



## Данные о предметной программе

Научная область	Биомедицинские науки
Научное направление (код)	Медицина - 07B
Название предмета	Прогностические и предикативные генетические факторы опухолей различной локализации
Объем программы	160 час. (4 кредита КМУ; 6 кредитов ECTS)
Лекции	40 час.
Теоретико-практическая часть	40 час.
Самостоятельная работа	80 час.

### Группа подготовки предметной программы

Порядк. №.	Педагогическое звание, имя, фамилия	Должность	Телефон (рабочий)	Адрес электронной почты
1.	Проф. Р. Сакалаускас	Руководитель клиники	326989	<a href="mailto:raimundas.sakalauskas@kmuk.lt">raimundas.sakalauskas@kmuk.lt</a>
2.	Проф. Э. Юозайтите	Руководитель клиники	327125	<a href="mailto:elona.juozaityte@kmuk.lt">elona.juozaityte@kmuk.lt</a>
3.	Доц. Раса Гринюте	Руководитель клиники	326799	<a href="mailto:hema@takas.lt">hema@takas.lt</a>

### Описание предметной программы

#### 1. Потребность в образовательной предметной программе.

В Литве, как и в большинстве стран мира, онкологические заболевания являются одной из наиболее актуальных проблем здоровья. Состояние здоровья общества напрямую предопределяет качество жизни, объем трудовых ресурсов и их продуктивность, а заболеваемость и смертность людей среднего возраста означает утрату человеческого капитала. Смертность от злокачественных опухолей составляет 18,4 процентов от всех случаев смерти и занимает второе место в общей структуре смертности. Самый высокий процент смертности от онкологических заболеваний (22,9 %) – в группе людей 45–64 лет, то есть среди людей работоспособного возраста. В Литве сохраняется тенденция роста заболевания злокачественными опухолями. Заболеваемость с 1990 г. повысилась на 78,7 процентов, смертность – на 31,9 процент. Общий показатель заболеваемости злокачественными опухолями достигает 464,1 на 100 000 жителей. Среди мужчин наиболее часто встречается рак предстательной железы, легких, желудка, ободочной и прямой кишок, среди женщин – рак груди, кожи и онкогинекологические заболевания. Стандартные прежние методы диагностики и лечения уже достигли предела своих возможностей. Современная онкология основывается на достижениях молекулярной биологии, которые открывают новые перспективы в области ранней диагностики рака, в определении новых молекулярных прогностических и предикативных факторов и их внедрении в клиническую практику. В ходе анализа прогностических и предикативных факторов подбирается лечение онкологических заболеваний, прогнозируется его эффективность и продолжительность жизни пациента. В клиническую практику внедряются достижения молекулярной биологии путем развития концепции таргетной терапии. Раскрытие механизма генетических трансформаций углубляет понимание онкогенеза. Структурные или функциональные изменения генов можно визуализировать при помощи молекулярных технологий в целях определения опухолевого процесса на генетическом уровне еще на досимптомном этапе, а также в целях оценки минимального остаточного заболевания в процессе клинической ремиссии болезни и прогнозирования дальнейшего ее течения.

Программа предназначена для докторантов различных специальностей, исследующих в научных работах молекулярные аспекты новообразований.

2. Цели образовательной предметной программы: предоставить систематизированные и углубленные знания о молекулярных механизмах злокачественных опухолей, о применяемых молекулярных методах исследования; ознакомить с современными цитогенетическими исследованиями, соответствующим образом их интерпретировать, помочь оценить основанные на молекулярной биологии прогностические и предикативные факторы, их влияние на выбор и качество лечения, на прогнозы в отношении болезни.

3. Структура, содержание образовательной предметной программы и учебные методы.

#### Структура образовательной предметной программы

Учебный курс включает: лекции (25 %), семинары и практические занятия (25 %) и самостоятельную работу (50 %).

#### Содержание образовательной предметной программы

Изучая предусмотренные программой темы, докторанты слушают теоретические лекции, во время которых излагаются теоретические знания о генетических и эпигенетических факторах наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей, об их прогностическом и предикативном значении. Докторанты знакомятся с новейшими методами молекулярной диагностики опухолей и с возможностями их применения в ранней диагностике для предикации и фармакогенетики заболевания. Анализируется связь прогностических и предикативных факторов опухолей с подбором лечебных мероприятий, докторанты знакомятся с достижениями молекулярной биологии в области лечения рака. Во время семинаров обсуждаются возникшие вопросы, а также проводится дискуссия по текущей теме, полученные знания применяются на практике и в научной деятельности. Самостоятельная работа направлена на приобретение практических навыков, изучение рекомендуемой литературы, на применение полученных знаний в научной работе.

#### Учебные методы

Лекции (40 час.), семинары (40 час.), консультации (6 час.), самостоятельная работа студентов (70 час.), экзамен (4 час.)

### ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Порядк. №	Название лекции	Продолжительность	Преподаватель
1.	<b>Этиопатогенез рака</b> Теория иммунного надзора за развитием рака. Теория опухолевого клона. Модель постепенного накопления соматических мутаций. Тумор-супрессорные гены. Значение проекта человеческого генома. Вызывающие рак факторы окружающей среды, профессиональной деятельности, инфекционные, ятрогенные факторы.	2 часа	Лектор д-р Янчяускене
2.	<b>Онкогены дыхательной системы и гены, подавляющие опухоль</b> Механизмы активации онкогенов. Факторы, регулирующие экспрессию подавляющих опухоль генов. Гипотеза двойного удара в процессе онкогенеза. Повреждения 3-й хромосомы. Регуляция клеточного цикла. Предикативное и прогностическое значение генов <i>K-ras</i> , <i>MYC</i> , <i>HER/NEU</i> , <i>BCL-2</i> , <i>p53</i> , <i>RB</i> , <i>циклина D1</i> , <i>циклина E</i> , <i>p16</i> , <i>p14</i> , <i>p21</i> , <i>p27</i> .	2 часа	Доц. д-р К. Малакаускас

3.	<b>Эпигенетические нарушения новообразований дыхательной системы</b> Принципы эпигенетической регуляции экспрессии генов. Метилирование ДНК и канцерогенез. Способы выявления эпигенетических нарушений. Предикативное и прогностическое значение эпигенетических нарушений.	2 часа	Лектор д-р М. Жемайтис
4.	<b>Значение протеомики и изменения экспрессии генов в анализе предикативных и прогностических факторов</b> Современное понятие протеомики, аналитические технологии и возможности применения. Роль протеомики в анализе различных генетических детерминант. Корреляции протеомики и геномики. Клиническое значение изменения экспрессии генов, установленного путем микроматричного анализа ( <i>microarray</i> ).	2 часа	Проф. д-р Р. Сакалаускас
5.	<b>Система репарации ДНК и фармакогеномика</b> Важность репарации ДНК в опухолевом процессе. Принципы фармакогеномики. Определяющие эффективность терапии рака легких генетические варианты (изменения экспрессии генов <i>ERCC1</i> , <i>BRCA1</i> , <i>RRM</i> , <i>XRCC3</i> и др., полиморфизм одного нуклеотида).	2 часа	Лектор д-р М. Жемайтис
6.	<b>Повреждения тирозиназных рецепторов</b> Роль семейства тирозиназных рецепторов в канцерогенезе. Предикативное и прогностическое значение повреждений гена <i>EGFR</i> (мутаций, амплификации, изменений экспрессии).	2 часа	Проф. д-р Сакалаускас
7.	<b>Сывороточные (протеомные) маркеры при опухолях дыхательной системы</b> Наиболее часто используемые опухолевые маркеры, методы их определения. Предикативное и прогностическое значение сывороточных опухолевых маркеров.	2 часа	Доц. д-р К. Малакаускас
8.	<b>Молекулярные основы таргетной терапии</b> Новое направление в онкологии – биологически направленная таргетная терапия. Цели биологически направленной терапии, показания к ней, ее молекулярная основа, механизмы воздействия, методы применения, синергетическое или антагонистическое взаимодействие с цитостатиками, прогнозирование лечебного эффекта на основании известных на сегодняшний день прогностических факторов. Экспериментальные направления данной терапии.	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускаене

9.	<p><b>Значение кислорода в молекулярных механизмах лучевого поражения, влияние гипоксии и реоксигенации на ответ на лучевую терапию.</b></p> <p>Клоногенные клетки. Концепция выживания клетки. Модели гибели клеток под воздействием ионизирующего излучения. Механизм поражения клетки ионизирующим излучением. Соотношение доза-ответ в радиотерапии. Модель летального и потенциально летального поражения. Индукция лучевого поражения, лучевое поражение ДНК, методы определения поражения ДНК, хромосомные aberrации, гибель клетки, понятие радиочувствительности. Значение кислорода в молекулярном механизме лучевого поражения, влияние гипоксии и реоксигенации на ответ на лучевую терапию. Применение оксигенации в качестве радиосенсибилизатора в радиотерапии. Применение гипоксии в радиотерапии.</p>	2 часа	Доц. д-р А. Инчюра
10.	<p><b>Биологические основы сочетанного химиолучевого лечения</b></p> <p>Механизмы комбинированного воздействия радиотерапии и химиотерапии, значение фактора времени при комбинировании радиотерапии и химиотерапии, клиническое применение комбинированного химиолучевого лечения, его воздействие на радиочувствительность здоровых тканей, проблемы оценки эффективности комбинированного лечения. Применение сочетанного химиолучевого лечения при лечении рака.</p>	2 часа	Доц. д-р А. Инчюра
11.	<p><b>Использование молекулярных маркеров в диагностике и стадировании рака груди</b></p> <p>Современные диагностические, прогностические и предикативные маркеры рака груди (<i>ER, PR, HER-2/neu, фракция S-фазы</i>). Молекулярное стадирование поражения лимфатических узлов. Новые молекулярные прогностические и предикативные маркеры – <i>Ki-67, MYC, EGFR, p53, p27, др.</i></p>	2 часа	Проф д-р Элона Юозайтите
12.	<p><b>Вирус папилломы человека и рак шейки матки: молекулярные аспекты</b></p> <p>Канцерогенез шейки матки. Результаты молекулярных исследований трансформации клеток шейки матки при наличии ВПЧ-инфекции. Жизненный цикл ВПЧ. Влияние ВПЧ-инфекции на экспрессию белка клетки.</p>	2 часа	Доц. д-р А. Инчюра
13.	<p><b>Факторы риска развития рака груди и значение BRCA-мутаций</b></p>	2 часа	Проф д-р Элона Юозайтите

	Значение выявления мутаций в <i>BRCA1</i> и в <i>BRCA2</i> для обеспечения ранней диагностики рака груди. Прогностическая и предикативная значимость мутаций <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> у больных.		
14.	<b>Воздействие молекулярных прогностических и предикативных факторов при раке груди на течение болезни, на продолжительность жизни пациенток и на выбор лечения</b> Роль биологических характеристик рака груди в определении прогноза и в выборе надлежащего системного лечения. Прогностическая и предикативная значимость гормональных рецепторов, маркеров пролиферативной активности, тирозинкиназных рецепторов, <i>HER-2</i> , <i>EGFR</i> , <i>IGF</i> , определяющих апоптоз факторов <i>p53</i> , ангиогенеза опухоли.	2 часа	Проф д-р Элона Юозайтите
15.	<b>Прогностические и предикативные факторы опухолей пищеварительного тракта, биологическая терапия</b> Прогностические и предикативные факторы рака ободочной и прямой кишок, гастроинтестинальной стромальной опухоли ( <i>VEGF</i> , <i>EGFR</i> , <i>K-ras</i> и т.п.). Эффективность биологической терапии моноклональными антителами.	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
16.	<b>Демографические, клинические, и морфологические прогностические факторы рака легких</b> Значение демографических показателей для заболеваемости раком легких. Значение лабораторных, морфологических и клинических показателей при прогнозировании течения рака легких, эффективности лечения.	2 часа	Проф. д-р Сакалаускас
17.	<b>Генетические факторы риска развития рака легких и факторы окружающей среды как факторы риска развития рака легких</b> Влияние факторов окружающей среды на возникновение рака легких. Значение генетических факторов для онкогенеза легких. Взаимодействие факторов окружающей среды и генетических факторов.	2 часа	Доц. д-р К. Малакаускас
18.	<b>Молекулярно-биологические методы исследования при определении молекулярных предикативных и прогностических факторов опухолей дыхательной системы</b> Выбор молекулярных исследований в целях определения предикативных и прогностических факторов рака легких.	2 часа	Лектор д-р М. Жемайтис

	Методы определения неизвестных мутаций, их специфичность.		
19.	<b>Ангиогенез опухолей дыхательной системы</b> Механизмы ангиогенеза. Важность чувствительности опухолей легких к подавляющим ангиогенез лекарствам.	2 часа	Доц. д-р С. Миляускас
20.	<b>Значимость генетических маркеров для диагностики, классификации, лечения и прогнозирования злокачественных болезней крови</b> Генетические маркеры злокачественных болезней крови, их прогностическая значимость. Важность генетических маркеров для диагностики злокачественных болезней крови, их классификации и лечения.	2 часа	Доц. д-р Гринюте

### ТЕОРЕТИКО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Порядк. №	Название темы семинара	Продолжительность	Преподаватель
1.	Понятие и интерпретация предикативных и прогностических факторов.	2 часа	Проф. д-р Р. Сакалаускас
2.	Метилирование генов, подавляющих опухоль.	2 часа	Лектор д-р М. Жемайтис
3.	Прогностическое значение клинических признаков опухолей легких.	2 часа	Доц. д-р С. Миляускас
4.	Возможности применения фармакогеномики для опухолей дыхательной системы в клинической практике.	2 часа	Лектор д-р М. Жемайтис
5.	Предикативная значимость и интерпретация онкомаркеров.	2 часа	Ассист. Э. Юоджбалене
6.	Биологическая терапия новообразований и зависимость ее выбора от генетических предикативных факторов.	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
7.	Биологическая (таргетная) терапия рака легких: анти-EGFR терапия и ингибиторы ангиогенеза.	2 часа	Проф. д-р Р. Сакалаускас
8.	Прогностическая и предикативная значимость HER-2.	2 часа	Проф. д-р Э. Юозайтите
9.	Предикативная значимость рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и анти-EGFR терапия.	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
10.	Особенности синдрома множественных эндокринных опухолей второго типа.	2 часа	Проф. д-р Э. Юозайтите
11.	Прогностические и предикативные факторы гинекологических опухолей.	2 часа	Доц. д-р А. Инчюра
12.	Генетические изменения, предрасполагающие к раку груди.	2 часа	Ассист. Э. Юоджбалене
13.	Важность анализа предикативных факторов для выбора тактики лечения онкологических больных. Клинические ситуации.	2 часа	Ассист. Э. Юоджбалене
14.	Место ингибиторов ангиогенеза в лечении	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене

	рака ободочной и прямой кишок.		
15.	Влияние курения, стероидных гормонов и других факторов на образование генетических и эпигенетических нарушений при наличии опухолей дыхательной системы.	2 часа	Доц. д-р К. Малакаускас
16.	Возможности и применение молекулярной диагностики генетических нарушений, влияющих на образование опухолей дыхательной системы.	2 часа	Лектор д-р Й. Ерох
17.	Генетические синдромы предрасположенности рака (неврофиброматоз, MEN-синдром, ретинобластома, синдром фон Гиппеля-Линдау, опухоль Вильмса).	2 часа	Доц. д-р К. Малакаускас
18.	Методы определения клональности злокачественных болезней крови и генетических изменений, преимущества и недостатки методов.	2 часа	Доц. д-р Гринюте
19.	Минимальное остаточное заболевание, его диагностика, значимость мониторинга ответа на лечение.	2 часа	Доц. д-р Гринюте
20.	Этические, правовые и психологические вопросы в онкогенетике.	2 часа	Проф. д-р Р. Сакалаускас

## САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА

На самостоятельную работу выделено 80 часов. Во время данной работы докторанты изучают литературу, получают навыки практической работы, решают клинические проблемы, участвуют в обходе пациентов, страдающих злокачественными заболеваниями, или моделируют клинические ситуации, знакомятся с клинической диагностикой, с исследованиями генетической и иммунологической лаборатории, с интерпретацией данных исследований, обдумывают возможности лечения. Знакомятся с основными лабораторными процедурами подготовки и исследования хромосом. Докторанты применяют полученные знания в самостоятельной научной работе, готовят статью по теме изучаемого предмета.

### 4. Преподаватели – список предполагаемых преподавателей

#### 4.1. Преподающие по предметной программе профессора:

Э. Юозайтите  
Р. Сакалаускас

#### 4.2. Преподающие по предметной программе доценты:

Р. Гринюте  
А. Инчюра  
К. Малакаускас  
С. Миляускас

#### 4.3. Другие преподаватели по предметной программе:

Р. Янчяускайте, лектор  
Й. Ерох, лектор  
Э. Б. Юоджбалене, ассистент  
М. Жемайтис, лектор

### 5. Методическое обеспечение предметной программы



## Рекомендуемая литература

Порядк. №	Название публикации	Автор публикации	Издательство и год публикации
1.	Lung cancer. Volume I. Molecular pathology, methods and reviews	Ed. Driscoll B.	2003, Humana Press In.
2.	Lung cancer. Volume II. Diagnostics and therapeutic, methods and reviews	Ed. Driscoll B.	2003, Humana Press In.
3.	Cancer. Principles & practice of oncology. Lung cancer.	Ed. Devita V.T., Hellman S., Rosenberg S.a.	2005, Lippincott Williams & Williams
4.	Krūties vėžys	E. Juozaitytė, E.B. Juodžbalienė, A. Boguševičius, kt.	2004 Vaistų žinios
5.	Cancer management: a multidisciplinary approach	R. Pazdur, L.R. Coia, W. J Hoskins	2003, The oncology group
6.	Clinical oncology	M.D. Abeloff, J.O. Armitage, J.E. Niederhuber et al.	2004, Elsevier Inc.
7.	Genetics for Oncologists	F. Lalloo; E. Hatchwell.	2002, Remedica
8.	Molecular Diagnostics: A Training and Study Guide	G. Tsongalis, W.B. Coleman.	2002, AACCC Press
9.	Plaučių vėžys. Sergamumas, biologija, diagnostika ir ankstyvųjų stadijų gydymas	Valuckas ir S. Cicėnas (sudarytojai)	2006, UAB „Petro ofsetas“
10.	Kancerogenezė ir vėžio biologija	L Griciūtė ir D. Adomaitienė	1998, Leidybos centras
11.	Genetika	V. Rančelis	2000, Lietuvos Mokslų akademijos leidykla
12.	Outcome Prediction in Cancer	Azzam F.G. Taktak Anthony C. Fisher	Pub date: Nov 28, 2006 Elsevier
13.	The principles of clinical cytogenetics	Steven L. Gersen and Martha B. Keagle	Totowa (N.J): Humana press, 2001
14.	Human cytogenetics: malignancy and acquired abnormalities: a practical approach	D.E. Rooney	Oxford new York: Oxford university press, 2001
15.	Cytogenetics and cell genetics		Basel ect: Karger, 1995 -
16.	Atlas of malignant haematology, cytology, histology and cytogenetics	Ghulam J. Mufte et al.	Martin Dunitz Ltd, 1996
17.	Leukemia diagnosis	Barbara J Bain	Blackwell Science Ltd, 1999
18.	Postgraduate haematology	A..Victor Hoffbrand	Butterworth-Heinemann, 1999
19.	Williams hematology	Ernest Beutler et al.	Mc Graw-Hill, 2000
20.	Oxford handbook of clinical haematology	Drew Provan et al.	Oxford, 2004
21.	Hematology/Oncology clinics of North America, Diagnostic Hematology	Bong H. Hyun	August, 1994
22.	The Hematology journal:	European Hematology	Kasmetiniai leidiniai

	Educational book of annual meeting of EHA	association	
23.	Genetics in Oncology Practice: Cancer Risk Assessment	A. Strauss Tranin	Oncology Nursing Society, 2002

6. Оценка

**Суммарный балл:** 100 % балла составляют: работа в аудитории 30 % + самостоятельная работа 30 % + итоговая проверка в области теории и практики 40%.

Заключительная экзаменационная часть состоит из 3 теоретических вопросов в письменной форме и практической части или интерпретации лабораторного исследования.