



LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

PATVIRTINTA
Kauno medicinos universiteto
Senato
2008 m. vasario 15 d.
Nutarimu Nr. 29-03-02
(ATNAUJINTA)

VAIRI LOKALIZACIJŲ NAVIKŲ PROGNOSTINIAI IR PREDIKCINIAI GENETINIAI VEIKSNIAI

DOKTORANTŲ ROS STUDIJŲ DALYKO PROGRAMA

Dalyko programos koordinatorius:

Onkologijos institutas, prof. dr. Elona Juozaitytė

padalinio pavadinimas, vadovo pareigos, pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė, parašas

Padaliniai, dalyvaujantys dalyko programoje:

1. Pulmonologijos ir imunologijos klinika, prof., dr. Raimundas Sakalauskas

padalinio pavadinimas, vadovo pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė, parašas

2. Onkologijos institutas, prof., dr. Elona Juozaitytė

padalinio pavadinimas, vadovo pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė, parašas

Kaunas, 2015 m.

Dalyko programos duomenys

| | |
|------------------------|---|
| Moksl sritis | Biomedicinos mokslai |
| Mokslo kryptis (kodas) | Medicina – 06B |
| Dalyko pavadinimas | VAIRI LOKALIZACIJ NAVIK PROGNOSTINIAI IR PREDIKCINIAI GENETINIAI VEIKSNIAI |
| Programos apimtis | 160 val. (6 ECTS) |
| Paskaitos | 40 val. |
| Teorin praktin dalis | 40 val. |
| Savarankiškas darbas | 80 val. |

| Eil. Nr. | Padalinys (klinika/katedra) | Kontaktini valand skai ius | Kredit skai ius |
|----------------|--|----------------------------|-----------------|
| 1. | Onkologijos institutas | 40 | 0,1 |
| 2. | Pulmonologijos ir imunologijos klinika | 40 | 0,1 |
| Iš viso | | 80 | 0,2 |

Dalyko programos rengimo grup

| Eil. Nr. | Pedagoginis vardas, vardas, pavard | Pareigos | Telefonas (darbo) | Elektroninio pašto adresas |
|----------|------------------------------------|------------------|-------------------|--|
| 1. | Prof. R. Sakalauskas | Klinikos vadovas | 326989 | raimundas.sakalauskas@kaunoklinikos.lt |
| 2. | Prof. E. Juozaityt | Instituto vadov | 327125 | elona.juozaityte@kaunoklinikos.lt |

Dalyko programos aprašas:

1. Studij dalyko programos poreikis.

Lietuvoje, kaip ir daugelyje pasaulio šali , onkologin s ligos yra viena aktualiausi sveikatos problem . Visuomen s sveikatos b kl tiesiogiai lemia gyvenimo kokyb , darbo ištekli apimt ir j produktyvum , o vidutinio amžiaus žmoni sergamumas ir mirtingumas reiškia žmogiškojo kapitalo praradim . Mirtingumas nuo piktybini navik sudaro 18,4 proc. vis mirties atvej ir užima antr viet bendroje mirtingumo strukt roje. Didžiausias mirtingumo nuo onkologini lig procentas (22,9 proc.) yra 45–64 m. žmoni grup je, tai yra, tarp darbingo amžiaus žmoni . Lietuvoje išlieka sergamumo piktybiniais navikais did jimo tendencija. Sergamumas nuo 1990 m. padid jo 78,7 proc., mirtingumas – 31,9 proc. Bendras sergamumo piktybiniais navikais rodiklis siekia 464,1/100 000 gyventoj . Vyrai dažniausiai serga priešin s liaukos, plau i , skrandžio, gaubtin s ir tiesiosios žarnos v žiu, moterys - kr ties, odos v žiu bei onkoginekologin mis ligomis. Standartiniai, senieji diagnostikos ir gydymo metodai jau yra pasiek galimybi ribas. Šiuolaikin onkologija remiasi molekulin s biologijos mokslo laim jimais, kurie atveria naujas perspektyvas ankstyvoje v žio diagnostikoje, nauj molekulin prognostini ir predikcini veiksnii nustatyme ir diegime klinikin praktik . Analizuojant prognostinius ir predikcinius veiksniius yra parenkamas onkologini lig gydymas, prognozuojamas jo efektas ir paciento gyvenimo trukm . klinikin praktik diegiami molekulin s biologijos laim jimai vystant “taikini ” terapijos koncepcij .

Genetini transformacij mechanizmo išaiškinimas pagilina onkogenės supratimą. Gen struktūriniai ar funkciniai pokyčiai gali būti vizualizuojami panaudojant molekulinės technologijas, nustatant navikinį procesą genetiniame lygmenyje dar ikisimptominiame etape bei vertinant minimali liktinių ligų klinikinį ligos remisijos metu bei prognozuojant tolimesnį jos eigumą. Programa skiriama vairių specialybių doktorantams, moksliniuose darbuose nagrinėjantiems navik molekulinis aspektus.

2. Studijų dalyko programos tikslai: suteikti susistemintas bei galias žinias apie piktybinį navik molekulinis mechanizmus, taikomus molekulinis tyrimo metodus, supažindinti su šiuolaikiniais citogenetiniais tyrimais, juos tinkamai interpretuoti, padėti vertinti molekuline biologija pagrįstus prognostinius ir predikcinius veiksnius, jų taikymo gydymo pasirinkimui ir kokybei, ligos prognozei.

3. Studijų dalyko programos sandara, turinys ir studijų metodai.

Studijų dalyko programos sandara

Studijų kursą sudaro: paskaitos (25 %), seminarai ir praktiniai užsiėmimai (25 %), ir savarankiškas darbas (50 %).

Studijų dalyko programos turinys

Nagrinėjant programoje numatytas temas doktorantai klauso teorines paskaitas, kurių metu perteikiamos teorinės žinios apie dažniausius piktybinį navik genetinius ir epigenetinius veiksnius, jų prognostinį ir predikcinį reikšmę. Doktorantai supažindinami su naujaisiais navik molekulinis diagnostikos metodais ir jų pritaikymo galimybėmis ankstyvoje diagnostikoje, ligos predikcijai bei farmakogenetikai, prognozęs vertinimui. Analizuojamas navik prognostiniai ir predikciniai veiksniai ryšys su gydymo parinkimu, supažindinama su molekulinis biologijos laimėjimais vėžio gydymo srityje. Seminarų metu aptariami iškilę klausimai bei diskutuojama einamąją temą, gytos žinios pritaikomos praktikoje bei moksliniame veikloje. Savarankiškas darbas skirtas praktiniams mokymams, studijuoti rekomenduojamą literatūrą, pritaikyti gytas žinias moksliniam darbui.

Studijų metodai:

Paskaitos (40 val.), seminarai (40val.), konsultacijos (6 val.), studentų savarankiškas darbas (70 val.), egzaminas (4 val.)

TEORIN DALIS

| Eil. Nr. | Paskaitos pavadinimas | Trukmė | Dėstytojas |
|----------|---|--------|---------------------------|
| 1. | Vėžio etiopatogenezė Vėžio imuninės priežiūros teorija. Naviko klonų teorija. Somatinės mutacijos palaipsniui kaupimosi modelis. Tumoro supresoriaus genai. Žmogaus genomo projekto reikšmė. Aplinkos, profesiniai, infekciniai, įtrogeniniai vėžį sukiantys veiksniai. | 2 val. | Doc. dr. R. Jančiauskienė |
| 2. | Kvėpavimo sistemos navik onkogenai ir navik slopinantys genai Onkogenų aktyvacijos mechanizmai. Navik slopinantys genų ekspresiją reguliuojantys veiksniai. „Dviejų kirčių“ hipotezė onkogenės procese. 3-ios chromosomos pažaidos. L-stelės ciklo reguliacija. Genai <i>K-ras</i> , <i>MYC</i> , <i>HER/NEU</i> , <i>BCL-2</i> , <i>p53</i> , <i>RB</i> , <i>ciklino</i> | 2val. | doc. dr. D. Serapinas |

| | | | |
|-----|--|--------|---|
| | <i>D1, ciklino E, p16, p14, p21, p27</i> predikcin ir prognostin vert . | | |
| 3. | Kv pavimo sistemos navik epigenetin s pažaidos Epigenetinio gen raiškos reguliavimo principai. DNR metilinimas ir kancerogenez . Epigenetini pažaid nustatymo b dai. Epigenetini pažaid predikcin ir prognostin vert . | 2 val. | doc. dr. M. Žemaitis |
| 4. | Proteomikos ir gen raiškos poky i reikšm predikcini ir prognostini veiksniai analiz je Šiuolaikin proteomikos samprata, tyrimo technologijos ir jos taikymo galimyb s. Proteomikos vaidmuo analizuojant vairius genetinius determinantus. Proteomikos ir genomikos koreliacijos. Gen raiškos poky i , nustatyt mikrogardeli (<i>microarray</i>) metodu, klinikin reikšm . | 2 val. | doc. dr. D. Serapinas |
| 5. | DNR reparacijos sistema ir farmakogenomika DNR reparacijos svarba navikiniame procese. Farmakogenomikos principai. Plau i v žio terapijos efektyvum lemiantys genetiniai (gen <i>ERCC1, BRCA1, RRM, XRCC3</i> ir kt. raiškos poky iai, vieno nukleotido polimorfizmo) variantai. | 2 val. | dr. Neringa Vagulien / doc. dr. M. Žemaitis |
| 6. | Tirozinkinazi šeimos receptori pažaidos Tirozinkinazi šeimos receptori vaidmuo kancerogenez je. Geno <i>EGFR</i> pažaid (mutacij , amplifikacijos, raiškos poky i) predikcin ir prognostin vert . | 2 val. | doc. dr. M. Žemaitis |
| 7. | Seruminiai (proteominiai) kv pavimo sistemos navik žymenys Dažniausi naviko žymenys, j nustatymo metodai. Serumini naviko žymen predikcin ir prognostin vert . | 2 val. | prof. dr. K. Malakauskas |
| 8. | Genetiniai v žio mechanizmai <i>Mutagenez s pagrindai. V žio supresori inaktyvacijos ir protoonkogen aktyvacijos mechanizmai. Genomo nestabilumas. Promocijos molekuliniai mechanizmai. Navik heterogeniškumas.</i> | 2 val. | dr. R. Ugenskien |
| 9. | V žio metastazavimo biologiniai mechanizmai <i>Intravazacijos molekuliniai aspektai. Diseminacija. Ekstravazacija. Diseminacija. Metastatin s nišos formavimasis. Paveldimas polinkis navik metastazavimui. Nauji onkologini lig tyrimo ir gydymo b dai.</i> | 2 val. | dr. R. Ugenskien |
| 10. | Suderinto chemospindulinio gydymo | 2 val. | Prof. dr. A. In i ra |

| | | | |
|-----|---|--------|--------------------------|
| | <p>biologiniai pagrindai Radioterapijos ir chemoterapijos kombinuoto poveikio mechanizmai, laiko faktoriaus reikšmė kombinuojant radioterapiją ir chemoterapiją, kombinuoto chemospindulinio gydymo klinikinis pritaikymas, jo taktinė sveiką audinį radiojautrumui, kombinuoto gydymo efektyvumo vertinimo problemos. Suderinto chemospindulinio gydymo pritaikymas gydant vėžį.</p> | | |
| 11. | <p>Taikini terapijos molekuliniai pagrindai Nauja kryptis onkologijoje – biologinė „taikini“ terapija. Biologinės terapijos tikslai, indikacijos, molekuliniai pagrindai, poveikio mechanizmai, vartojimo būdai, sinergistinis ar antagonistinis poveikis su citostatikais, gydymo efekto prognozavimas pagal šiuolaikinius žinomus prognostinius veiksnius. Eksperimentinės šios terapijos kryptys.</p> | 2 val. | Doc. dr. R. Janiauskienė |
| 12. | <p>Molekuliniai genetiniai tyrimai onkologijoje (I dalis) Genetinės medžiagos variantai. PGR, karšto pradžia PGR, touch-down PGR, lizdinis PGR, alelio specifinis PGR, metilinizacijai-specifinis PGR, dauginimo ir haplotipui specifinis PGR. Nežinomų mutacijų nustatymas: SSCP, HT, DGGE, TGGE, HRM.</p> | 2 val. | dr. R. Ugenskienė |
| 13. | <p>Molekuliniai genetiniai tyrimai onkologijoje (II dalis). Sanger sekoskaitos principai. NGS technologija ir jos privalumai. Tandemiškai pasikartojančių sekų analizė. RT-PGR, qPGR ir RNR sekoskaita. Pagrindiniai baltymų analizės metodai.</p> | 2 val. | dr. R. Ugenskienė |
| 14. | <p>Kr ties vėžio molekuliniai prognostiniai ir predikciniai veiksniai taktinei ligos eigai, paciento gyvenimo trukmei ir gydymo parinkimui Kr ties vėžio biologinės charakteristikos vaidmuo prognozei nustatymui ir tinkamo sisteminio gydymo parinkimui. Hormoniniai receptoriai, proliferacijos žymenys, tirozinkinaziniai receptoriai, <i>HER-2</i>, <i>EGFR</i>, <i>IGF</i>, apoptozę nulemiantys veiksniai <i>p53</i>, naviko angiogenezės prognostiniai ir predikciniai vertinimai.</p> | 2 val. | Prof. dr. E. Juozaitytė |
| 15. | <p>Virškinamojo trakto navikų prognostiniai ir predikciniai veiksniai, biologinės terapijos Gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio, gastrointestinalinio stromos naviko prognozei ir predikciniai veiksniai (VEGF, EGFR, K-ras)</p> | 2 val. | Doc. dr. R. Janiauskienė |

| | | | |
|-----|---|--------|---------------------------|
| | ir pan.). Biologinis terapijos monokloniniais antikliais veiksmingumas. | | |
| 16. | Demografiniai, klinikiniai, laboratoriniai ir morfologiniai plaučių vėžio prognostiniai veiksniai Demografiniai rodikliai reikšmingi sergamumui plaučių vėžiu. Laboratoriniai, morfologiniai ir klinikiniai rodikliai reikšmingi prognozuojant plaučių vėžio eigą, gydymo efektyvumą. | 2 val. | Prof. dr. R. Sakalauskas |
| 17. | Plaučių vėžio aplinkos ir genetiniai rizikos veiksniai Aplinkos veiksniai taktai plaučių vėžio atsiradimui. Genetiniai veiksniai reikšmingi plaučių onkogenezeje. Aplinkos ir genetiniai veiksniai tarpusavyje veikia. | 2 val. | Prof. dr. K. Malakauskas |
| 18. | Molekulini s biologijos tyrimo metodai nustatant molekulinis predikcinis ir prognostinius kv pavimo sistemos navik veiksnis Molekuliniai tyrimai parinkimas nustatant plaučių vėžio predikcinis ir prognostinius veiksnis. Nežinomos mutacij nustatymo metodai, jų specifiškumas. | 2 val. | dr. S. Lavinskienė |
| 19. | Kv pavimo sistemos navik angiogenez Angiogenezės mechanizmai. Plaučių navik jautrumo angiogenez slopinantiems vaistams svarba. | 2 val. | doc. dr. M. Žemaitis |
| 20. | Genetini markeri vert piktybini kraujo susirgim diagnostikai, klasifikacijai, gydymui ir prognozei Piktybini kraujo lig genetiniai markeriai, jų prognostinis vert . Genetini markeri svarba piktybini kraujo lig diagnostikai, klasifikacijai bei gydymui. | 2 val. | Doc. dr. R. Gerbutavičius |

TEORINIAI -PRAKTINIAI DALIS

| Eil. Nr. | Seminaro temos pavadinimas | Trukmė | Dalytojas |
|----------|---|--------|--------------------------|
| 1. | Predikciniai ir prognostiniai veiksniai samprata ir interpretacija | 2 val. | Prof. dr. R. Sakalauskas |
| 2. | Navik slopinančių gen metilinimas | 2 val. | Doc. dr. M. Žemaitis |
| 3. | Plaučių navik klinikiniai požymiai prognostinis reikšmė | 2 val. | Dr. N. Vagulienė |
| 4. | Kv pavimo sistemos navik farmakogenomikos pritaikymo galimybės klinikoje praktikoje | 2 val. | Dr. N. Vagulienė |
| 5. | Vėžio žymenų predikcinis vertis ir interpretacija | 2 val. | Dr. S. Liutkauskienė |
| 6. | Biologinis navik terapijos ir jų parinkimo | 2 val. | Doc. dr. R. Janiauskienė |

| | | | |
|-----|---|--------|-------------------------------|
| | priklausomyb nuo genetini predikcini veiksniai | | |
| 7. | Plau v žio biologin („taikini“) terapija: anti-EGFR terapija ir angiogenez s inhibitoriai | 2 val. | Dr. N. Vagulien |
| 8. | HER-2 prognostin ir predikcin vert | 2 val. | Prof. dr. E. Juozaityt |
| 9. | Epiderminio augimo faktoriaus receptoriaus (EGFR) predikcin vert ir anti –EGFR terapijos | 2 val. | Doc. dr. R. Jan iauskien |
| 10. | Kr ties v žio rizikos veiksniai ir BRCA mutacij reikšm | 2 val. | Prof. dr. E. Juozaityt |
| 11. | Deguonies reikšm molekuliniam spindulinio pakenkimo mechanizme, hipoksijos ir reoksigenacijos taka atsakui spindulin terapij . | 2 val. | Prof. dr. A. In i ra |
| 12. | Kr ties v ž predisponuojantys genetiniai poky iai | 2 val. | Dr. J. Gedminait |
| 13. | Predikcini veiksniai analiz s svarba onkologini ligoni gydymo taktikos parinkimui. Klinikin s situacijos. | 2 val. | Dr. R. Kup inskait -Noreikien |
| 14. | Angiogenez s inhibitori vieta gydant gaubtin s ir tiesiosios žarnos v ž | 2 val. | dr. R. Jan iauskien |
| 15. | R kymo, steroidini hormon ir kit veiksniai taka genetini bei epigenetini pažaid atsiradimui, sergant kv pavimo sistemos navikais. | 2 val. | Prof. dr. K. Malakauskas |
| 16. | Kv pavimo sistemos navik atsiradim lemian i genetini pažaid molekulin s diagnostikos galimy b s ir pritaikymas | 2 val. | Doc. dr. D. Serapinas |
| 17. | Genetiniai v žio predispozicijos sindromai (Neurofibromatoz , MEN sindromas, Retinoblastoma, Von Hippel-Lindau sindromas, Wilmsio navikas) | 2 val. | Doc. dr. D. Serapinas |
| 18. | Piktybini kraujo susirgim kloniškumo bei genetini poky i nustatymo metodai, j privalumai ir tr kumai. | 2 val. | Doc. dr. R. Gerbutavi ius |
| 19. | Minimali liktin liga, jos diagnostika, atsako gydym monitoravimo vert . | 2 val. | Doc. dr. R. Gerbutavi ius |
| 20. | Etiniai, teisiniai ir psichologiniai klausimai onkogenetikoje. | 2 val. | Doc. dr. D. Serapinas |

SAVARANKIŠKAS DARBAS

Savarankiškam darbui skirta 80 val. Jo metu doktorantai studijuoja literat r , gyja praktinio darbo g džius, sprendžia kliniskines problemas, vizituoja pacientus, sergan ius piktybiniais susirgimais ar modeliuoja kliniskines situacijas, susipaž sta su kliniskine diagnostika, genetikos ir imunologijos laboratorijos tyrimais, j interpretacija, apsprendžia gydymo galimybes. Susipaž sta su pagrindin mis chromosom paruošimo ir ištyrimo laboratorin mis proced romis. Doktorantai pritaiko gyta žinias savarankiškam moksliniam darbui, paruošia straipsn studij dalyko tema.

4. D. stytojai – numatom d. stytoj s rašas:

4.1. Dalyko programoje d. stysiantys profesoriai:

- A. In i ra
- E. Juozaityt
- K. Malakauskas
- R. Sakalauskas

4.2. Dalyko programoje d. stysiantys docentai:

- R. Gerbutavi ius
- R. Jan iauskien
- D. Serapinas
- M. Žemaitis

4.3. Kiti dalyko programos d. stytojai:

- J. Gedminait , lektor
- R. Kup inskait - Noreikien , lektor
- S. Lavinskien , lektor
- S. Liutkauskien , lektor
- R. Ugenskien , lektor
- N. Vagulien , lektor

5. Metodinis dalyko programos apr. pinimas

Rekomenduojama literat ra

| Eil. Nr. | Leidinio pavadinimas | Leidinio autorius | Leidimo metai ir leidykla |
|-----------------|--|--|--------------------------------------|
| 1. | Onkologija ir hematologija : vadov lis | Sudarytojas: E. Juozaityt | 2014, UAB „Vitae Litera“ |
| 2. | Onkologija Šeimos gydytojui. II dalis. Klinikin onkologija: vadov lis | Sudarytojas: E. Juozaityt | 2008, UAB „Vitae Litera“ |
| 3. | Lung cancer. Volume I. Molecular pathology, methods and reviews | Ed. Driscoll B. | 2003, Humana Press In. |
| 4. | Lung cancer. Volume II. Diagnostics and therapeutic, methods and reviews | Ed. Driscoll B. | 2003, Humana Press In. |
| 5. | Cancer. Principles & practice of oncology. Lung cancer. | Ed. Devita V.T., Hellman S., Rosenberg S.a. | 2005, Lippincott Williams & Williams |
| 6. | Kr ties v žys | E. Juozaityt , E.B. Juodžbalien , A. Boguševi ius, kt. | 2004 Vaist žinios |
| 7. | Cancer management: a multidisciplinary approach | R. Pazdur, L.R. Coia, W. J Hoskins | 2003, The oncology group |
| 8. | Clinical oncology | M.D. Abeloff, J.O. Armitage, J.E. Niederhuber et al. | 2004, Elsevier Inc. |
| 9. | Genetics for Oncologists | F. Laloo; E. Hatchwell. | 2002, Remedica |
| 10. | Molecular Diagnostics: A Training and Study Guide | G. Tsongalis, W.B. Coleman. | 2002, AACC Press |
| 11. | Plau i v žys. Sergamumas, biologija, diagnostika ir ankstyv j stadij gydymas | Valuckas ir S. Cic nas (sudarytojai) | 2006, UAB „Petro ofsetas“ |

| | | | |
|----|---|--|---|
| 12 | Kancerogenez ir v žio biologija | L Grici t ir D. Adomaitien | 1998, Leidybos centras |
| 13 | Genetika | V. Ran elis | 2000, Lietuvos Moksl akademijos leidykla |
| 14 | Outcome Prediction in Cancer | Azzam F.G. Taktak Anthony C. Fisher | Pub date: Nov 28, 2006 Elsevier |
| 15 | The principles of clinical cytogenetics | Steven L. Gersen and Martha B. Keagle | Totowa (N.J): Humana press, 2001 |
| 16 | Human cytogenetics: malignancy and acquired abnormalities: a practical approach | D.E. Rooney | Oxford new York: Oxford university press, 2001 |
| 17 | Cytogenetics and cell genetics | | Basel ect: Karger, 1995 - |
| 18 | Atlas of malignant haematology, cytology, histology and cytogenetics | Ghulam J. Mufta et al. | Martin Dunitz Ltd, 1996 |
| 19 | Leukemia diagnosis | Barbara J Bain | Blackwell Science Ltd, 1999 |
| 20 | Postgraduate haematology | A..Victor Hoffbrand | Butterworth- Heinemann, 1999 |
| 21 | Williams hematology | Ernest Beutler et al. | Mc Graw-Hill, 2000 |
| 22 | Oxford handbook of clinical haematology | Drew Provan et al. | Oxford, 2004 |
| 23 | Hematology/Oncology clinics of North America, Diagnostic Hematology | Bong H. Hyun | August, 1994 |
| 24 | The Hematology journal: Educational book of annual meeting of EHA | European Hematology association | Kasmetiniai leidiniai |
| 25 | Journal Clinical Oncology Educational book of annual meeting of ASCO | ASCO | Kasmetiniai leidiniai |
| 26 | Genetics in Oncology Practice: Cancer Risk Assessment | A. Strauss Tranin | Oncology Nursing Society, 2002 |

6. vertinimas

Suminis balas: 100% balo sudaro: 30% auditorinio darbo + 30% savarankiško darbo + 40% baigiamojo teorinio ir praktinio patikrinimo.

Baigiamojo egzamino dalis susideda iš 3 teorini klausim raštu ir praktikin s dalies arba labaratorinio tyrimo interpretavimo.