

## GUÍA TEMÁTICA PARA EXAMEN DE CERTIFICACIÓN GENÉTICA MÉDICA 2017

El Examen de Certificación consta de una parte escrita (que se realiza en computadora) y una oral. La parte escrita consta de dos partes, ambas en la modalidad de preguntas con 5 opciones de respuesta de las cuales sólo una es correcta. La primera parte es por casos clínicos y la segunda se enfoca a evaluar los conocimientos teóricos generales. El examen oral en su totalidad está conformado por casos clínicos, evaluando el abordaje integral del paciente con patología genética desde su anamnesis, descripción clínica, impresión diagnóstica y la aplicación de las técnicas necesarias, que correspondan según el caso, para establecer el diagnóstico definitivo, la relación fenotipo-genotipo, manejo, asesoramiento genético y diagnóstico prenatal.

En esta guía temática se presentan en forma resumida los temas que se incluyen en las evaluaciones tanto escrita como oral, teórica y práctica. No pretende ser un listado exhaustivo de todas las enfermedades genéticas.

### 1.0 BIOLOGÍA MOLECULAR

- 1.1 Estructura de ácidos nucleicos
- 1.2 Dogma central de la biología molecular
- 1.3 Estructura y organización del genoma nuclear humano
- 1.4 Estructura y organización del genoma mitocondrial humano
- 1.5 Estructura y función de las proteínas
- 1.6 Replicación en procariontes y eucariontes
- 1.7 Mutaciones y polimorfismos. Nomenclatura. Variabilidad humana
- 1.8 Reparación y recombinación
- 1.9 Genética bacteriana. Transferencia horizontal de material genético. Virus y plásmidos
- 1.10 Transposones y retrotransposones.
- 1.11 Transcripción en procariontes. Modelo del Operón
- 1.12 Transcripción en eucariontes. Modificaciones postranscripcionales
- 1.13 Cromatina en transcripción y epigenética
- 1.14 RNA no codificantes (ncRNA), tipos y su participación en la regulación genética
- 1.15 Traducción en procariontes y eucariontes
- 1.16 Modificaciones postraduccionales. Localización y tráfico de proteínas
- 1.17 Regulación de expresión génica en eucariontes

### 2. CITOGENÉTICA

- 2.1 Estructura cromatina. Nucleosomas. Estructuras de orden superior. Eucromatina, heterocromatina constitutiva y facultativa
- 2.2 Estructura y funciones de centrómeros y telómeros
- 2.3 Modificaciones epigenéticas
- 2.4 Inactivación del cromosoma X
- 2.5 Ciclo celular y mitosis. Regulación del ciclo celular y aparato mitótico
- 2.6 Apoptosis y senescencia celular

- 2.7 Meiosis, recombinación meiótica y su regulación
- 2.8 Ovogénesis y espermatogénesis
- 2.9 Fecundación y reprogramación
- 2.10 Mecanismos de producción de aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales
- 2.11 Mosaicismo y quimerismo
- 2.12 Inestabilidad cromosómica. Clastógenos. Sitios frágiles heredables y constitutivos
- 2.13 Nomenclatura citogenética de acuerdo al ISCN vigente

### **3. PRUEBAS DE LABORATORIO CON APLICACIÓN EN GENÉTICA MÉDICA**

**(Enfocado de manera general a los fundamentos, las aplicaciones, la interpretación y el análisis de resultados, así como a los aspectos éticos).**

- 3.1 Técnicas Citogenéticas
  - 3.1.1 Cariotipo a partir de diferentes cultivos celulares
  - 3.1.2 Métodos de bandeado. G, R, C, NOR, alta resolución y replicación
  - 3.1.3 Técnicas para evaluar inestabilidad cromosómica
  - 3.1.4 Técnicas de citogenética molecular. FISH, CGH, MultiFISH, SKY
  - 3.1.5 Cariotipo molecular por aCGH, SNP
- 3.2 Técnicas para diagnóstico de errores innatos de metabolismo
  - 3.2.1 Técnicas de tamizaje metabólico neonatal
    - 3.2.1.1 Obtención de la muestra: sitios y procedimiento
    - 3.2.1.2 Metodologías utilizadas en el análisis de las muestras: espectrometría de masas en tándem, fluorimetría, electroforesis por isoelectroenfoque
  - 3.2.2 Tamiz metabólico en orina. Pruebas cualitativas, cuantitativas y pruebas específicas
  - 3.2.3 Determinaciones específicas
- 3.3 Técnicas de biología molecular
  - 3.3.1 Extracción, almacenamiento y conservación de DNA y RNA
  - 3.3.2 Técnicas de hibridación de ácidos nucleicos tipo: Southern y Northern
  - 3.3.3 Reacción en cadena de polimerasa (PCR), tipos de PCR y métodos cuantitativos
  - 3.3.4 Secuenciación Sanger y de nueva generación (NGS)
  - 3.3.5 Amplificación múltiple de sondas ligadas (MLPA)
  - 3.3.6 Métodos para detección mutaciones conocidas y desconocidas
  - 3.3.7 Marcadores genéticos y análisis de ligamiento
  - 3.3.8 Métodos para analizar la expresión de los genes
  - 3.3.9 Métodos para detectar cambios epigenéticos
- 3.4 Técnicas utilizadas en Genómica
  - 3.4.1 Microarreglos
  - 3.4.2 Secuenciación de exoma
  - 3.4.3 Secuenciación de genoma completo

### **4. GENÉTICA CLÍNICA**

#### **4.1 Evaluación del paciente con patología genética**

- 4.1.1 Historia clínica genética (árbol genealógico, interrogatorio, exploración física, semiología y dismorfología)

- 4.1.2 Estudios de laboratorio, gabinete y estudios especiales
- 4.1.3 Integración diagnóstica y diagnósticos diferenciales
- 4.1.4 Historia natural de la enfermedad
- 4.1.5 Asesoramiento genético
- 4.1.6 Manejo, tratamiento y prevención de enfermedades genéticas
- 4.1.7 Aspectos éticos y legales

#### **4.2 Patología Cromosómica**

- 4.2.1 Síndromes secundarios a aberraciones numéricas y estructurales de autosomas
- 4.2.2 Síndromes secundarios a aberraciones numéricas y estructurales de los cromosomas sexuales
- 4.2.3 Asesoramiento genético y aberraciones cromosómicas. Segregación y riesgos de recurrencia

#### **4.3 Enfermedades monogénicas o mendelianas.**

- 4.3.1 Leyes de Mendel. Patrones de herencia monogénica aplicados a la práctica clínica.
  - 4.3.1.1 Conceptos de: alelo, heterocigocidad, homocigocidad, dominancia, recesividad, codominancia, dominancia incompleta, expresividad variable, penetrancia, pleiotropismo, heterogeneidad alélica, de *locus* y clínica. Heterocigoto compuesto y heterocigoto doble
  - 4.3.1.2 Mecanismos moleculares de producción de enfermedad. Mecanismos de dominancia y recesividad. Haploinsuficiencia vs haplosuficiencia, dominancia negativa, ganancia de función y pérdida de función
  - 4.3.1.3 Relación genotipo-fenotipo
- 4.3.2 Enfermedades con herencia autosómica dominante
- 4.3.2 Enfermedades con herencia autosómica recesiva. Consanguinidad y endogamia
- 4.3.3 Enfermedades con herencia ligada al X. Hemicigocidad, portadoras, lyonización
- 4.3.4 Herencia holándrica
- 4.3.5 Herencia limitada y/o influenciada por el sexo
- 4.3.6 Genes modificadores. Epistasis
- 4.3.7 Enfermedades con herencia oligogénica y trialélica
- 4.3.8 Asesoramiento genético y riesgos de recurrencia

#### **4.4 HERENCIA MULTIFACTORIAL**

- 4.4.1 Distribución normal y modelo del umbral.
- 4.4.2 Conceptos de: heredabilidad, concordancia y discordancia en gemelos, estudios de asociación
- 4.4.3 Genes con efecto cuantitativo
- 4.4.4 Genes de susceptibilidad y resistencia
- 4.4.5 Riesgos empíricos de recurrencia y riesgo relativo

#### **4.5 HERENCIA NO MENDELIANA**

Mecanismos de herencia no mendeliana aplicados a la práctica clínica:

- 4.5.1 Mutación nueva
- 4.5.2 Mosaicismo germinal y somático
- 4.5.3 Herencia mitocondrial. Heteroplasmía y homoplasmía

- 4.5.4 Enfermedades por amplificación de microsatélites. Mutación dinámica. Premutación. Anticipación. Pérdida de función, ganancia de función de proteína y RNA, traducción independiente de codones de inicio ATG. Diagnóstico presintomático
- 4.5.5 Desórdenes genómicos. Mecanismos de producción
- 4.5.6 Disomía uniparental. Isodisomía y heterodisomía. Disomía funcional y nulisomía funcional.
- 4.5.7 Impronta genómica. Mutaciones y cambios epigenéticos, mecanismos

#### **4.6 DIAGNÓSTICO PRENATAL**

- 4.6.1 Tamiz Prenatal: Indicaciones, interpretación de resultados
  - 4.6.1.1 Tamiz combinado de primer trimestre
  - 4.6.1.2 DNA fetal en sangre materna
  - 4.6.1.3 Tamiz de segundo trimestre
  - 4.6.1.4 Tamiz integrado
- 4.6.2 Diagnóstico prenatal: indicaciones y riesgos
  - 4.6.2.1 Biopsia de vellosidades coriales
  - 4.6.2.2 Mosaico placentario. Pseudomosaicismo
  - 4.6.2.3 Amniocentesis
  - 4.6.2.4 Cordocentesis
  - 4.6.2.5 Diagnóstico preimplantación
- 4.6.3 Consideraciones éticas

#### **4.7 INFERTILIDAD**

- 4.7.1 Citogenética y aborto espontáneo
- 4.7.2 Pérdida gestacional recurrente
- 4.7.3 Embarazo molar
- 4.7.4 Causas genéticas de Infertilidad masculina
- 4.7.5 Causas genéticas de Infertilidad femenina
- 4.7.6 Estudios genéticos indicados en pacientes que serán sometidos a técnicas de reproducción asistida

#### **4.8 EMBRIOGÉNESIS Y TERATOGÉNESIS**

- 4.8.1 Desarrollo embrionario normal
- 4.8.2 Genes principales implicados en el desarrollo embrionario
- 4.8.3 Diferenciación sexual normal y patológica
- 4.8.4 Desarrollo fetal
- 4.8.5 Gemelaridad
- 4.8.6 Malformaciones congénitas
- 4.8.7 Teratógenos físicos, químicos y biológicos. Teratogénesis

#### **5.- GENÉTICA Y CÁNCER**

- 5.1 Características de las células y tejidos neoplásicos
- 5.2 Oncogenes, genes supresores de tumor, genes de apoptosis, genes de reparación del DNA y telomerasa

- 5.3 Hipótesis de Knudson, mecanismos de pérdida de heterocigocidad
- 5.4 Epigenética y cáncer. Principales cambios epigenéticos en tumores. Patrones de metilación. Pérdida de impronta
- 5.5 Citogenética y cáncer. Aberraciones cromosómicas en leucemias y tumores sólidos. Implicaciones en diagnóstico y tratamiento
- 5.6 Síndromes de cáncer familiar
- 5.7 Síndromes de inestabilidad cromosómica

## **6. GENÉTICA DE POBLACIONES**

- 6.1 Marcadores genéticos: grupos sanguíneos, bioquímicos y de DNA
- 6.2 Cálculo de frecuencias genotípicas y alélicas
- 6.3 La ley del equilibrio de Hardy-Weinberg
- 6.4 Equilibrio de Hardy-Weinberg: Diferencias entre sexos, genes ligados al sexo y cálculos con más de dos alelos
- 6.5 Modificadores de la ley de Hardy-Weinberg. Efecto de fundador, selección natural, deriva génica, endogamia, mutación y flujo génico
- 6.6 Cálculo de coeficiente de consanguinidad y de endogamia
- 6.7 Análisis de paternidad
- 6.8 Estimación de las tasas de mutación
- 6.9 Estudios de ligamiento
- 6.10 El desequilibrio de ligamiento: métodos de estimación
- 6.11 Estudios de asociación

## **7. FARMACOGENÉTICA**

- 7.1 Definiciones de farmacogenética y farmacogenómica
- 7.2 Medicina personalizada
- 7.3 Principales genes implicados en el metabolismo de los fármacos
- 7.4 Variabilidad en la respuesta a los fármacos
  - 7.4.1 Polimorfismos en el estudio de la respuesta de los fármacos
  - 7.4.2 Aplicación de la farmacogenética en la práctica clínica
- 7.5 Pruebas moleculares para los estudios de farmacogenética y farmacogenómica

## **8. RECURSOS TERAPÉUTICOS EN ENFERMEDADES GENÉTICAS**

- 8.1 Manejo dietético. Restricción y megadosis de vitaminas
- 8.2 Trasplante hepático y de médula ósea. Células madre
- 8.4 Uso de proteínas recombinantes
- 8.5 Terapia de remplazo enzimático
- 8.6 Restricción de sustrato
- 8.7 Terapia génica: vectores virales y no virales. *In vivo* y *ex vivo*
- 8.8 Terapia con RNA. Antisentido, micro RNA y ribozimas
- 8.9 Terapia con fármacos genómicos