

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Тульский государственный университет»

Медицинский институт
Кафедра «Пропедевтика внутренних болезней»

Утверждено на заседании кафедры
«Пропедевтика внутренних болезней»
«25» мая 2023 г., протокол № 10

И.о.заведующего кафедрой
Ю.Л.Веневцева

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
к самостоятельной работе студентов по дисциплине (модулю)
«Генетические технологии в медицине»»

основной профессиональной образовательной программы
высшего образования – программы специалитета

по специальности

31.05.01 Лечебное дело

с направленностью (профилем)

Лечебное дело

Форма обучения: очная

Идентификационный номер образовательной программы: 310501-01-23

Тула 2023 год

Разработчик(и) методических указаний

Веневцева Ю.Л., д.м.н., и.о.зав.кафедрой ПВБ

(ФИО, должность, ученая степень, ученое звание)

ЮЛ

(подпись)

Методические рекомендации по изучению теоретического материала

При изучении теоретического материала необходимо использовать рекомендуемую основную и дополнительную литературу для лучшего усвоения материала. Рекомендованная дополнительная литература и Интернет-ресурсы позволяют углубить и структурировать знания, полученные в ходе аудиторной работы.

Осваивать теорию следует в соответствии с той последовательностью, которая представлена в плане занятий, приведенном ниже. При изучении модуля следует обратить внимание на взаимосвязь лекционных занятий и заданий для самостоятельного выполнения.

Модуль включает четыре раздела. Все разделы взаимосвязаны с лекционным курсом. Завершение каждого раздела целесообразно подытоживать фиксацией выводов по изученным темам.

В процессе изучения материала целесообразно вести конспекты. Фиксация изученного в виде плана-конспекта или опорного конспекта позволяет сделать знания системными, зафиксировать и закрепить их в памяти.

При необходимости составляйте глоссарий по мере изучения модуля. Подбор и систематизация терминов, встречающихся при изучении темы, развивает способность выделять главные понятия темы и формулировать их. Оформление включает в себя название и значение терминов, слов и понятий в алфавитном порядке либо по группе тем.

Каждое практическое занятие рекомендуется начинать с изучения основных понятий и вопросов по теме занятия, разбора частных случаев, необходимых для освоения темы. После формирования необходимой теоретической базы предлагается перейти непосредственно к выполнению практического задания/ситуационной задачи (кейс-задания).

№	Примерные темы и практические задания/ситуационные задачи (кейс-заданий)
1	<p>Тема (подраздел): Клинико-генеалогический метод: правила составления родословной. Определение типа наследования по представленной родословной.</p> <p>1) Задание 1: составьте родословную по представленному описанию, определите тип наследования.</p> <p>2) Задание 2: Определите тип наследования по представленной родословной, приведите примеры наследственных заболеваний с этим типом наследования:</p>

2	<p>Тема (подраздел): Методы оценки генетического риска при заболеваниях с различным типом наследования и при кровно-родственном браке. Популяционно-статистический метод в генетике человека.</p> <p>1) Задание 1: Определите генетический риск рождения больного гемофилией А сына у женщины, чей брат страдает этим заболеванием, а супруг здоров</p>
	<p>2) Задание 2: Определите генетический риск рождения больного глутаровой ацидурией I типа ребёнка у женщины, чей брат страдает этим заболеванием, если частота заболевания в популяции составляет а супруг здоров</p>
3	<p>Тема (подраздел): Методы исследования хромосомного набора человека:</p> <p>1) Задание 1: Кариотип ребёнка: 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21. Объясните результат, Ваши действия.</p> <p>2) Задание 2: Кариотип консультируемой: 46,XX,t(10;13)(p15.3;q21.33). Объясните результат, Ваши действия.</p> <p>3) Задание 3: Кариотип консультируемой: mos 45,X[12]/47,XXX[6]/46,XX[3]. Объясните результат, ваши действия.</p> <p>4) Задание 4: Объясните запись молекулярного кариотипа, план Ваших действий: arr[GRCh38] Xp22.31(6467202_8091950)x0 mat</p> <p>5) Задание 4: Объясните запись молекулярного кариотипа: arr[hg19] 22q11.21(18645354_21465750)x1. Найдите с использованием баз данных описание синдрома, предложите тактику ведения пациента</p>
4	<p>Тема (подраздел): Биохимические маркёры в диагностике отдельных групп заболеваний</p> <p>1) Задание 1: У консультируемой, двоюродный брат которой страдает болезнью Фабри, при обследовании обнаружено повышение концентрации глоботриаозилсфингозина (lysoGb3). Объясните причину, предложите тактику ведения пациента</p> <p>2) Задание 2: Вы подозреваете заболевание из группы органических ацидурий. Какие биохимические исследования могут подтвердить Ваше предположение.</p>

5	<p>Тема (подраздел): Молекулярно-генетические методы идентификации известных частых мутаций в генах наследственных заболеваний человека.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Задание 1: Вы заподозрили у мальчика 2-х лет спинальную амиотрофию. Какое молекулярно-генетическое исследование подтвердит Ваш диагноз, какой метод используется. Требуются ли дополнительные исследования перед началом терапии, в каких случаях. 2) Задание 2: Какой молекулярно-генетический метод используется для обнаружения частых мутаций при классической фенилкетонурии. В случае, если мутация не будет обнаружена какой следующий этап диагностики. 3) Задание 3: В результате молекулярно-генетического исследования гена <i>PAH</i> на наличие частых мутаций обнаружен вариант нуклеотидной последовательности: NM_000277.3(PAH):c.1222C>T(p.Arg408Trp) в гомозиготном состоянии. Объясните результат, Ваши действия.
6	<p>Тема (подраздел): Особенности интерпретации результатов, полученных методом высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS):</p>
	<p>принципы оценки патогенности мутаций, открытые базы данных мутаций и полиморфизмов генов человека.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Задание 1: Вы наблюдаете ребёнка, получающего лечение по поводу фенилкетонурии, однако эффективность лечения недостаточна. По рекомендации врача генетика было проведено молекулярно-генетическое исследование, в результате которого обнаружено два варианта нуклеотидной последовательности: <ol style="list-style-type: none"> 1) NM_000277.3(PAH):c.1222C>T(p.Arg408Trp); 2) NM_000277.3(PAH):c.1342C>T (p.Leu448Phe) <p>Проверьте, действительно ли это подтверждает диагноз, объясните ответ.</p>
7	<p>Тема: Программы и методы пренатального скрининга беременных на наличие хромосомной патологии и врождённых пороков развития у плода.</p> <p>Задание 1: У Вас на приёме беременная, срок беременности 15 недель, беременность наступила в результате ВРТ-ЭКО, при преимплантационном тестировании эмбриона хромосомных аномалий не обнаружено; результаты пренатального скрининга I триместра (Astraia, на сроке 13 нед.+1 дн.): св.β-ХГЧ – 0,342 МоМ; PAPP-A – 0,339МоМ; при УЗИ плода – омфалоцеле небольших размеров, размеры плода соответствуют нижней границе для данного срока гестации; индивидуальный риск трисомии 21 – 1:1355 (низкий, при базовом риске 1:68); риск трисомии 13 - 1:518 (практически соответствует базовому риску, 1:534); риск трисомии 18 – 1:75 (при базовом риске 1:171), риск задержки роста плода до 37 нед. – 1:150 (высокий).</p>

8	<p>Тема: Основные направления патогенетического лечения на конкретных примерах.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Задание 1: В приёмный покой поступил пациент, мальчик 2 года, в связи с судорожным синдромом на фоне ОРВИ, гипертермии, рвоты и диспепсических явлений. Из анамнеза известно, что старшему брату, 6 лет полгода назад был установлен диагноз – глутаровая ацидурия I типа. Ваш диагноз, тактика действий (диагностика, лечение). 2) Задание 2: Используя клинические рекомендации рассчитайте суточную потребность питания для пациента с фенилкетонурией, девочке 2-х лет с массой тела 12 кг. Предложите меню на один день. 3) Задание 3: У Вас на приёме мать с дочерью 10 лет, страдающей фенилкетонурией. Диагноз у ребёнка подтверждён молекулярно-генетическими методами: в гене <i>PAH</i> обнаружены две мутации с.1222C>T (p.Arg408Trp) и с.838G>A (p.Glu280Lys) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Мать ребёнка настаивает на полной отмене диетотерапии и лечении сапроптерином, но генетик считает это недопустимым. Проведите беседу с матерью пациентки, приведите аргументы.
9	<p>Тема: Основы онкогенетики: механизмы развития опухолей, семейный и наследственный рак, наследственные опухолевые синдромы</p>
	<ol style="list-style-type: none"> 1) Задание 1: У консультируемой по линии матери у бабушки и у двоюродной сестры (дочь тётки) рак молочной железы, у второй тётки по линии матери – рак желудка. Какое генетическое тестирование следует назначить (предложите последовательную схему диагностики).
10	<p>Тема (подраздел): Генотерапия и генно-клеточная терапия моногенных болезней и онкологических заболеваний.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Задание 1: Обоснуйте целесообразность разработки протокола генной терапии для лечения дальтонизма, фенилкетонурии.

Вопросы для промежуточной аттестации:

1. История, цели, задачи и перспективы развития медицинской генетики. Эпидемиология наследственной и врождённой патологии. Классификация наследственной патологии.
2. Врожденные аномалии и пороки развития: подходы к классификации, примеры.
3. Хромосомная патология: механизмы возникновения числовых нарушений хромосомного набора, клинико-цитогенетические характеристики частых хромосомных синдромов и методы их диагностики и профилактики.
4. Хромосомная патология: микроделеционные и микродупликационные синдромы - механизмы возникновения, клинико-цитогенетические характеристики наиболее частых хромосомных синдромов, методы диагностики.

5. Наследственные нервно-мышечные болезни: классификация, этиопатогенетические и клинико-генетические характеристики, методы диагностики.
6. Наследственные болезни, обусловленные экспансией нуклеотидных повторов: этиопатогенетические и клинико-генетические характеристики, классификация, методы диагностики.
7. Наследственные нарушения обмена веществ: общая клинико-генетическая характеристика, принципы и методы диагностики и терапии.
8. Аминоацидопатии и органические ацидурии: клинико-генетические характеристики наиболее частых, методы диагностики, принципы терапии.
9. Нарушения обмена углеводов: этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики, методы диагностики и принципы терапии.
10. Нарушения обмена липидов: этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики, методы диагностики и принципы терапии.
11. Митохондриальные болезни: этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики, методы диагностики и принципы терапии.
12. Пероксисомные и лизосомные болезни: этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики, методы диагностики и принципы терапии.
13. Скелетные и соединительно-тканые дисплазии: этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики, методы диагностики и принципы терапии.
14. Наследственные болезни крови: этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики, методы диагностики и принципы лечения.
15. Моногенные синдромы с нарушениями полового развития: этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики, методы диагностики и принципы лечения.
16. Мультифакторная патология: общая характеристика и механизмы патогенеза.
17. Основы онкогенетики: механизмы развития опухолей, семейный и наследственный рак, наследственные опухолевые синдромы, оценка риска, пресимптоматическая молекулярно-генетическая диагностика.
18. Основные принципы лечения наследственной патологии. Перспективы развития генной терапии
19. Организация медико-генетической помощи населению.
20. Клинико-генеалогический метод: возможности метода. Характеристика типов наследования.
21. Популяционно-генетические и эпидемиологические исследования, их значение. Популяционно-статистический метод в генетике человека.

22. Анализ генетических основ многофакторных заболеваний. GWAS
23. Методы оценки генетического риска при заболеваниях с различным типом наследования и при кровно-родственном браке.
24. Методы исследования хромосомного набора человека: стандартное цитогенетическое исследование (показания, возможности и ограничения)
25. Молекулярно-цитогенетические методы диагностики нарушений хромосомного набора человека: метод FISH (показания, возможности и ограничения).
26. Молекулярно-цитогенетические методы диагностики нарушений хромосомного набора человека: ХМА, CGH (показания, возможности и ограничения).

Перечень основной и дополнительной учебной литературы, необходимой для освоения дисциплины (модуля)

Основная литература

1. Спейчерс М.Р., Антонаракис С.Е., Мотулски А.Г. Генетика человека по Фогелю и Мотулски. Проблемы и подходы. С.-П.: Издательство Н-Л, 2014.
2. Медицинская генетика: учебник / под ред. Н. П. Бочкова. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 224 с. - ISBN 978-5-9704-6583-7
3. Генетика: учебник для вузов/под ред. В.И. Иванова – М.: Академкнига, 2006, 2007. — 638 с.: ил. — ISBN 56-0685-680-5
4. Медицинская генетика. – Ньюсбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Перевод с англ. А.Ш. Латыпов / Под ред. Н.П. Бочкова - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 624 с.

Дополнительная литература

1. Медицинская генетика: национальное руководство / под ред. Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева, С. И. Куцева. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 896 с. (Серия "Национальные руководства") - ISBN 978-5-9704-6307-9
2. Наследственные болезни : национальное руководство: краткое издание / под ред. Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. : ил. - 464 с. - ISBN 978-5-9704-4981-3.
3. Иванов В.И. Геномика – медицине. М.: Академкнига, 2005.
4. Афонькин С. Знай свои гены. М.: А.В.К., 2001.

Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины (модуля)

- PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- Открытая база данных OMIM: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>)
- dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)

- Varsome (<https://varsome.com/>)
Биоинформационный портал GeneCards <https://www.genecards.org/>
- Protein Data Bank (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics
<https://www.rcsb.org/>)
- Открытая база данных DECIPHER: <https://www.deciphergenomics.org/>
- Face2Gene (<https://www.face2gene.com/>)
- <https://library.mededtech.ru/>

27. Биохимические методы и биохимические маркёры в диагностике наследственных болезней.
28. Молекулярно-генетические методы идентификации известных частых мутаций в генах наследственных заболеваний человека.
29. Методы секвенирования нуклеотидной последовательности: прямое автоматическое секвенирование.
30. Методы секвенирования нуклеотидной последовательности: прямое автоматическое секвенирование (возможности и ограничения).
31. Метод высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS): (возможности и ограничения).
32. Принципы оценки патогенности мутаций. Открытые базы данных мутаций и полиморфизмов генов человека в диагностике наследственных болезней. База данных OMIM.
33. Программы и методы неонатального скрининга в России.
34. Программы и методы пренатального скрининга беременных на наличие хромосомной патологии и врождённых пороков развития у плода.
35. Методы используемые в пренатальной диагностике.
36. Преимплантационное тестирование бластоцист на анеуплоидии и преимплантационная диагностика моногенных наследственных болезней.
37. Основные направления патогенетического лечения наследственных болезней обмена.
38. Генотерапия и генно-клеточная терапия моногенных болезней
39. Генотерапия и генно-клеточная терапия онкологических заболеваний.
40. Фармакогенетика: цели и задачи. Полиморфные варианты, ассоциированные с изменением фармакодинамических параметров. Фармакологический ответ при наследственных болезнях.

