

**ПЛАН И ПРОГРАМ ЗА СПЕЦИЈАЛИЗАЦИЈАТА ПО  
КЛИНИЧКА ЛАБОРАТОРИСКА ГЕНЕТИКА**

| <b>ТЕОРЕТСКА НАСТАВА</b>  | <b>6 МЕСЕЦИ</b>  |
|---|------------------|
| Општа генетика  | 30 часа          |
| Медицинска генетика   | 30 часа          |
| Методи за молекуларна дијагностика                                    | 30 часа          |
| Биоинформатика со биостатистика                                       | 10 часа          |
| Медицинска цитогенетика   | 20 часа          |
| Онкогенетика  | 20 часа          |
| Фармакогенетика   | 10 часа          |
| Молекуларна микробиологија  | 10 часа          |
| ДНК форензика   | 10 часа          |
| Молекуларна ХЛА типизација  | 10 часа          |
| Медицинска етика  | 10 часа          |
| Менаџмент и осигурување на квалитет на работата во лабораторија       | 10 часа          |
| <b>ПРАКТИЧНА НАСТАВА</b>  | <b>42 МЕСЕЦИ</b> |
| Молекуларна генетска дијагностика                                     | 18 месеци        |
| Медицинска цитогенетика   | 4 месеци         |
| Хематоонкологија  | 2 месеци         |
| Онкогенетика  | 2 месеци         |
| Фармакогенетика   | 1 месец          |
| Молекуларна микробиологија  | 2 месеци         |
| ДНК форензика   | 1 месец          |
| Молекуларен хуман леукоцитен антиген (ХЛА) типизација                 | 1 месец          |
| Клиничка генетика и генетско советување                               | 1 месец          |
| Компјутерски бази на податоци   | 1 месец          |
| <b>Изборен дел ( Вклучително и изработка на специјалистички труд)</b> | 9 месеци         |

**Општа генетика**

Во почетокот на специјализацијата, специјализантот ќе се здобие со општи познавања од генетиката кои ги вклучуваат подрачјата на молекуларна генетика, популациона генетика, молекуларна патологија, полигенски болести и клиничка генетика.

1. Структура и функција на ДНК
2. Структура и функција на хромозомите
3. Структура и функција на човечкиот геном
4. Основи на Менделеево наследување
5. Основи на клеточна биологија
6. Основи на биологијата на протеините
7. Молекуларна патологија
8. Мутации

- Типови: точкасти, делеции, дупликации, инсерции, премутации експанзиски мутации
- Последици: губење на функции и добивање на функции
- 9. Генетска варијабилност
- Типови на генетски полиморфизми Влијание на генетската варијабилност на фенотипот

### **Медицинска генетика**

Специјализантот ќе се здобие со основни познавања од медицинската генетика која вклучува познавање на различни облици на генетска предиспозициј во дијагнозата и превенцијата на генетските болести во согласност со етичките норми.

1. Облици на генетска предиспозиција (моногенски, митохондриски, мултифакториелни)
2. Фамилијарна анамнеза и изготвување на фамилијарно дрво
3. Клинички опис на наследни и стекнати абнормалности
4. Најчести моногенски наследни болести (хемоглобинопатии, цистична фиброза, хемофилија, мускулни дистрофии, итн.
5. Генетски аспекти на најчести заболувања со полигенска и мултифакторијална етиологија (дијабет, кардиоваскуларни заболувања, Паркинсон-ова болест, Алцхајмер-ова болест и др.
6. Основи на клиничка генетика (генетско советување, клиничка слика на познати синдроми, пристап во дизморфолошка дијагностика)
7. Превенција на генетски болести (пренатална дијагностика, предимплантациона дијагностика, предсимптоматска дијагностика, предбрачно тестирање)
8. Специјални поглавја од медицинска молекуларна генетика (имуногенетика, генска терапија, стем клетки, итн.
9. Етички прашања

### **Методи за молекуларна дијагностика**

Во рамките на овој курс специјализантот ќе се здобие со теоретски знаења за пристапите во молекуларната дијагностика и со детални познавања за принципите на методите кои се користат за анализа на нуклеински киселини и протеини.

1. Пристапи во молекуларна дијагностика
2. Методи за анализа на нуклеински киселини (изолација на нуклеински киселини) полимераза верижна реакција (PCR) методи (полимераза верижна реакциј (PCR), реверзна транскрипција – полимераза верижна реакциј (RT-PCR), квантитативна полимераза верижна реакција (qPCR)), електрофореза на нуклеински киселини (агар гел електрофореза, полиакриламид гел електрофореза (PAGE), капиларна електрофореза), Сајдерн блот анализа (Southern Blot), Нортерн блот анализа (Northern blot), ДНК секвенционирање, фрагментна анализа, конформациски полиморфизам на едноверижна ДНК фрагмент (SSCP), денатурирачка гел електрофореза (DGGE), високопроточна течна хроматографија во денатурирачки услови (DHPLC), анализа на хетерологна ДНК, TagMan технологија, детекција на ендонуклеотиден полиморфизам со полимеризација (SnaPshot), амплификација на проби зависни од мултипла лигација (MLPA), ДНК чипови, компаративна геномска хибридизација на чипови (Array CGH), флуоресцентна in-situ хибридизација (FISH).
3. Методи за анализа на протеини (Вестерн блот анализа (Western blot), ензимски зависна

|  |
|--|
| <p>имуноадсорбентна анализа (ELISA), електрофореза во два правци (2D електрофореза), високопроточна течна хроматографија (HPLC), течна цитометрија, масена спектрометрија на макромолекули, имунохистоцитохемиски методи</p>   |
| <p><b>Фармакогенетика</b></p> <p>Во рамките на овој курс специјализантот ќе се здобие со теоретски знаења за молекуларните аспекти на рационалната употреба на лековите и индивидуализација на терапијата</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Метаболизам на лековие</li> <li>2. Варијации во гени одговорни за метаболизам на лекови</li> <li>3. Варијации во транспортери на лекови</li> <li>4. Целни места на делување на лекови</li> </ol>   |
| <p><b>Онкогенетика</b></p> <p>Во рамките на овој курс специјализантот ќе се здобие со теоретски знаења за молекуларните основи на канцерогенезата и примента на овие сознанија во дијагнозата, прогнозата и терапијата на малигните болести</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Основни принципи на карциногенеза</li> <li>2. Видови на гени вклучени во карциногенеза (онкогени, тумор-супресор гени, микроРНА)</li> <li>3. Геномска нестабилност</li> <li>4. Клеточна сигнализација и канцер</li> </ol>  |
| <p><b>Медицнска цитогенетика</b></p> <p>Во рамките на овој курс специјализантот ќе се здобие со знаење на влијанието на генетските неправилности на генотипот на фенотипот, за основите на онкогенетските неправилности на генотипот на цитогенетско тестирање.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Еволуција на хуманите хромозоми и нормална хромозомска варијабилност</li> <li>2. Нумерички абнормалности на половите и автозомни хромозоми</li> <li>3. Структурни хромозомски аномалии</li> <li>4. Пренатална дијагностика на хромозомски аномалии</li> <li>5. Хромозомски неправилности кај карцином, леукемија, лимфоми, солидни тумори</li> </ol> |
| <p><b>Молекуларна микробиологија</b></p> <p>Во рамките на овој курс специјализантот ќе се здобие со теоретски знаења за основните на микробиологијата и вирусологијата и за методите за молекуларна детекција, карактеризација и квантификација на инфективните агенси (бактерии, вируси, паразити) во биолошки материјал</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Принципи во микробиологијата</li> <li>2. Најчести инфективни заболувања</li> <li>3. Бактериска и вирусна генетика</li> <li>4. Принципи на детекција, карактеризација и квантификација на инфективни агенси.</li> </ol>   |

**ДНК форензика**

1. Екстракција на ДНА од биолошки траги
2. Кратки повторувачки секвенци и нивна употреба во ДНА форензични анализи
3. Употреба на единечен нуклеотиден полиморфизам во ДНК форензика
4. Полиморфизми на Y хромозомот и митохондријалната ДНК во форензични анализи
5. Статистички пресметки за утврдување на сродство и идентификација на биолошки материјал

**ХЛА типизација**

1. Структура за ХЛА системот
2. Техника за ДНК анализа на класа 1 и 2 ХЛА гени
3. Примена на ХЛА ДНК типизација во медицинска пракса

**Запознавање со методи на употреба на компјутерски бази на податоци**

Специјалитот ќе се запознае со примената на основните компјутерски програми и со компјутерските бази на податоци, бази на податоци за генетски болести и програми за дизајнирање на олигонуклеотидни прајмери и проби.

**Основи на цитогенетска дијагностика**

Специјализантот ќе се запознае со основните цитогенетските анализи со тестовите за молекуларна дијагностика. Кандидатот ќе се здобие со знаење за:

1. Основни клеточни култури
2. Основни техники на бојење на хромозоми
3. Основи на светлосна микроскопија
4. Постапки и техника на анализа на хромозоми
5. Основи на FISH/ISCN номенклатура
6. Начин на издавање на резултати

**Осигурување на квалитет и менаџмент на лабораторија за молекуларна дијагностика**

Специјализантот ќе се здобие со соодветни познавања за начините на организација на работата во лабораторија за молекуларна дијагностика, вклучително:

1. Специфични профили на вработни и адекватно искористување и унапредување на нивното знаење,
2. Водење на финансиското работење, планирање и набавка на опрема и потрошен материјал
3. Контрола на квалитетот на анализите,
4. Воспоставување на мерки за заштита од незгоди во лабораторија (пожар, поплава, контаминација), работа со корозивни, мутагени и канцерогени супстанции и со инфективен материјал, самозаштита при работа и спречување на контаминација при работа.

**Медицинска етика**

Специјализантот ќе се обучи за професионален однос спрема колегите и пациентите, вклучително способност за сослушување и аналитичко толкување на туѓо мислење, стручна и

аргументирана расправа за решавање на стручни прашања и одговори однос према извршувањето на работните обврски.

#### **Континуирана едукација (курсеви, семинари, конгреси, итн.)**

Специјализантот треба перманентно да ги надградува своите знаење од областа на биохемијата, генетиката, молекуларната и клеточна биологија. Оваа активност ќе ја изведува преку учество на предавања, семинари, стручни и научни собири. За своите активности треба да води евиденција.

#### **Изработка на специјалистички труд**

Секој специјализант ќе треба во текот на последната година од студиите да изработи специјалистички труд од областа на молекуларна генетика, биохемиска генетика, развојна генетика, ембриопатологија, онкогенетика, фармакогенетика или клеточна биологија. Изборот и изработката на темата ќе се извршува под раководство на ментор назначен од стручно-научно тело на специјалистичките студии и ќе зависи од тековните научно-истражувачките активности на менторот. Резултатите презентирани во специјалистичкиот труд треба да бидат презентирани во најмалку еден труд објавен во индексирано списание.

### **Лабораториски анализи потребни за комплетирање на турнусите од практичната настава**

| <b>Биоинформатика и биостатистика</b>  |            |
|--|------------|
| Пребарување на податоци во специфицирани бази на податоци  | <b>20</b>  |
| Дизајнирање на прајмери и проби запалимераза верижна реакција, реверзна транскрипција-полимераза верижна реакција, -мултипла лигација  | <b>20</b>  |
| Анализа на единечни полиморфизми со екстензија, алел сецифична полимераза верижна реакција, квантитативна полимераза верижна реакција со примена на TagMan олигонуклеотидни проби, анализа со примена на диференцијална денатурација со висока резолуција, анализа на генска експресија, анализа на варијации во број копии на генски сегменти. Статистичка анализа на податоци за асоцијациони анализи. Анализа на податоци од анализи со голем обем на податоци (компаративна геномска хибридизација на чипови, анализа на експресија на гени на чипови, анализа на единечни полиморфизми на чипови) | <b>5</b>   |
| <b>Техники во молекуларна дијагностика</b>   |            |
| Изолација на геномска ДНК  | <b>50</b>  |
| Изолација на тотална РНК   | <b>20</b>  |
| Полимераза верижна реакција (полимеза верижна реакција, рецверзна транскрипција - полимерза верижна реакција, Квантитативна флуоресцентна  | <b>140</b> |
|  | <b>5</b>   |

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| <p>полимераза верижна реакција, квантитативна полимераза верижна реакција,<br/>Алел специфична полимераза верижна реакција, мултипла лигација)<br/>садерн блот анализа<br/>Секвенционирање<br/>Епигенетски анализи (квалитативна и квантитавна анализа за ДНК метилација).</p> | <p><b>20</b><br/><b>5</b></p> |
| <b>Молекуларно генетска дијагностика на моногенски болести</b>   |                               |
| Хемоглобинопатии   | <b>10</b>                     |
| Цистична фиброза (CF)  | <b>10</b>                     |
| Душен/Бекер-ова мускулна дистрофија (DMD/BMD)  | <b>5</b>                      |
| Хемофилијаретсимптомаатски   | <b>5</b>                      |
| Хантингтонова болест (HD) (2 предсимтоматски)  | <b>5</b>                      |
| Спинална мускулна атрофија (SMA)   | <b>5</b>                      |
| Миотонична дистрофија 1 (DM)   | <b>5</b>                      |
| Фрагилен X-A синдром (FraXA)   | <b>5</b>                      |
| Фактор, V протромбин, MTHFR  | <b>15</b>                     |
| Други болести (по избор на ментор/кандидат)  | <b>5</b>                      |
| Пренатална дијагностика  | <b>20</b>                     |
| Генетско советување за наследни моногенски болести и пренатална дијагностика   |                               |
| <b>Основи на цитогенетска дијагностика</b>   |                               |
| Кариотип со нормална резолуција (крв, амниоцити, фибробласти коскена срцевина)   | <b>20</b>                     |
| Кариотип со висока резолуција (крв, коскена срцевина)  | <b>5</b>                      |
| Флуоресцентна in situ хибридизација (FISH)   | <b>5</b>                      |
| Квантитативна флуоресцентна полимераза верижна реакција (qF-PCR) и анализа на амплификација на проби по мултипла лигација (MLPA) за детекција на нечисти хромозомски реанранжирања,  | <b>10</b>                     |
| компаративна геномска хибридизација на чипови (CGH)  | <b>5</b>                      |
| генетско советување за пренатална дијагностика и кај фамилии со хромозомски болести  |                               |
| <b>Онкогенетика</b>  |                               |
| Абнормални транскрипти кај леукемии и лимфоми  | <b>20</b>                     |
| Хромозомски транслокации   | <b>10</b>                     |
| Микросателитска нестабилност (MSI)   | <b>10</b>                     |
| Губиток на хетерозиготност (LOH)   | <b>10</b>                     |
| Одредување на мутации во KRAS, JAK2, EGFR гените и сл.   | <b>20</b>                     |
| Наследни малигни заболувања (наследен карцином на дојка и јајник BRCA, наследен неполипотичен карцином на дебелото црево HNPCC, полипоза на дебелото црево MYN и др.)  | <b>5</b>                      |
| <b>Фармакогенетика</b>   |                               |
| Тиопурин метил трансфераза TMPT  | <b>5</b>                      |
| Урацил гликозилаза 1 тип A1 UGT1A1   |                               |

|  |    |
|--|----|
| Цитохромоксидаза тип D6 CYP2D6   | 5  |
| Цитохромоксидаза тип D9 CYP2D9   | 5  |
| Цитохромоксидаза тип D19 CYP2D19                                       | 10 |
| АТП врзувачки протеин од субфамилија Б тип 1 ABCB1                     | 10 |
| Субединица алфа 1 од натриумов канал регулиран со волтажа SCN1         | 10 |
| Н-ацетил трансфераза тип 1 и Н-ацетил трансфераза тип 2 NAT1 и NAT2    | 5  |
|  | 5  |
| <b>Молекуларна микробиологија</b>                                      |    |
| Детекција и типизација на хуман папилома вирус (HPV вирус)             | 50 |
| Детекција и типизација на хепатитис Ц и хепатитис Б (HCV и HBV вируси) |    |
| Детекција и типизација на инфлуенца                                    | 50 |
| Детекција и типизација на цитомегаловирус                              | 20 |
| Детекција и типизација на Епстајн Бар вирус                            | 20 |
| Детекција и типизација на ХИВ вирус                                    | 10 |
| Молекуларна типизација на бактериски соеви                             | 5  |
| <b>ДНА форензика</b>   |    |
| Изолација на ДНК од форензичен материјал                               | 5  |
| ДНК анализа за идентификација и утврдување на сродство                 | 5  |
| Анализа на Y хромозом и митохондријална ДНК                            | 5  |
| Статистички методи за анализа на фамилијарна поврзаност                | 5  |
| <b>Молекуларна ХЛА типизација</b>                                      |    |
| ХЛА типизација на клас 1   | 5  |
| ХЛА типизација на класа 2  | 5  |
| ХЛА типизација со висока резолуција                                    | 5  |