa w kursie oraz zaliczenie kolokwium z zakresu wiedzy objętej programem kursu, przeprowadzane przez kierownika 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 kierunkowy w poradni genetycznej – „Poradnictwo genetyczne oraz diagnostyka z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej”

Zakres wiedzy teoretycznej:

Pełny zakres, wymieniony w programie specjalizacji w częściach III, poz. 1 oraz 2.1 do 2.9, a także IV, poz 1 – 13.

Zakres umiejętności praktycznych:

- 1) pełny zakres określony w częściach V i VII programu specjalizacji oraz
- 2) stałe uczestniczenie w poradach i konsultacjach genetycznych udzielanych w warunkach ambulatoryjnych lub dla komórek organizacyjnych leczenia zamkniętego z jednoczesnym poszerzaniem umiejętności diagnostycznych, a w tym;
- 3) asystowanie przy nie mniej niż 15 amniopunkcjach oraz [zakres wiedzy część III, poz. 2.6, 2,7; część IV, poz. 5.13; zakres wiedzy praktycznej: część VII, poz. 1.22 oraz część VII, poz. 1.4 i 1.6] w poradni/gabiniecie/jednostce wykonującej rutynowo amniopunkcje dla celów diagnostyki przedurodzeniowej;
- 4) asystowanie przy nie mniej niż 10 biopsjach trofoblastu [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.6, 2,7; część IV, poz. 5.13; zakres umiejętności praktycznych: część VII, poz. 1.22 oraz część VII, poz. 1.4 i 1.6] w poradni/gabiniecie/jednostce wykonującej rutynowo biopsje trofoblastu dla celów diagnostyki przedurodzeniowej;
- 5) asystowanie przy niej mniej niż 20 kalkulacjach ryzyka na podstawie badań USG oraz nieinwazyjnych badań biochemicznych we krwi matki w ramach diagnostyki przedurodzeniowej I i II trymestru [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.6, 2,7; część IV, poz. 5.13; zakres umiejętności praktycznych: część VII, poz. 1,20 i 1.21 oraz część VII, poz. 1.3 i 1.6] w poradni/gabiniecie/jednostce, wykonującej tego typu badania;
- 6) asystowanie przy niej mniej niż 20 badaniach echokardiograficznych płodu [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.6, 2,7; części IV, poz. 5.13; zakres umiejętności praktycznych: część VII, poz. 1,23 i 1.24] oraz część VII, poz. 1.3, 1.4 i 1.6] w poradni/gabiniecie/jednostce, wykonującej tego typu badania USG;
- 7) uczestnictwo w poradnictwie genetycznym w zakresie nowotworów dziedzicznych przez okres nie krótszy niż 2 tygodnie (10 dni roboczych) [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.1 – 2.5 oraz części IV, poz. 8; zakres umiejętności praktycznych: część VII, poz. 1.1, 1.2, 1.6, 1.8, 1.9, 1.18] w poradni specjalistycznej/jednostce posiadającej doświadczenie w tym zakresie;
- 8) uczestnictwo w diagnostyce nowotworów dziedzicznych prowadzonej z użyciem technik biologii molekularnej; zaleca się okres nie krótszy niż 2 tygodnie (10 dni roboczych) – równolegle z poradnictwem genetycznym w tym zakresie – j.w. [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.1 – 2.5; część IV, poz. 9; zakres umiejętności praktycznych: część V; część VII, poz. 1.1, 1.6 do 1.9 i 1.13 do 1.17], w pracowni/laboratorium/zakładzie spełniającym warunki określone w p. 7h standardów akredytacyjnych;
- 9) uczestnictwo w poradnictwie klinicznym w zakresie wrodzonych wad metabolizmu przez okres nie krótszy niż 3 tygodnie (15 dni roboczych) [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.1, 2.2, 2,5, 2.9 część IV, poz. 2.1 – 2.17, poz.4; zakres umiejętności praktycznych: część VII, poz. 1.1, 1.6, 1.9, 1.10, 1.11, 1.19] w poradni specjalistycznej/oddziale/klinice/jednostce posiadającej doświadczenie w tym zakresie;
- 10) uczestnictwo w diagnostyce biochemicznej wrodzonych wad metabolizmu zaleca się okres nie krótszy niż 3 tygodnie (15 dni roboczych) – równolegle z poradnictwem klinicznym w tym zakresie – j.w. [zakres wiedzy teoretycznej: część IV, poz.4; zakres umiejętności praktycznych: część VII, poz. 1.1, 1.6, 1.9, 1.10, 1.11, 1.19], w pracowni/laboratorium/zakładzie spełniającym warunki określone w p. 7j standardów akredytacyjnych;
- 11) uczestnictwo w poradnictwie genetycznym w zakresie neurogenetyki z uwzględnieniem chorób mięśni przez okres nie krótszy niż 2 tygodnie (10 dni roboczych) [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.1, 2.2, 2,5, 2.9; część IV, poz. 7; zakres umiejętności praktycznych: część VII, poz. 1.1, 1.6, 1.9, 1.25];

- 12) uczestnictwo w diagnostyce z zakresu neurogenetyki; zaleca się okres nie krótszy niż 2 tygodnie (10 dni roboczych) [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.1 – 2.5; część IV, poz. 7; zakres umiejętności praktycznych: część V; część VII, poz. 1.1, 1.6 do 1.9 i 1.13 do 1.17], w pracowni/laboratorium/zakładzie spełniającym warunki określone w p. 7i standardów akredytacyjnych;
- 13) uczestnictwo w postnatalnej diagnostyce cytogenetycznej z wykorzystaniem metod cytogenetyki klasycznej i molekularnej w okresie nie krótszym niż 16 tygodni (80 dni roboczych) [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.1, 2.3 – 2.5, 2.9 część IV, poz. 1; zakres umiejętności praktycznych: część V; części VII, poz. 1.1, 1.6 do 1.9 i 1.12 do 1.15] w pracowni/laboratorium/zakładzie spełniającym warunki określone w p. 7b standardów akredytacyjnych;
- 14) uczestnictwo w diagnostyce nieprawidłowości i wad rozwojowych przy użyciu mikromacierzy; zaleca się okres nie krótszy niż 4 tygodnie (20 dni roboczych) [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.1, 2.3 – 2.5, 2.9; część IV, poz. 1, poz. 5.13; zakres umiejętności praktycznych: część V; część VII, poz. 1.1, 1.6 do 1.9 oraz 1.12 do 1.16], w pracowni/laboratorium/zakładzie spełniającym warunki określone w p. 7c standardów akredytacyjnych;
- 15) uczestnictwo w diagnostyce prenatalnej prowadzonej z użyciem technik cytogenetyki klasycznej i molekularnej w oparciu o analizę komórek płynu owodniowego i/lub kosmków trofoblastu; zaleca się okres nie krótszy niż 8 tygodni (40 dni roboczych) [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.1, 2.3 – 2.5, 2.9; część IV, poz. 1; zakres umiejętności praktycznych: część V; część VII, poz. 1.1, 1.6 do 1.9 i 1.12 do 1.17], w pracowni/laboratorium/zakładzie spełniającym warunki określone w p. 7d standardów akredytacyjnych;
- 16) uczestnictwo w diagnostyce przedurodzeniowej i postnatalnej chorób monogenowych, poligenowych i/lub wieloczynnikowych prowadzonej z użyciem technik biologii molekularnej, przy uwzględnieniu technik sekwencjonowania; zaleca się okres nie krótszy niż 10 tygodni (50 dni roboczych) [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.1, 2.2, 2.9; część IV, poz. 1; zakres umiejętności praktycznych: część V; część VII, poz. 1.1, 1.6, 1.8, 1.9, 1.16, 1.17, 1.18], w pracowni/laboratorium/zakładzie spełniającym warunki określone w p. 7e standardów akredytacyjnych;
- 17) uczestnictwo w diagnostyce nowotworów krwi i układu krwiotwórczego prowadzonej z użyciem technik cytogenetyki klasycznej i molekularnej i/lub biologii molekularnej; zaleca się okres nie krótszy niż 2 tygodnie (10 dni roboczych) [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.1 – 2.5; część IV, poz. 9; zakres umiejętności praktycznych: część V; część VII, poz. 1.1, 1.6 do 1.9 i 1.13 do 1.17], w pracowni/laboratorium/zakładzie spełniającym warunki określone w p. 7f standardów akredytacyjnych;
- 18) uczestnictwo w diagnostyce guzów litych prowadzonej z użyciem technik cytogenetyki klasycznej i molekularnej i/lub biologii molekularnej; zaleca się okres nie krótszy niż 2 tygodnie (10 dni roboczych) [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.1 – 2.5; część IV, poz. 8; zakres umiejętności praktycznych: część V; część VII, poz. 1.1, 1.6 do 1.9 i 1.13 do 1.17], w pracowni/laboratorium/zakładzie spełniającym warunki określone w p. 7g standardów akredytacyjnych;
- 19) uczestnictwo w diagnostyce z zakresu farmakogenetyki; zaleca się okres nie krótszy niż 1 tydzień (5 dni roboczych) [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.1 – 2.5; część IV, poz. 12; zakres umiejętności praktycznych: część V; część VII, poz. 1.1, 1.6 do 1.9 i 1.13 do 1.17], w pracowni/laboratorium/zakładzie spełniającym warunki określone w p. 7k standardów akredytacyjnych;

- 20) uczestnictwo w diagnostyce objętej programem badań przesiewowych noworodków; zaleca się okres nie krótszy niż 1 tydzień (5 dni roboczych) [zakres wiedzy teoretycznej: część III, poz. 2.1, 2.2, 2.5, 2.9; część IV, poz. 2.1 - 2.17, poz. 4; zakres umiejętności praktycznych: część V; część VII, poz. 1.1, 1.6, 1.9, 1.10, 1.19], w pracowni/laboratorium/zakładzie nadzorowanym przez Instytut Matki i Dziecka w ramach programu badań przesiewowych zgodnie z p. 71 standardów akredytacyjnych;

Forma zaliczenia stażu kierunkowego (u kierownika stażu):

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

Czas trwania stażu: 100 tygodni (500 dni roboczych).

Miejsce stażu: jednostka, która uzyskała akredytację do prowadzenia szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie genetyki klinicznej.

2. Staż kierunkowy – „Podstawy ginekologii i położnictwa w genetyce klinicznej”.

Zakres wiedzy teoretycznej:

Zakres wymaganej wiedzy teoretycznej obejmuje: część III, poz. 2.1 - 2.7; część IV, poz. 5 i 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 4 tygodnie (20 dni roboczych);
- 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; zasady oceny dobrostanu płodu;
- 4) zasady postępowania i algorytmy diagnostyczne w przypadkach nieprawidłowości przebiegu ciąży i rozwoju płodu na oddziale ciąży powikłanej posiadającym akredytację w dziedzinie ginekologii i położnictwa; nie mniej niż 8 tygodni (40 dni roboczych);
- 5) poznanie możliwości metodycznych, technik diagnostycznych i zabiegowych oraz wskazań do terapii płodu na oddziale posiadającym doświadczenie w zakresie terapii płodu, posiadającym akredytację w dziedzinie ginekologii i położnictwa; nie mniej niż 4 tygodnie (20 dni roboczych);
- 6) asystowanie w miarę możliwości przy zabiegach z zakresu terapii płodu odbywających się podczas trwania stażu; analiza materiałów archiwalnych z tego zakresu zgodnie z zapisem p. 1.6 w części VII programu specjalizacji;
- 7) 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, z wykorzystaniem technik wspomaganego rozrodu, posiadającym akredytację w dziedzinie ginekologii i położnictwa; nie mniej niż 4 tygodnie (20 dni roboczych);
- 8) poznanie reguł i metod leczenia niepłodności zależnie od grupy przyczyn.

Forma zaliczenia stażu kierunkowego (u kierownika stażu):

- a) kolokwium z zakresu wiedzy teoretycznej objętej programem stażu kierunkowego,
- b) sprawdzian z umiejętności praktycznych – potwierdzenie przez kierownika stażu znajomości procedur medycznych objętych programem stażu.

Czas trwania stażu: 20 tygodni (100 dni roboczych).

Miejsce stażu: jednostka, która uzyskała akredytację do prowadzenia ww. stażu lub szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie położnictwa i ginekologii.

3. Staż kierunkowy – „Podstawy patomorfologii”.

Zakres wiedzy teoretycznej:

Zakres wiedzy teoretycznej obejmuje część III, poz. 2.1, 2.6, 2.7, część VII poz. 1.9

Zakres umiejętności praktycznych:

- 1) podstawowe metody pobierania, zabezpieczania i utrwalania materiału do badań, jego archiwizacji, technik i metod sporządzania oraz barwienia preparatów histopatologicznych, a także ich oceny mikroskopowej;
- 2) zasady sporządzania dokumentacji badań histopatologicznych, z uwzględnieniem dokumentacji fotograficznej;
- 3) poznanie podstaw metod immunocyto- i immunohistochemiczne; ich znaczenie praktyczne w chorobach nowotworowych, wrodzonych wadach metabolizmu itp;
- 4) uczestnictwo przynajmniej w 3 sekcjach płodów/dzieci martwo urodzonych lub noworodków/niemowląt zmarłych z powodu wad rozwojowych i/lub zaburzeń o podłożu genetycznym.

Forma zaliczenia stażu kierunkowego (u kierownika stażu):

- a) kolokwium z zakresu wiedzy teoretycznej objętej programem stażu kierunkowego,
- b) sprawdzian z umiejętności praktycznych – potwierdzenie przez kierownika stażu wykonanych przez lekarza procedur medycznych objętych programem stażu.

Czas trwania stażu: 4 tygodnie (20 dni roboczych).

Miejsce stażu: jednostka, która uzyskała akredytację do prowadzenia ww. stażu lub szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie patomorfologii.

C. Szkolenie umiejętności wykonywania zabiegów i procedur medycznych

Lekarz niezależnie od posiadania przewidzianego w Rozporządzeniu indeksu wykonanych zabiegów i procedur prowadzi dziennik specjalizacji, w którym gromadzi wszystkie opracowane przez siebie karty informacyjne, epikryzy okresowe, analizowane rodowody, komentarze laboratoryjne i kliniczne do wyników testów genetycznych itp., zgodnie z zasadami określonymi poniżej. Podczas Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego (PES) na podstawie dziennika przedłożonego Państwowej Komisji Egzaminacyjnej referuje w skrócie 3-5 wybranych najciekawszych przypadków napotkanych podczas szkolenia specjalizacyjnego. Jest to oceniane jako jedno z egzaminacyjnych zadań klinicznych.

1. Procedury przeprowadzane samodzielnie:

- 1.1. przeprowadzenie podczas całego okresu kształcenia specjalizacyjnego w warunkach ambulatoryjnych lub w jednostkach leczenia zamkniętego (w klinikach, na oddziałach) – pod nadzorem kierownika specjalizacji lub upoważnionego przez niego lekarza – genetyka klinicznego, nie mniej niż 150 konsultacji w przypadkach stwierdzonych postnatalnie nieprawidłowości rozwojowych lub chorób mogących mieć podłoże genetyczne. Konsultacje te mają obejmować:
 - 1.1.1. szczegółowe (w dostępnym zakresie) badanie podmiotowe z uwzględnieniem w wymagających tego przypadkach elementów niezbędnych do analizy rodowodu oraz dokumentacji lekarskiej pacjenta oraz członków jego rodziny, w zakresie mogącym mieć znaczenie dla oceny sytuacji klinicznej oraz porady genetycznej;
 - 1.1.2. skonstruowanie zgodnie z przyjętymi zasadami rodowodu minimum w 20 przypadkach chorób występujących rodzinnie lub w związku z takim ryzykiem;
 - 1.1.3. szczegółowe badanie przedmiotowe z uwzględnieniem zasad oceny dysmorfologicznej, a gdy jest to niezbędne lub uzasadnione – z wykorzystaniem dostępnych baz danych dysmorfologicznych, atlasów, specjalistycznych programów komputerowych pomocnych w ukierunkowaniu dalszego postępowania; opis badania w odpowiednio dobranych, minimum 5 przypadkach, ma zawierać podstawowe elementy badania neurologicznego;
 - 1.1.4. próbę postawienia rozpoznania wstępnego i/lub zaproponowania oraz zlecenia badań diagnostycznych, a także w razie konieczności niezbędnych dodatkowych konsultacji klinicznych i omówienie tych wstępnych wniosków z pacjentem i/lub jego przedstawicielem prawnym w ramach porady genetycznej;
 - 1.1.5. uzyskanie od pacjenta lub jego przedstawiciela prawnego zgody na zlecane testy genetyczne w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami lub rekomendacjami w tym zakresie, z uwzględnieniem norm etycznych;
 - 1.1.6. interpretację kliniczną uzyskanych wyników badań;
 - 1.1.7. postawienie końcowego rozpoznania klinicznego;
 - 1.1.8. sporządzenie z całości postępowania pisemnej i wyczerpującej zagadnienie karty informacyjnej lub epikryzy okresowej, zawierającej wszystkie niezbędne elementy porady genetycznej z uwzględnieniem prognozy dotyczącej przebiegu choroby, opcji leczenia przyczynowego lub objawowego w zakresie dostępnych procedur terapeutycznych lub rehabilitacyjnych, opieki socjalnej, uprawnień pacjenta w świetle obowiązujących przepisów, istniejących form opieki instytucjonalnej, organizacji pacjenckich itp. Wystawiony dokument ma również zawierać informacje dotyczące określonego matematycznie ryzyka wystąpienia rozpoznanych u pacjenta zaburzeń rozwojowych lub choroby u innych członków jego rodziny oraz dotyczące opcji postępowania profilaktycznego, prokreacyjnego, diagnostycznego związanego z takim ryzykiem; dokument sporządzony przez osobą specjalizującą się, autoryzowany przez specjalistę nadzorującego jej pracę, może stanowić oficjalny element dokumentacji medycznej pacjenta;

- 1.1.9. ponowne udzielenie pacjentowi lub jego przedstawicielowi prawnemu oraz zainteresowanym członkom rodziny porady genetycznej uwzględniającej całość dotychczasowego postępowania klinicznego i diagnostycznego;
- 1.1.10. każdy z dokumentów (karta informacyjna, epikryza okresowa) stanowi element dziennika prowadzonego przez osobę specjalizującą się, po dokonaniu anonimizacji danych personalnych pacjenta w sposób uniemożliwiający jego identyfikację; dziennik jest przedkładany do wglądu Państwowej Komisji Egzaminacyjnej podczas części praktycznej Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego dla Lekarzy (PESL) i omówiony wówczas przez lekarza;
- 1.1.11. lekarz specjalizujący się oraz kierownik specjalizacji dążą wspólnie do zapewnienia w ramach konsultacji jak najszerszego spektrum klinicznego konsultowanych i opisywanych przypadków chorób rzadkich i ultraradkich, w ramach stażu podstawowego, stażu kierunkowego z zakresu „Poradnictwa genetycznego oraz diagnostyki z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej”, a także innych staży kierunkowych, z uwzględnieniem między innymi przypadków z zakresu nowotworów dziedzicznych, neurogenetyki, wad i zaburzeń funkcji narządów zmysłów, wad rozwojowych i zaburzeń czynnościowych układu płciowego, wrodzonych wad metabolizmu, zespołów cech klinicznych związanych z aberracjami chromosomowymi itp.;
- 1.1.12. uzupełnieniem dla uzyskiwanych umiejętności praktycznych i doświadczenia zawodowego jest kazuistyka omawiana podczas kursów specjalizacyjnych oraz zbiory archiwalne jednostek prowadzących staż podstawowy i staże kierunkowe;
- 1.2. udzielenie na zasadach określonych w p. 1.1. minimum 10 porad (konsultacji) w przypadkach dziedzicznie uwarunkowanych chorób nowotworowych;
- 1.3. udzielenie porad genetycznych przynajmniej w 10 przypadkach nieinwazyjnych badań przedurodzeniowych, w oparciu o obowiązujące zasady interpretacji wyników takich badań, z uwzględnieniem tych zaleceń wymienionych w p. 1.1, które mają zastosowanie w takich przypadkach; udokumentowanie jak w punktach 1.1.8 i 1.1.10;
- 1.4. udzielenie porad genetycznych przynajmniej w 10 przypadkach wskazań do inwazyjnych badań przedurodzeniowych, z uwzględnieniem ich specyfiki oraz tych zaleceń wymienionych w p. 1.1, które mają zastosowanie w takich przypadkach; udokumentowanie jak w punktach 1.1.8 i 1.1.10;
- 1.5. udzielenie porad genetycznych przynajmniej w 10 przypadkach niepowodzeń położniczych z uwzględnieniem ich specyfiki oraz tych zaleceń wymienionych w p. 1.1, które mają zastosowanie w takich przypadkach; udokumentowanie jak w punktach 1.1.8 i 1.1.10;
- 1.6. zapoznanie się ze szkoleniowym klinicznym materiałem archiwalnym w jednostkach akredytowanych uprawnionych do realizacji elementów programu specjalizacji; syntetyczny wykaz takich czynności lekarz dołącza do dziennika specjalizacji. Ich liczbę kierownik specjalizacji potwierdza w indeksie umiejętności praktycznych. Jednostki akredytowane dążą do stopniowego tworzenia archiwum materiałów klinicznych i diagnostycznych związanych ze szczególnie interesującymi przykładami chorób rzadkich i ultra rzadkich, co umożliwi lekarzom zapoznania się osobom specjalizującym się ze szczególnie interesującymi problemami z tego zakresu w przypadkach, z którymi lekarz może losowo nie mieć do czynienia przez cały okres szkolenia specjalizacyjnego;

- 1.7. samodzielne pobranie i zabezpieczenie krwi obwodowej dla celów badań cytogenetycznych minimum od 10 pacjentów;
- 1.8. samodzielne pobranie i zabezpieczenie krwi obwodowej dla celów analizy DNA minimum od 10 pacjentów;
- 1.9. asysta przy minimum 20 procedurach uzyskiwania i zabezpieczenia materiału tkankowego do badań cytogenetycznych i/lub molekularnych – biopsji skóry, biopsji szpiku, fragmentacji i zabezpieczeniu materiału pochodzącego z tkanek nowotworowych, materiału pochodzącego z blozków parafinowych itp., z uwzględnieniem szczególnych warunków zabezpieczenia materiału przeznaczonego do badań RNA; osoba specjalizująca się oraz kierownik specjalizacji dążą do zapewnienia uczestnictwa w możliwie szerokim spektrum takich procedur;
- 1.10. samodzielne zabezpieczenie materiału do badań przesiewowych u minimum 5 noworodków, pod nadzorem osoby do tego upoważnionej;
- 1.11. zapoznanie się z procedurami zabezpieczania i przesyłania do badań próbek materiału biologicznego w przypadkach wybranych wad metabolizmu;
- 1.12. samodzielne przeprowadzenie pod nadzorem kierownika specjalizacji lub upoważnionej przez niego osoby albo asystowanie przy przeprowadzeniu minimum 20 procedur związanych z diagnostyką aberracji chromosomowych w chorobach nienowotworowych – założenie hodowli, jej zakończenie, uzyskanie, barwienie i ocena preparatów;
- 1.13. samodzielne rozpoznanie aberracji liczbowych i dużych aberracji strukturalnych w kariotypie konstytucjonalnym w minimum w 20 przypadkach, na podstawie obrazu spod mikroskopu lub uzyskanego w programie do analizy obrazu mikroskopowego, względnie na podstawie materiałów graficznych, z wykorzystaniem technik cytogenetyki klasycznej i molekularnej; zapis rozpoznanych aberracji zgodnie z zasadami międzynarodowej nomenklatury cytogenetycznej (ISCN). Zadanie takie może być jednym z elementów części praktycznej PESL;
- 1.14. zapoznanie się z procedurami analizy cytogenetycznej różnych tkanek człowieka z uwzględnieniem korelacji między wskazaniami klinicznymi a rozdzielczością stosowanych metod oraz niestandardowych technik cytogenetyki klasycznej i molekularnej, w tym interfazowej, zależnie od wskazań klinicznych (np. zespoły niestabilności chromosomowych) lub rodzaju aberracji chromosomowej (np. aberracje złożone);
- 1.15. samodzielne rozpoznanie aberracji liczbowych i dużych aberracji strukturalnych w kariotypie konstytucjonalnym w minimum w 20 przypadkach, na podstawie obrazu spod mikroskopu lub uzyskanego w programie do analizy obrazu mikroskopowego, względnie na podstawie materiałów graficznych, z wykorzystaniem technik cytogenetyki klasycznej i molekularnej. Zadanie takie może być jednym z elementów części praktycznej PESL;
- 1.16. samodzielna ocena i interpretacja zmian liczby kopii w minimum 10 przypadkach testu z użyciem MLPA oraz w 10 przypadkach testu użyciem mikromacierzy CGH (aCGH);
- 1.17. omówienie na piśmie wniosków z uzyskanych wyników badań cytogenetycznych oraz ich interpretacja kliniczna minimum w 20 przypadkach aberracji liczbowych z uwzględnieniem mozaikowości, w 20 przypadkach aberracji strukturalnych z uwzględnieniem przypadków wymagających zastosowania technik cytogenetyki molekularnej oraz w 10 przypadkach badań z oceną liczby kopii (MLPA i/lub aCGH); włączenie tych komentarzy do dziennika specjalizacji;

- 1.18. uczestnictwo w diagnostyce molekularnej z wykorzystaniem podstawowych technik i metod analizy DNA; samodzielne wykonanie części stosowanych procedur zgodnie z zaleceniami osoby nadzorującej przebieg kształcenia; samodzielna interpretacja laboratoryjna i kliniczna uzyskanych wyników w 20 przypadkach, z uwzględnieniem co najmniej 5 różnych rozwiązań metodycznych oraz z umieszczeniem takich komentarzy w dzienniku specjalizacji;
- 1.19. uczestnictwo w diagnostyce 10 przypadków wrodzonych wad metabolizmu;
- 1.20. asystowanie w przeprowadzeniu przez osobę uprawnioną (kierownika specjalizacji, opiekuna stażu) minimum 50 badań USG, w tym 30 badań podczas badań przesiewowych ciąży w I trymestrze (pomiar przezierności karkowej w I trymestrze, fałdu karkowego w II trymestrze, ocena kości nosowych, pomiar podstawowych parametrów płodu pod kątem wykluczenia aneuploidii w II trymestrze; umiejętność stwierdzenia obrzęku płodu, uogólnionego lub miejscowego oraz najczęściej występujących poważnych wad rozwojowych płodu – podczas bieżącej diagnostyki lub na podstawie zbiorów archiwalnych jednostki kształcącej); wykaz demonstrowanych patologii lekarz specjalizujący się umieszcza w dzienniku specjalizacji;
- 1.21. asystowanie przy 20 badaniach USG pod kątem kwalifikacji do diagnostyki inwazyjnej na podstawie wyników badań przesiewowych lub z innych wskazań;
- 1.22. asystowanie przy minimum 30 zabiegach inwazyjnych pobrania materiału do diagnostyki przedurodzeniowej, w tym minimum przy 5 kordocentezach oraz 5 biopsjach trofoblastu;
- 1.23. asystowanie w przeprowadzeniu minimum 20 badań echokardiograficznych płodu;
- 1.24. samodzielna interpretacja i opis wyników szczegółowych badań USG i ECHO u płodu i ich zamieszczenie w dzienniku specjalizacji;
- 1.25. asystowanie przy wykonaniu i interpretacji 5 badań EEG, 5 badań EMG, 5 badań z wykorzystaniem CT i/lub MMR w przypadkach podejrzenia chorób o podłożu genetycznym; wykorzystanie dla poszerzenia informacji z tego zakresu zbiorów archiwalnych jednostki szkolącej;
- 1.26. asystowanie przy badaniu psychologicznym pod kątem cech uszkodzenia mózgu w wyniku zmian organicznych w ośrodkowym układzie nerwowym u 5 pacjentów; kierownik specjalizacji może wskazać jednostkę akredytowaną w tym zakresie także spośród jednostek szkolących w ramach innych specjalności lekarskich.

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 towarzystw naukowych:

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 CZDz oraz Sekcję Dysmorfologiczną PTGC;
- 2) pracach Polskiego Towarzystwa Genetycznego;
- 3) 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 indeksie;
- 4) członkostwo innych krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych;

3. Przygotowanie publikacji

Lekarz jest zobowiązany do napisania pracy naukowej, opublikowanej w recenzowanym czasopiśmie medycznym, której lekarz jest autorem lub współautorem, lub pracy pogładowej – na temat z zakresu genetyki klinicznej.

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 nie wykorzystane 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 sprawdzianu testowy lub kolokwium pisemnego na zakończenie każdego kursu specjalizacyjnego;
- 2) złożenia kolokwium ustnego na zakończenie każdego stażu kierunkowego z zakresu wiedzy objętej programem stażu, przeprowadzone i potwierdzone przez opiekuna stażu.

2. Bieżąca ocena oraz sprawdziany umiejętności praktycznych:

Bieżącej oceny nabywanych przez lekarza umiejętności praktycznych dokonuje kierownik specjalizacji lub kierownik stażu, w czasie poszczególnych staży. Lekarz jest zobowiązany do zaliczenia po każdym stażu sprawdziany umiejętności praktycznych tj. wykonanych przez lekarza samodzielnie lub jako pierwsza asysta zabiegów i procedur medycznych objętych programem stażu, co zostaje odnotowane w karcie szkolenia specjalizacyjnego w formie potwierdzenia zaliczenia stażu.

3. Ocena pracy naukowej lub pogładowej:

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

VIII. CZAS TRWANIA SZKOLENIA SPECJALIZACYJNEGO

Czas trwania szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie genetyki klinicznej dla lekarzy, którzy zrealizowali i zaliczyli moduł podstawowy w zakresie chorób wewnętrznych lub pediatrii wynosi 3 lata.

Lp.	Stáže, kursy, urlopy	Liczba tygodni	Liczba dni roboczych
1	Staż kierunkowy w poradni genetycznej „Poradnictwo genetyczne oraz diagnostyka z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej”	100	500
2	Staż kierunkowy – „Podstawy położnictwa i ginekologii w genetyce klinicznej”	20	100
3	Staż kierunkowy „Podstawy patomorfologii”	4	20
5	Kursy specjalizacyjne	7 tyg. i 4 dni	39
6	Urlopy wypoczynkowe	15 tyg. i 3 dni	78
7	Dni ustawowo wolne od pracy	7 tyg. i 4 dni	39
8	Samokształcenie	1 tydz. i 2 dni	7
	Łącznie	156 tyg. i 3 dni	783
	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	3 tyg. i 3 dni	18

W przypadku, gdy w czasie odbywania szkolenia specjalizacyjnego przypadnie rok przestępny, czas przewidziany na samokształcenie ulega zwiększeniu o jeden dzień.

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 testowych wielokrotnego wyboru z zakresu wymaganej wiedzy określonej w programie specjalizacji;
- 2) egzamin ustny zawiera pytania ustne problemowe, dotyczące wymaganej wiedzy określonej w programie specjalizacji.

Egzamin ustny obejmuje co najmniej 4 i nie więcej niż 6 zadań egzaminacyjnych. Zadanie egzaminacyjne może mieć charakter analizy przypadku klinicznego, a w szczególności może obejmować analizę procesu diagnostycznego, jego wyników i ich interwencje kliniczną oraz laboratoryjną, postępowanie różnicujące, a także hipotetyczną treść udzielonej porady genetycznej, z uwzględnieniem planowanego postępowania profilaktycznego oraz terapeutycznego – przyczynowego lub objawowego.

Jedno z zadań klinicznych polega na zreferowaniu przez lekarza przystępującego do PES wybranych przez siebie przypadków z dziennika specjalizacji.

Załącznik do programu specjalizacji w dziedzinie genetyki klinicznej dla lekarzy, którzy zrealizowali i zaliczyli moduł podstawowy w zakresie chorób wewnętrznych lub pediatrii

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:*
 - posiadanie w swojej strukturze organizacyjnej poradni genetycznej przeprowadzającej minimum 400 konsultacji w dziedzinie genetyki klinicznej rocznie,
2. *w zakresie zapewnienia warunków organizacyjnych umożliwiających realizację programu specjalizacji określonej liczbie lekarzy:*
 - 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:*
 - 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:*
 - okresowa kontrola kart szkolenia specjalizacyjnego oraz indeksów wykonanych zabiegów i procedur medycznych lekarzy odbywających szkolenie specjalizacyjne,
 - 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:*
 - posiadanie kadry specjalistów, którzy mogą pełnić funkcję kierownika specjalizacji lub kierownika stażu kierunkowego określonych w programie specjalizacji;
6. *w zakresie zapewnienia sprzętu i aparatury niezbędnych do realizacji programu specjalizacji:*
 - a) posiadanie sprzętu i materiałów do wykonania badań oraz dostępu do badań ważnych w diagnostyce genetycznej,

- b) posiadanie dostępu w tej samej jednostce lub w jednostce z nią współpracującej do pracowni diagnostycznych przynajmniej w dwóch zakresach stosowanych metod: cytogenetyki klasycznej/cytogenetyki molekularnej i/lub diagnostyki molekularnej chorób monogenowych oraz zależnych od innych rearanżacji genomu i/lub diagnostyki biochemicznej/ immunologicznej/ immunocyto- lub immunohistochemicznej wrodzonych wad metabolizmu;
7. *w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych umożliwiających zrealizowanie programu specjalizacji określonej liczbie lekarzy:*
- udzielanie specjalistycznych świadczeń zdrowotnych, w tym wykonywanie zabiegów i procedur odpowiedniego rodzaju, w zakresie i liczbie umożliwiającej wszystkim lekarzom odbywającym szkolenie specjalizacyjne, w danej jednostce, realizację programu specjalizacji, w tym wykonanie zabiegów i procedur medycznych określonych w programie specjalizacji; w przypadkach, w których jednostka nie spełnia wszystkich wymaganych warunków, kieruje osobę specjalizującą się na mocy dwustronnego porozumienia, do jednostki/poradni/pracowni/laboratorium/ zakładu, spełniającej dany warunek, w ramach staży kierunkowych wymienionych cz. VI B.