

Дополнительная профессиональная

ПРОГРАММА

повышения квалификации

«Интерпретация результатов генетических исследований у больных с наследственными заболеваниями»

Программа предусматривает повышение уровня подготовки врачей по интерпретации генетических заключений больных с наследственными болезнями.

Категория слушателей: врачи по специальностям «Неврология», «Генетика».

Продолжительность обучения: 36 часов.

Форма обучения: очная.

По итогам обучения выдается удостоверение повышению квалификации.

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ

Теория

1. Введение в синдромологию.
Место синдромологии в клинической медицине. Будет дано определение понятий синдром, секвенция, дефект поля развития, необходимость разделения их при постановке диагноза. Категории врожденных аномалий развития и их клиническое значение. Малые аномалии развития: терминология, клиническое значение.
2. Нормальная структура генома человека. Количество и размеры генов. Состав межгенных участков и их возможные функции. Структура гена и ее разнообразие. Экспрессия, альтернативный сплайсинг, понятие транскрипта. Функциональная значимость различных участков гена. Первичная и вторичная плейотропия

3. Классификация наследственных изменений на уровне ДНК. Геномные, хромосомные и генные мутации. Масштабы естественного популяционного генетического разнообразия. Патогенные мутации. Носительство патогенных мутаций и генетический груз. Непатогенные и функционально значимые полиморфизмы.
4. Мутации *de novo*, гонадный и соматический мозаицизм. Масштабы соматических изменений ДНК в норме и при онкологических заболеваниях. Частота возникновения мутаций *de novo*. Статус *de novo* как один из критериев подтверждения каузативности мутаций.
5. Классификация мутаций по характеру влияния на синтез, структуру, функцию РНК и белковых продуктов. Мутации, приводящие к нарушению синтеза полноразмерного белка. Миссенс-мутации. Синонимичные замены. Мутации в районе сайтов сплайсинга.
6. Проявление мутаций: механизмы доминирования. Гаплонедостаточность и доминантно-негативный механизм доминирования. Дозовый эффект. Доминантное проявление мутаций, приводящих к заменам аминокислот и к нарушению синтеза белка.
7. Классификация методов выявления мутаций на уровне ДНК. Методы NGS: секвенирование генома, экзона, таргетных панелей генов. Хромосомный микроматричный анализ. Секвенирование по Сэнгеру. Метод MLPA для анализа внутригенных делеций и дупликаций. Методы анализа длины тринуклеотидных повторов. Подтверждающие и исключаяющие методы.
8. Преимущества и ограничения методов на основе NGS. Современные принципы секвенирования. Ошибки метода: артефакты сиквенса и артефакты сборки. Фундаментальные и условные ограничения методов.
9. Интерпретация результатов молекулярно-генетического анализа. Классификация мутаций по патогенности. Популяционные и клинические базы данных. Эволюционный консерватизм аминокислотных позиций белков и алгоритмы предсказания патогенности замен.
10. Варианты с неопределенной клинической значимостью. Причины присвоения вариантам такого статуса. Способы дальнейшей

установления патогенности и каузативности вариантов с неопределенной значимостью.

11. Хромосомные аномалии: классификация, распространенность и клиническое значение.

Числовые и структурные хромосомные перестройки. Сбалансированные и несбалансированные хромосомные аномалии. Микроделеции и микродупликации. Полиморфные варианты. Дифференциальное окрашивание хромосом и номенклатура. Клиническое значение сбалансированных и несбалансированных хромосомных аномалий.

12. Преимущества и ограничения хромосомного микроматричного анализа (ХМА).

Будет дана сравнительная характеристика методов определения хромосомных аномалий. Принцип метода ХМА. Отличие от сравнительной геномной гибридизации. Диагностическая эффективность и ограничения метода.

13. Интерпретация результатов ХМА. Классификация CNV по патогенности. Популяционные и клинические базы данных. Вариации числа копий с неопределенной клинической значимостью.

14. Описание фенотипа как обязательное условие для установления причины заболевания. Онтология фенотипа человека. Рекомендации профессиональных сообществ. Формализованные классификаторы фенотипических признаков.

15. Особенности генетического консультирования по результатам NGS и ХМА. Генетическое консультирование при выявлении вероятно патогенных и вариантах с неизвестной клинической значимостью. Определение прогноза и гонадный мозаицизм.

Практика

1. Работа с классификаторами фенотипических признаков.
2. Выбор теста первой линии, или как сделать первый шаг на пути к диагнозу.
3. Работа с лабораторными заключениями: NGS.
4. Работа с лабораторными заключениями: ХМА.

5. Интерпретация отрицательных результатов молекулярно-генетических исследований.
6. Подтверждающие методы обследования и постановка итогового диагноза.