

УТВЪРДИЛ:

КАТЯ ИВКОВА

МИНИСТЪР НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

РАМКОВА
УЧЕБНА ПРОГРАМА
ЗА СПЕЦИАЛНОСТ
МЕДИЦИНСКА
ГЕНЕТИКА

2026 г.

1. Въведение

1.1. Наименование на специалността: **Медицинска генетика**

1.2. Дефиниция на специалността: Медицинската генетика е специалност, чийто предмет са генетичните болести, наследствените предразположения, соматичните изменения в генома и медико-генетичното консултиране на пациента и неговото семейство. Медицинската генетика се занимава с идентифицирането, интерпретацията и комуникацията на генетични фактори, които определят или влияят върху развитието на заболяванията, както и с лечение, основано на индивидуална генетична информация. Медицинската генетика е специалност с интердисциплинарен характер, взаимодействаща с всички останали медицински специалности. Основните цели на специалност Медицинска генетика са: поставяне на генетична диагноза и определяне на генетична предразположеност, интерпретация на резултатите, прогноза и генетичен риск в семейството, участие в проследяването на заболяването и избора на терапия, профилактика, разработване и провеждане на скринингови програми, определяне на генетични маркери за персонализирана терапия и предоставяне на медико-генетична консултация. Медицинската генетика включва изучаване на генетичните причини за заболявания при човека и взаимодействието между генетични фактори и факторите на средата при мултифакторни болести; поставяне на генетична диагноза чрез анализ на хромозоми, гени, геном и/или на генни продукти; интерпретиране на резултати от генетични изследвания на герминативни и соматични мутации, оценка на фамилен риск и прогноза на болестта, провеждане на профилактика и обсъждане на персонализирана терапия; участие в мултидисциплинарни екипи при избора на лечение и проследяването на пациентите с генетични заболявания, вродени аномалии и генетични предразположения; превенция на генетичните болести и наследствените предразположения чрез провеждане на постнатални, пренатални и предимплантационни генетични тестове и масови и селективни скринингови програми; определяне на генетични маркери, свързани с персонализирана терапия на генетичните заболявания, предразположенията и соматичните мутации при онкологични заболявания и разработване на индивидуализирани диагностични и терапевтични подходи на базата на генетичния профил на пациента; идентифициране на индивида по генетични маркери; провеждане на медико-генетично консултиране; създаване и управление на биобанки; регистриране и съхраняване на генетична информация; оказване на специализирана консултативна, методическа и експертна помощ; научноизследователска дейност –

участие в развитието на нови генетични технологии и изследвания в областта на геномиката.

1.3. Професионална квалификация на лицата, които имат право да се обучават по специалността: „лекар”

1.4. Продължителност на обучението: **4 (четири) години**

2. Учебен план

Теоретичното обучение включва 8 академични часа дневно, а практическото обучение се провежда на пълен работен ден.

Раздел/Модул	Продължителност (в месеци)
Теоретично обучение	Общо 4
Раздел I. Обща (фундаментална) генетика	1
Раздел II. Медицинска генетика в клиничната практика	2
Раздел III. Диагностични генетични методи и други компетентности: научно-изследователска дейност; социални умения и др.	1
Практическо обучение	Общо 44
Раздел I. Лабораторна диагностика, включващ:	Общо 12
1. Цитогенетичен метод	3
2. Молекулярно-цитогенетични методи	2
3. Молекулярно-генетични методи	6
4. Биоинформатични методи	1
Раздел II. Медицинска генетика в клиничната практика, включващ:	Общо 30
1. Общи компетентности	7
2. Клинични умения	10
3. Интердисциплинарно и междупрофесионално сътрудничество с генетични консултанти, други специалисти и друг персонал:	
3.1. Модул „Генетика в Педиатрията“	6
3.2. Модул „Генетика в Онкологията“	2
3.3. Модул „Генетика в Акушерството и гинекологията“	2
3.4. Модул „Генетика в Неврологията“	1
3.5. Модул „Генетика във Вътрешните болести“	1
3.6. Модул „Други специалности от специфичен интерес за специализанта („Дерматология“, „Хирургия“ и др.)“	1

Раздел III. Други компетентности: научно-изследователска дейност; преподаване и обучение; социални умения	2
Общо:	48

3. Минимален задължителен брой практически дейности

Изследвания, манипулации и др.	Брой
1. Вземане на материал за генетично изследване – венозна кръв за цитогенетичен и ДНК анализ; извършване на изолиране на ДНК и оценка на качеството ѝ	200
2. Извършване на цитогенетичен анализ - тъканно култивиране, обработка, оцветяване от различни видове биологичен материал: венозна кръв, костен мозък, фибробласти от кожа и абортивен материал	80
3. Интерпретация на резултат от постнатален и пренатален хромозомен анализ	100
4. Анализ на пренатални скринингови тестове при бременни след проведен биохимичен майчин серумен скрининг и НИПТ, вкл. носителство на рецесивна патология	100
5. Извършване на полимеразна верижна реакция (PCR), MLPA анализ и интерпретация на получения резултат, вкл. на соматични (предиктивни маркери в онкологията)	50
6. Интерпретация на молекулярно-генетични резултати от молекулярно-генетичен анализ чрез секвениране – класическо и NGS-базирано	80
7. Участие в изследвания на външен и вътрешен контрол на качеството	2
8. Участие/провеждане на медико-генетични консултации на пациенти с наследствени заболявания, вкл. преглед, назначаване, извършване, интерпретация на специализирани генетични изследвания при поне 50 различни заболявания	200
9. Клинично-генетична диагностика при случаи с вродени аномалии	50

4. Задължителни колоквиуми

1. Фундаментална генетика (теми 1-26 от раздела А на конспекта)
2. Медико-генетична диагностика (теми 27-35 от раздел Б на конспекта)
3. Медицинска генетика в клиничната практика – част I (Общи аспекти; Дисморфология и тератогенеза. Генетични болести, свързани с аномалии на развитието; Неврогенетика – теми 36-70 от раздел В на конспекта)

4. Медицинска генетика в клиничната практика – част II (Генетични болести в офталмологията, УНГ, кардиологията, пулмологията, гастроентерологията, нефрологията и урологията, репродукцията, съединителната тъкан и кожата – теми 71-101 от раздел В на конспекта)

5. Медицинска генетика в клиничната практика – част III (Ендокринни, метаболитни, имунологични, хематологични нарушения и онкогенетика – теми 102-133 от раздел В на конспекта)

5. Знания, умения и компетентности, които специализантът следва да придобие

I. Лабораторни/интерпретативни диагностични умения

По време на обучението си специализантът по Медицинска генетика трябва да усвои следните лабораторни диагностични умения:

- Да идентифицира, характеризира и интерпретира генетични (хромозомни, ДНК, РНК) и епигенетични варианти, свързани със заболяванията (секвенционни варианти, структурни и хромозомни варианти, соматични нетуморни варианти и мозаицизъм в различни тъкани, конститутивни и соматични генетични варианти в туморите, епигенетични и транскрипционни варианти);

- Да преценява целесъобразността на поискания лабораторен генетичен тест по отношение на: показания; ограничения и чувствителност/специфичност на метода; правна, етична и професионални специфика; лабораторни процедури, технически изисквания, като например преданалитична и постаналитична обработка на пробата, анализ, вкл. биоинформатичен и съхранение;

- Да познава и разбира следните лабораторни методи:

- екстракция на ДНК/РНК
- поставяне на клетъчни култури, включително лимфоцити, пренатални клетъчни проби и фибробласти
- масивно паралелно секвениране (геном/екзом/панел, къси и дълги прочити)
- директно секвениране по Сангер
- вариант-специфични методи за генотипиране
- анализ на динамични мутации (фрагментен анализ, Southern blot и др.)
- епигенетични анализи (бисулфитно секвениране, метилационен анализ и др.)
- таргетни количествени анализи (MLPA, qPCR и др.)
- методи за анализ на генна експресия
- класически хромозомни анализи
- флуоресцентна in-situ хибридизация (FISH)

- микрочипови ДНК методи за откриване на варианти в броя копия;
- Да умее да представя идентифицираните варианти, генотипове и кариотипове съгласно стандартна номенклатура (HGVS за молекулярна генетика, ISCN за цитогенетика);
- Да определя значението на генетичните варианти, като използва целия набор от налични регистри, бази данни, научни публикации и други източници на информация относно:
 - въздействие на генните варианти върху нивата на транскриптите и протеините
 - влияние на генотипа върху клинични и други фенотипове
 - влияние на хромозомните вариации върху клинични и други фенотипове
 - класификация на вариантите по отношение на патогенността в съответствие с международните системи и стандарти;
- Да определя значението на идентифицираните варианти за конкретния клиничен казус при изследваното лице и при членовете на семейството;
- Да изготвя изчерпателен доклад за резултатите от генетично изследване, включващ показания, методология, значение на резултата от теста за конкретния клиничен въпрос и допълнителни коментари и/или препоръки за тестваното лице и членовете на семейството, ако е необходимо;
- Да препоръчва и провежда фамилни анализи, включително:
 - сегрегационни анализи
 - анализи за скаченост (linkage analyse)
 - анализ на триоси
 - каскаден скрининг;
- Да инициира и провежда анализи за специфични индикации, като например:
 - постнатални, пренатални и предимплантационни изследвания в областта на репродуктивната медицина
 - тестове за носителство
 - предиктивни тестове за терапия
 - анализи на полигенните показатели (polygenic score)
 - фармакогенетични и/или фармакогеномни анализи;
- Да внедрява нови методологии и терапевтични тестове.

II. Медицинска генетика в клиничната практика

1. Общи области на компетентност

Специалистите по Медицинска генетика трябва да имат цялостен клиничен и

лабораторен диагностичен опит по отношение на широк спектър от генетични и/или наследствени заболявания, включително: структурни аномалии на развитието, неврологични разстройства, включително интелектуална недостатъчност, генетични остри и хронични дисфункции на всички основни органи системи, генетични мултисистемни нарушения, генетични нарушения на репродукцията или проявяващи се в пре- и перинаталния период, генетични/наследствени синдроми на туморна предразположеност.

Специалистите по Медицинска генетика трябва да могат да предоставят медико-генетична консултация на пациента и неговото семейство за: поставяне и/или подпомагане изясняване на клиничната диагноза, назначаване, провеждане и интерпретация на специализирани генетични изследвания за поставяне на генетична диагноза, определяне на риск за проява и повторение на генетичното състояние, прогноза за заболяването и неговото управление чрез адекватни терапевтични насоки, превенция на усложненията.

2. Клинични умения

Специалистите по Медицинска генетика трябва да могат да: снемат, регистрират и интерпретират подробна лична и семейна анамнеза, да документират фамилно родословие с цялата необходима информация в съответствие със стандартните указания; да извършват цялостен физикален преглед на всички системи на тялото; да идентифицират и описват морфологични варианти, включително дисморфични черти и малформации; да регистрират фенотипна информация, като използват стандартна номенклатура; да обобщават и тълкуват наличната информация и клинични находки по отношение на вероятна или потенциална генетична диагноза и/или генетични рискове; да определят и започват подходящи генетични и негенетични изследвания и други мерки; да познават и избират подходящи генетични лабораторни тестове от целия набор от налични методи; да могат да правят справка на научни статии, бази данни, учебници и други информационни ресурси; да вземат информирано съгласие, включително съгласие за тестване на деца и възрастни без правоспособност; да приемат и изпращат подходящи проби; да документират всички дейности в съответствие със законовите и етичните изисквания; да са компетентни и етични в комуникациите, както с колеги генетици и не-генетици, така и с пациента и неговите близки.

III. Други компетентности

1. Научно-изследователска дейност

Специализанта по Медицинска генетика трябва да придобие следните умения:

- да събира научноизследователски публикации и да оценява критично съдържанието им;

- да разбира концепциите и изискванията на клиничните и лабораторните изследвания и да съставя протокол за изследване;

- да събира и анализира данни, като използва основни статистически методи;

- да разбира фазите на клиничните проучвания и принципите на добрата клинична практика;

- да организира и осъществява научни и научно-приложни изследвания;

- да допринася за поддържането на генетични бази данни и биобанки.

2. Преподаване и обучение

Специализантът по Медицинска генетика трябва да може да участва в:

- преддипломно и следдипломно обучение по медицина, лабораторна генетика и генетично консултиране;

- преподаване и обучение на лица с технически и неакадемични професии;

- дейности, насочени към обществено образование.

3. Нетехнически умения

Специализантът по Медицинска генетика трябва да придобие умения за:

- организиране, контролиране и ръководство на работата на персонала на звената по медицинска генетика;

- компетентност на лидери като ръководители на колективи (умения за планиране, мениджмънт, постигане на ефективност и контрол на дейностите, разбиране на законовите и етични принципи);

- спазване на етични стандарти.

6. Конспект за държавен изпит за специалност Медицинска генетика

Раздел А. Фундаментална генетика

1. Общи аспекти: Генетика и медицина. Персонализирана медицина. Понятие за редки болести. Човешки геномен проект и геномика в здравеопазването.

2. Материални основи на наследствеността. Хромозомите като основни клетъчни структури на наследствеността. Микроскопска и субмикроскопска организация на хромозомите и поведение по време на клетъчното делене.

3. Кариотип на човека. Хромозомен хетероморфизъм и значение за практиката. Митохондриални хромозоми.

4. Молекулни основи на наследствеността. Организация на човешкия геном. Структура и функция на гените. Експресия на генетичната информация. Генна

регулация.

5. ДНК полиморфизъм. Мултигенни фамилии. Повторени ДНК секвенции – значение за диагностиката и генетичните проучвания.

6. Етиология на моногенните заболявания. Мутационен процес. Етапи на мутационния процес. Типове мутации. Фактори, индуциращи мутации.

7. Генетична и геномна вариабилност; секвенционни варианти; структурни варианти; епигенетични варианти, унипарентална дизомия (UPD); мултигенни фамилии; повторени ДНК секвенции, варианти на мтДНК. Функционални ефекти на вариантите: количествени ефекти на вариантите; качествени ефекти на вариантите; сложни ефекти на вариантите.

8. Мутации в ядрената ДНК, които водят до създаване на: аномален генен продукт, намалена продукция или липса на генен продукт, засягащи посттранслационната модификация на белтъка. Мутации в митохондриалната ДНК.

9. Поддържане на стабилността на генома и клетъчна смърт: механизми за репарация на ДНК; клетъчна смърт, апоптоза.

10. ДНК мутации, които променят активността на гените, участващи в туморогенезата. Онкогени. Туморсупресорни гени. Клонална хематопоеза с недетерминиран потенциал (CHIP).

11. Патогенеза на моногенните заболявания – ДНК мутации, които се отразяват върху структурата и функцията на ензимите; ДНК мутации, които намаляват активността на рецепторните протеини

12. Патогенеза на моногенните заболявания – ДНК мутации, засягащи синтеза на структурни протеини

13. Междугенни взаимодействия. Геномен импринтинг. Непълна пенетрантност. Вариабилна експресивност. Епистаза.

14. Епигенетични модификации на генома

15. Основни механизми за възникване на хромозомен дисбаланс. Хромозомни мутации и хромозомна чупливост. Хромозомен мозаицизъм. Цитогенетични варианти.

16. Моногенно унаследяване: автозомно-доминантен тип на унаследяване, автозомно-рецесивен тип на унаследяване, Х-рецесивен тип на унаследяване, Х-доминантен тип на унаследяване, унаследяване, свързано с Y хромозомата.

17. Нетрадиционен тип на унаследяване на генетични заболявания при: гонаден мозаицизъм, динамични мутации, геномен импринтинг и еднородителска дизомия, митохондриално унаследяване, дигенно унаследяване

18. Мозаицизъм. Общи принципи. Специфични аспекти на мозаицизма.
19. Фармакогенетика и геномика. Фармакогенетика и нежелани лекарствени реакции.
20. Популационна генетика. Принципи. Закон на Харди-Вайнберг. Анализ за скаченост. Асоциативни проучвания. Генетична епидемиология.
21. Клетъчна биология: клетки и органели; цитоскелет; митохондрии; пероксизоми; лизозоми; ендоплазмен ретикулум и апарат на Голджи; други органели; вътреклетъчен трафик. Клетъчна мембрана: междуклетъчни връзки; транспортери; канали; рецептори; цилии (първични, подвижни). Основни сигнални пътища: SHH, Wnt, TGF- β , FGF, GDNF, RTK/RAS/MAP и PI3K/AKT, Ephrin, TNF, NOG, MYC, Notch, p53, GNP. Екстрацелуларен матрикс: фибри, клетки, матрикс, функция.
22. Клетъчен цикъл и клетъчно делене: митоза, мейоза, гаметогенеза
23. Дефицити на репарацията на ДНК. Механизми за поправка на ДНК нарушения: директно възстановяване; възстановяване чрез изрязване; репарирание на едноверижни повреди (SSBR); репарирание на двойноверижни скъсвания (DSBR).
24. Ембриология и генетика на развитието. Ранно ембрионално развитие. Определяне на пола, неврален гребен, неврална тръба, асиметрия ляво-дясно, сомити, лицево-черепно развитие. Формиране на близнаци.
25. Ембриология и генетика на развитието. Развитие на органите: мозък и сетивни органи (очи, уши, обоняние); периферна нервна система и мускули; кости и хрущяли, крайници; сърце и кръвоносни съдове; бъбречна и урогенитална система; ендодермални производни (бял дроб, черен дроб, панкреас, черва; кожа); епидермални придатъци (зъби, коса; ендокринни органи: кръв и имунна система).
26. Постнатално развитие и стареене. Развитие на децата и юношите. Стареење.

Раздел Б. Медико-генетична диагностика

27. Цитогенетични методи – принципи на рутинния цитогенетичен метод за култивиране и обработване на: лимфоцити, амниоцити, хорионни вѐси, костен мозък, фибробласти, туморни клетки и др. Флуоресцентна ин ситу хибридизация. Хромозомни микрочипове. Международна система за хромозомна номенклатура (ISCN).
28. Молекулярно-генетични методи. Методи за изолиране на ДНК/РНК. Течна биопсия. Номенклатура за записване на молекулярните варианти.
29. Молекулярно-генетични анализи: PCR-базирани техники; количествени анализи (qPCR, ddPCR, MLPA); методи за анализ на експанзия на нуклеотидни повтори (фрагментен анализ, Southern blot)

- 30. Молекулярно-генетични методи. Видове секвениране на ДНК.
- 31. Молекулярно-генетични методи. Метилационни анализи, епигеномика, други модификации.
- 32. Методи за протеомни и биохимични анализи. Метаболомика и липидомика.
- 33. Генетични аспекти на предиктивната медицина
- 34. Експериментална генетика. Геномно редактиране. Моделни системи.
- 35. Биоинформатични анализи. Бази данни. Web източници. Методи за идентификация на отговорните гени.

Раздел В. Медицинска генетика в клиничната практика

Общи аспекти

36. Болнични и амбулаторни консултации. Интердисциплинарни екипи в областта на медицинската генетика. Етични аспекти. Обществени и културни аспекти. Европейски и международни мрежови структури. Генетично законодателство и регулаторни аспекти, акредитация. Биобанки. Защита на данните. Репродуктивно законодателство. Персонализирана генетична и геномна медицина. IT ресурси.

37. Организация на генетичното обслужване в България. Регистри на вродени аномалии и наследствените заболявания – принципи, цел и задачи, организация.

38. Медико-генетична консултация. Генетична диагностика. Генетично консултиране и комуникация. Претест и посттест генетично консултиране.

39. Показания за генетични/геномни тестове. Постнатални, пренатални и предимплантационни генетични тестове. Пренатална образна диагностика. Неинвазивни пренатални тестове (NIPT). Вземане на пренатални проби. Правни и етични аспекти.

40. Генетични скринингови програми

41. Терапия на генетичните болести. Конвенционална терапия на генетичните болести. Лекарства сираци.

42. Прицелна терапия – обща характеристика. Прицелна терапия при солидни тумори и онкохематологични заболявания.

43. Генна терапия – принципи, възможности, приложение

Дисморфология и тератогенеза. Генетични болести, свързани с вродени аномалии на развитието

44. Вродени аномалии на развитието – определение, видове – единични и множествени, дисморфологична класификация. Епидемиология. Клиничен подход към дете с множествени вродени аномалии.

45. Дисморфология и тератогенеза. Дисморфизъм (морфологични варианти).

Етиология на вродените аномалии – роля на генетичните и тератогенните фактори. Честота и значение на вродените аномалии за патологията при човека. Патогенетични механизми (малформация, деформация, дисрупция, дисплазия). Асоциации. Секвенции.

46. Тератогенеза. Фетален алкохолен синдром. Лекарства с тератогенен ефект (ретиноиди, антиепилептици, варфарин, АСЕ инхибитори, литий, флуконазол, талидомид). Неинфекциозни заболявания на бременната (PKU, диабет). Вродени инфекции (рубеола, токсоплазмоза, CMV, херпесен вирус 1, HSV 2, Zika, HIV). Йонизираща радиация.

47. Хромозомни болести при структурни и бройни аберации на половите хромозоми

48. Хромозомни болести при бройни и структурни аберации на автозомите (тризомия 21, тризомия 18, тризомия 13, синдром на Wolf-Hirschhorn (4p-), синдром на Cri-du-chat (5p-), синдром на Палистър-Килиан (мозаечна изохромозома 12p)

49. Микроделеционни/микродупликационни синдроми. Същност, молекулна характеристика, механизми на фенотипна експресия. Синдром на Уилямс, 15q-асоциирани микроделеционни синдроми (вкл. 15q13.3), 16p11.2 делеционен/дупликационен синдром, синдром на Смит-Магенис, синдром на Потоцки-Лупски; синдром на Милър-Дикер, 22q11.2 синдром на DiGeorge/Shprintzen/VCF; дупликация, синдром на Фелан-Макдермид.

50. Болести свързани с нарушения на геномния импринтинг (синдром на Прадер-Уили, майчина UPD 14, синдром на Силвър-Ръсел, синдром на Бекуит-Видеман)

51. RASопатии. Синдром на Нуан. Други RASопатии (синдром на CFC, синдром на Костело, синдром на Легиус).

52. Нарушения на дисрегулацията на PI3K/АКТ (синдром на Proteus, свърххрастеж, свързан с PIK3CA)

53. Хроматинопатии (синдром на Корнелия де Ланге, синдром на Кофин-Сирус, синдром на Николаидес-Барайцер, синдром Кабуки, CHARGE синдром, синдром на Рубинщайн-Тайби, синдром на Kleefstra, синдром на Смит-Магенис, синдром на Сотос, синдром на Секел)

54. Нарушения с дефект на крайниците като основна характеристика (синдроми на Холт-Орам и Улнар-Мамари, синдром на тромбоцитопения с аплазия на радиус (TAR), синдром на Таунс-Брокс, синдром на Файнголд, синдром на ектродактилия, ектодермална дисплазия и цепка на устната и/или небцето

55. Нарушения с лицево-черепни аномалии като основна характеристика (фронтоназална дисплазия, краниофронтоназален синдром, синдром на Трийчър-

Колинс, хемифациална микросомия (синдром на Голденхар)

56. Други моногенни синдроми: с нарушения на пътя на Notch (синдром на Алагил, спондилокостална дизостоза); с нарушения на homeobox гените (триада на Курарино); с нарушения на Sonic hedgehog пътя (синдром на Pallister-Hall, синдром на Greig); синдром на Aarskog; вродена липодистрофия на Berardinelli-Seip; синдром на Moyat-Уилсън; синдром на Ваарденбург; синдром на KBG, синдром, синдром на Simpson-Golabi-Behmel)

Неврогенетика

57. Неврологични разстройства. Обща характеристика. Интелектуално увреждане и неврологични разстройства: стратегии за оценка и диагностика.

58. Синдроми на интелектуална недостатъчност, свързани с X хромозомата (синдром на чупливата X, синдром на Рет, синдром на Кофин-Лоури, синдром на алфаталасемия/нарушено интелектуално развитие)

59. Синдроми на интелектуална недостатъчност, свързани с автозомни гени (синдром на Кoen, синдром на Ангелман)

60. Неврологични нарушения. Малформации на главния и гръбначния мозък (микроцефалия, макроцефалия, дефекти на невралната тръба, хидроцефалия, вкл. нарушения, свързани с L1CAM, холопрозенцефалия и септооптична дисплазия, нарушения на миграцията на невроните (лисенцефалия, перивентрикуларна нодуларна хетеротопия, мозъчни морфологични аномалии)

61. Нарушения на координацията и движенията: церебеларна атаксия, вкл. атаксия на Фридрайх; наследствени спастични параплегии; болест на Хънтингтън и други хорей; дистонии и пароксизмални разстройства, вкл. допа-реактивна дистония; болест на Паркинсон и атипичен паркинсонизъм

62. Невродегенеративни разстройства и деменции: деменция – наследствена болест на Алцхаймер; невродегенерация с натрупване на желязо в мозъка; левкодистрофии (Pelizaeus-Merzbacher, X-свързана адренолевкодистрофия)

63. Епилепсии. Класификация на епилепсиите по начало и тип. Етиология на епилепсиите. Структурни епилепсии. Метаболитни епилепсии. Каналопатии (вкл. SCN1A-, KCNQ2-, CACNA1A-свързани пристъпи). Други генетични епилепсии.

64. Специфични синдроми на епилепсия. Епилептични енцефалопатии (вкл. синдром на Уест). Синдром на Драве. Дефицит на GLUT1. Припадъци, свързани с GRIN2A. Припадъци, свързани с PCDH19.

65. Невромускулни нарушения. Обща характеристика. Причини за фетална акинезия.

66. Мускулни дистрофии. Миотонична дистрофия тип 1 и 2. Мускулна дистрофия на Дюшен/Бекер. Други мускулни дистрофии (вкл. фацио-скапуло-хумерална и пояс-крайник).

67. Други първични мускулни заболявания – злокачествена хипертермия. Нарушения на нервно-мускулния синапс – наследствени миастении, синдром на Ескобар.

68. Наследствени моторни и сензорни невропатии – RMP22-асоциирани HMSN тип 1 и HNPP. Заболявания на моторния неврон - спинална мускулна атрофия, амиотрофична латерална склероза.

69. Психиатрични разстройства. Шизофрения и други психози, биполарни разстройства и депресия.

70. Разстройства от аутистичния спектър. Поведенчески разстройства: поведенчески фенотипи, свързани със синдроми; пристрастяващо поведение.

Генетични болести в офталмологията и УНГ

71. Вродени очни малформации: микрофталмия, анофталмия; колобома; аномалии на предната камера (синдром на Аксенфелд-Ригер, аномалия на Питърс). Нарушения на предната камера: катаракта (вродена, придобита); луксация на лещата; глаукома (първична глаукома).

72. Нарушения на ретината: несиндромни ретинопатии (вкл. вродена амавроза на Лебер, пигментен ретинит, асоцииран с RPE65); синдромни ретинопатии (синдром на Бардет-Бидъл, синдром на Ашер); макулна дегенерация (вкл. болест на Щаргардт), ретиносхиза; дегенерация на хориоретината

73. Нарушения на зрителния нерв: наследствена оптична невропатия на Лебер. Други офталмологични заболявания и аномалии (окулокутанен албинизъм, наследствени нарушения на цветното зрение). Нарушения на клепачите и миглите: синдром на блефарофимоза-птоза-епикантус инверсус.

74. Глухота: вродена глухота (сензорно и проводно увреждане на слуха); глухота, свързана с конексин 26; глухота, свързана с мтДНК; несиндромна глухота; синдромна глухота.

75. Краниосиностози: краниосиностози, свързани с FGFR (Apert, Crouzon, Muenke, Pfeiffer); други краниосиностози (синдром на Saethre-Chotzen). Цепки на устната/небцето: несиндромна цепка на устната/небцето; синдромна цепка на устната/небцето; последователност на Пиер-Робин. Други краниофациални аномалии и УНГ заболявания: клейдокраниална дизостоза.

76. Стоматологични нарушения. Хиподонтния/олигодонтния/свръхбройни зъби (вкл. Синдром на олигодонтния-колоректален рак); амелогенезис имперфекта; dentinogenesis imperfecta; нарушения на зъбната ерупция/резорбция/загуба.

Кардиогенетика и генетични белодробни болести

77. Вродени сърдечни малформации. Внезапна сърдечна смърт (вкл. при деца и възрастни). Коронарна болест на сърцето (дислипидемии).

78. Наследствени кардиомиопатии: хипертрофична кардиомиопатия, дилатативна кардиомиопатия, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия, левокамерна некомпактизация, сърдечна амилоидоза (транстиретинова амилоидоза, TTR)

79. Наследствени синдроми на аритмия: синдром на Бругада, синдром на дългия QT интервал (вкл. синдром на Джервел и Ланге-Нилсен), катехоламинергична полиморфна камерна тахикардия

80. Мултисистемни съдови нарушения. Съдови малформации: синдром на Sturge-Weber, синдром на Klippel-Trénaunay-Weber; други съдови малформации (вкл. гломувенозни малформации). Невросъдови нарушения: церебрални кавернозни малформации, церебрални аневризми, CADASIL.

81. Наследствени артериални заболявания: наследствени заболявания на гръдната аорта. Други съдови заболявания: наследствена хеморагична телеангиектазия (Ренду-Ослер), вроден лимфоедем.

82. Дихателни нарушения. Вродени торакални малформации: вродени малформации на белодробните дихателни пътища (трахео-езофагеална фистула и др.)

83. Заболявания, свързани с хронична продуктивна кашлица: кистична фиброза (муковисцидоза); първична цилиарна дискинезия; дефицит на алфа-1 антитрипсин (AATD)

84. Интерстициални белодробни заболявания: интерстициална белодробна болест, включително дефицит на сърфактант; идиопатична белодробна фиброза

85. Други белодробни заболявания: белодробна астма; белодробна хипертония

Генетични болести в гастроентерологията

86. Хепатологични нарушения. Холестатични заболявания и хипербилирубинемии: атрезия на жлъчните пътища; синдром на Криглер-Наджар; синдром на Жилбер; прогресивна фамилна интрахепатална холестаза; нарушения на биосинтезата на жлъчните киселини. Наследствени чернодробни заболявания: неонатално и постнеонатално чернодробно заболяване.

87. Храносмилателни и стомашно-чревни разстройства: стомашно-чревни

малформации – болест на Хиршпрунг; чревна малротация, пилорна стеноза. Генетични нарушения на малабсорбцията: непоносимост към лактоза; малабсорбция на дизахариди; наследствени първични диарии.

88. Възпалителни стомашно-чревни разстройства: наследствен панкреатит; възпалителни заболявания на червата

Генетични болести в нефрологията и урологията

89. Нарушения на бъбреците и пикочните пътища. Вродени аномалии на бъбреците и пикочните пътища: бъбречна агенезия; последователност на Потър; други несиндромни състояния; синдромни състояния.

90. Тубулоинтерстициални нефропатии (бъбречни цилиопатии): поликистозна бъбречна болест (автозомно-доминантна и рецесивна); нефронофтизис; цилиопатии с бъбречни и екстраренални прояви (синдром на Senior-Løken, Bardet-Bidl, синдром на Жубер, синдром на Мекел-Груббер); автозомно-доминантна тубулоинтерстициална бъбречна болест; нефрокалциноза

91. Гломерулопатии: синдром на Алпорт; стероид-резистентен нефротичен синдром. Тубулопатии: синдром на Бартър и синдром на Гителман; бъбречна тубулна ацидоза. Други наследствени заболявания на бъбреците и пикочните пътища: наследствени тромботични микроангиопатии.

Нарушения в половото развитие и репродукцията

92. Аномалии на половите хромозоми: синдром на Търнър; синдром на Клайнфелтер; други аномалии на половите хромозоми. Малформации на вътрешните и външните гениталии: хипоспадия; синдром на персистиращия Мюлериански канал.

93. Нарушения в половата диференциация. Нарушения в половото развитие (DSD): гонадна дисгенезия; адреногенитален синдром; транслокация на SRY; дефицит на андрогенен рецептор; нарушения на синтеза на андроген.

94. Репродуктивни нарушения: инфертилитет; повтарящи се спонтанни аборти

Генетични болести на съединителната тъкан и кожата

95. Кожни заболявания: Необичайна пигментация – невуси; инконтиненция пигменти. Ихтиози: несиндромни ихтиози (ихтиозис вулгарис, X-свързана рецесивна ихтиоза, автозомно-рецесивна вродена ихтиоза); синдромни ихтиози (синдром на Съогрен-Ларсон).

96. Епидермолизис булоза: епидермолизис булоза симплекс; юкционална епидермолиза булоза; дистрофична епидермолиза булоза. Нарушения на кожните придатъци: ектодермални дисплазии (хипохидротична ектодермална дисплазия,

хидротична ектодермална дисплазия).

97. Преждевременно стареене: прогерия на Хътчинсън-Гилфорд, синдром на Вернер, синдром на Ротмунд-Томпсън. Мултифакторни генодерматози (псориазис вулгарис).

98. Нарушения на съединителната тъкан и опорно-двигателния апарат: хипермобилност, синдроми на Елерс-Данлос, други нарушения на колагена, синдром на Марфан, нарушения на TGF-бета сигнализацията (вкл. синдром на Loeys-Dietz)

99. Скелетни малформации и свързани с тях аномалии: често срещани деформации на скелета; малформации на ръката/стъпалото/крака (вкл. раздвоени ръка/стъпало, полидактилия, дефекти на редукция на крайниците); артрогрипоза; секвенции (Poland, Klippel-Feil).

100. Нарушения на костната плътност: намалена костна плътност – остеогенезис имперфекта; повишена костна плътност – остеопетроза

101. Остеохондродисплазии: ахондроплазия и други заболявания, свързани с FGFR3 (включително хипохондроплазия); кампомелична дисплазия и други дисплазии с криви кости; точковидна хондродисплазия (брахифалангична, синдром на Конради-Хюнерман); синдром на Стиклер и други нарушения на колаген тип II и тип XI; SHOX свързани нарушения (дисхондростеоза); фронтометафизарна дисплазия и други заболявания, свързани с филамини; синдром на множествените синостози (тарзално-карпална коалиция и изолирана анкилоза на стремето)

Ендокринни нарушения

102. Нарушения на надбъбречната жлеза: вродена надбъбречна хиперплазия; АКТХ резистентност

103. Нарушения на калциевата и фосфатната хомеостаза: първичен хиперпаратиреоидизъм; фамилна хипокалциурична хиперкалциемия; псевдохипопаратиреоидизъм и свързани с него нарушения (Albright наследствена остеодистрофия, синдром на McCune-Albright)

104. Нарушения в хомеостазата на глюкозата и инсулина: моногенен захарен диабет; синдром на Волфрам (DIDMOAD); хиперинсулинизъм

105. Растеж и генетични синдроми на затлъстяване: моногенни синдроми на затлъстяване (дефицит на лептин). Нарушения на хипоталамуса и хипофизата: хипопитуитаризъм; синдром на Калман.

106. Нарушения на щитовидната жлеза. Първичен вроден хипотиреоидизъм.

Метаболитни нарушения

107. Нарушения на метаболизма на аминокиселините и пептидите: аминокиселинопатии и органични ацидурии; фенилкетонурия; тирозинемия; болест на кленовия сироп; пропионова и метилмалонова ацидурия; хомоцистинурия

108. Нарушения на цикъла на урея: дефицит на орнитин транскарбамилаза

109. Нарушения на въглехидратната обмяна: галактоземия; болести на натрупването на гликоген

110. Нарушения в метаболизма на мастните киселини, карнитина и кетонните тела: дефицит на окислението на дълговерижни мастни киселини; дефицит на окисление на средноверижни мастни киселини

111. Нарушения на енергийния метаболизъм, митохондриопатии: клиничен подход към митохондриалните нарушения; дефицит на пируват дехидрогеназа; нарушения, свързани с недостиг на креатин; болести, свързани с дефекти на мтДНК (вкл. синдром на MELAS); синдроми на изчерпване на мтДНК; други ядрени митохондриални нарушения

112. Нарушения на липидния метаболизъм: пероксизомни нарушения; разстройства от спектъра на Целвегер; нарушения в синтеза на стероли; синдром на Смит-Лемли-Опитц; нарушения на липопротеиновия метаболизъм; фамилна хиперхолестеролемия; хипертриглицеридемии; други нарушения на липопротеиновия метаболизъм

113. Нарушения на метаболизма на пурините, пиримидините и нуклеотидите: дефицит на миоаденилат деаминаза; синдром на Леш-Нихан

114. Порфирии: остра интермитентна порфирия; порфирии с ерозивна фотодерматоза; порфирии с остра болезнена фоточувствителност

115. Вродени нарушения на гликозилирането (CDG): дефицит на фосфоманомутаза

116. Нарушения на разграждането на сложни молекули, лизозомни заболявания: сфинголипидози: болест на Гоше; болест на Фабри; други сфинголипидози (вкл. Krabbe, Niemann-Pick, метахроматична левкодистрофия)

117. Мукополизахаридози: болест на Hurler/Scheie; болест на Помпе; болест на Sanfilippo; болест на Morquio. Други лизозомни заболявания: невронални цероидни липофусцинози.

118. Нарушения на метаболизма на витамините и кофакторите: нарушения на фолатния метаболизъм (вкл. MTHFR); нарушения на метаболизма на витамин B6 (включително пиридоксин-реактивни припадъци); нарушения на метаболизма на витамин B12

119. Нарушения в метаболизма на микроелементи и минерали: болест на Менкес;

болест на Уилсън; хемохроматоза

Имунологични нарушения

120. Първични имунодефицити: тежки комбинирани имунодефицити; вродени неутропении (циклична или тежка вродена неутропения, неутропения на Швахман-Даймънд синдром); агамаглобулинемия (болест на Брутон); хронично грануломатозно заболяване

121. Възпалителни заболявания: фамилна средиземноморска треска; други нарушения: CAPS, CINCA, синдром на Muckle-Wells; несвързани с инфлазоза нарушения (вкл. TRAPS, Blau); интерферонопатии

122. Наследствен ангиоедем. Автоимунни заболявания. Ревматично заболяване в детска възраст.

Хематологични нарушения

123. Хемоглобинопатии: алфа-таласемия; бета-таласемия; сърповидно-клетъчна болест. Други наследствени анемии: дефекти на мембраната на еритроцитите (вкл. сфероцитоза). Хемолитична анемия, дължаща се на ензимен дефицит. Наследствена недостатъчност на костния мозък: синдром на Blackfan-Diamond.

124. Наследствени нарушения на кръвосъсирването. Хемофилия. Тромбофилия (вкл. протромбин, фактор V Leiden). Болест на фон Вилебранд. Нарушения на тромбоцитите (вкл. тромбоастения на Гланцман, синдром на Бернар-Сулие).

125. Кръвни групи. Кръвна група АВО. Други кръвни групи, вкл. резус фактор.

126. Левкемии и лимфоми

Онкогенетика

127. Солидни тумори в детска възраст: ретинобластом; невробластом; тумор на Уилмс

128. Неврокутанни синдроми. Неврофиброматоза тип 1. Неврофиброматоза тип 2. Туберозна склероза. Синдром на Фон-Хипел-Линдау. Синдром на Gorlin (Goltz) (синдром на базалноклетъчния невус). Синдром на PTEN хамартомния тумор (вкл. синдром на Cowden).

129. Наследствен рак на гърдата и яйчниците

130. Рак на дебелото черво и други видове рак на стомашно-чревния тракт. Синдром на Линч (неполипозен колоректален рак). Синдроми на стомашно-чревната полипоза (включително FAP, MUTYH-асоциирана, ювенилна полипоза). Синдром на Peutz-Jeghers. Дифузен рак на стомаха (HDGC).

131. Рак на щитовидната жлеза и други ендокринни ракови заболявания.

Множествена ендокринна неоплазия (MEN) тип I и II. Фамилен рак на хипофизата. Параганглиом-феохромоцитом синдром.

132. Други синдроми с предиспозиция за развитие на злокачествен процес: синдром на Li-Fraumeni; меланом; рак на бъбреците (вкл. наследствен папиларен карцином); синдром на Birt-Hogg-Dubé

133. Болести, дължащи се на дефекти в репарацията на ДНК: ксеродермия пигментозум; синдром на Cockayne; трихотриодистрофия; синдроми на хромозомна нестабилност; атаксия телеангиектазия; анемия на Фанкони; синдром на Блум; синдром на счупването в Неймеген