



## **НАЗВА ДИСЦИПЛІНИ: «МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ»**

**Перелік дисциплін вільного вибору аспіранта**

**ДВА.03.01.18**

### **ВИКЛАДАЧ:**

Скрипкіна І.Я., кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, e-mail: i.skrypkina@imbg.org.ua

### **ЗАГАЛЬНЕ НАВАНТАЖЕННЯ: 3 кредити ЄКТС**

Заняття в аудиторії: 30 годин (12 годин лекцій, 10 годин – семінари, 6 годин – модульні контрольні роботи), 2 години консультаційних занять, 60 годин для самостійних занять.

### **АНОТАЦІЯ**

Дисципліна «**Молекулярні основи канцерогенезу**» належить до переліку дисциплін вільного вибору аспіранта. Програма з курсу «**Молекулярні основи канцерогенезу**» створена відповідно до вимог державного освітнього стандарту підготовки докторів філософії у вищих навчальних закладах та наукових установах і відповідає навчальному плану підготовки докторів філософії за спеціальністю «091 - Біологія» кафедри біології Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. Вона забезпечує особистісний і професійний розвиток аспіранта та спрямована на формування бази знань і є достатньою для подальшої успішної самостійної дослідницької роботи при проведенні досліджень з вивчення розвитку злоякісних новоутворень.

### **МЕТА І ЗАВДАННЯ КУРСУ:**

**Метою вивчення курсу** є надання молодим науковцям сучасних знань щодо сутності механізмів канцерогенезу, на основі фундаментальних та новітніх даних, сприяє розвитку наукового мислення і формуванню здатності до системного аналізу наукових даних. Отримані навички допомагають підготувати аспіранта як ефективного викладача вищої школи і аналітика спеціальної літератури з вивчення генетичних та епігенетичних механізмів, що відбуваються під час диференціації клітини в цілому, та, зокрема, при канцерогенезі.

**Основним завданням курсу** є ознайомлення здобувачів з основами сучасної теорії канцерогенезу; поглиблене теоретичне вивчення ролі у злоякісній трансформації клітин онкогенів і генів-супресорів раку, генетичних та епігенетичних змін у злоякісних пухлинах, сигнальних шляхів, порушення яких характерні для злоякісної пербудови клітини та експериментальні підходи до вивчення процесів канцерогенезу.

У результаті вивчення курсу студенти мають знати етіологію і патогенез пухлин, опанувати основами та останніми досягненнями у дослідженні процесів канцерогенезу, отримати базу знань, достатню для подальшої успішної самостійної дослідницької роботи в галузі молекулярної біології, молекулярної генетики і біотехнології, ознайомлення здобувачів з сучасними практичними розробками на основі досягнень фундаментальної науки.

Розгляд теорій виникнення раку не тільки допомагає зрозуміти основні ланки патогенезу пухлин, але й показує, як наукові досягнення здатні уточнювати старі знання та формувати нові концепції. Вивчення участі генів-супресорів та активаторів раку дозволяє зрозуміти їх роль у машинерії клітини як при патології, так і в нормі. Розуміння вкладу ключових молекул (онкогени, гени-супресори раку, некодуючі РНК) у залученні до злоякісної трансформації клітини дозволяє розширити науковий світогляд майбутнього самостійного науковця. В курсі розглядаються також найновіші експериментальні підходи до вивчення

процесів канцерогенезу, які демонструють досягнення сучасної експериментальної науки і, в першу чергу тих із них, що розвиваються найбільш інтенсивно завдяки впровадженню у практику (створення тест-систем діагностики, пошук таргетних препаратів тощо): молекулярної біології, молекулярної генетики та біотехнології.

## РЕЗУЛЬТАТИ НАВЧАННЯ, МЕТОДИ ВИКЛАДАННЯ І ФОРМИ ОЦІНЮВАННЯ

Результати навчання	Методи викладання і навчання	Форми оцінювання
<b>Знати:</b> принципи структурної та функціональної організації хроматину еукаріотів, білково-нуклеїнові взаємодії у його складі, механізми регуляції генетичної активності на рівні хроматину та його структурних перебудов; сучасні уявлення щодо локалізації специфічних біохімічних процесів та функціонально активних структур у певних клітинних компартментах, принципи їх узгодженого протікання та взаємозв'язку.	Лекції, презентації	Індивідуальне завдання, контрольна, екзамен
<b>вміти:</b> користуватися комп'ютерними базами даних, працювати з даними спеціалізованої літератури, творчо використовувати у навчальній та дослідницькій діяльності знання щодо організації хроматину та біохімічних процесів клітин еукаріотів, використовувати отриманні знання та методи дослідження в галузі молекулярної біології молекулярної генетики у контексті сучасної медицини.	Лекції, презентації	Індивідуальне завдання, контрольна, екзамен

## ЗМІСТ КУРСУ

### Вступне слово

Основи канцерогенезу є сучасним мультидисциплінарним напрямом науки, який використовує досягнення хімії, медицини, молекулярної генетики та інших фундаментальних наук. Розуміння процесів канцерогенезу дозволяє втілювати набуті знання у більш поглиблене дослідження процесів клітини в нормі та при патології, розробляти нові підходи діагностики, прогнозування перебігу та терапії раку.

Курс «Молекулярні основи канцерогенезу» є необхідною складовою вивчення основ новітньої молекулярної біології та генетики. Курс охоплює основні теорії та концепції розвитку злоякісних новоутворень, роль у злоякісній трансформації клітин онкогенів та генів-супресорів раку, розкриває основні генетичні та епігенетичні зміни, притаманні раковим клітинам. Він дає можливість опанувати базовими знаннями стосовно сучасних експериментальних підходів до вивчення процесів канцерогенезу.

Молекулярна онкогенетика є одним із основних розділів сучасної молекулярної біології. Курс «Молекулярні основи канцерогенезу» висвітлює основи схильності до онкозахворювань, молекулярно-генетичні механізми ініціації та прогресії пухлин. У ньому розглядаються загальні уявлення про онкологічні захворювання, причини та механізми трансформації клітин в результаті дії різних чинників канцерогену (біологічні, хімічні, фізичні), роль генотипу в канцерогенезі. Приділяється увага молекулярно-генетичним процесам, які порушуються на різних етапах малігнізації клітини, генетичному контролю ангиогенезу та метастазування, в тому числі шляхом порушення програми епітеліально-мезенхімального переходу. Обговорюються питання профілактики онкозахворювань та визначення індивідуального ризику утворення пухлин. Велика увага приділяється методам дослідження молекулярно-епігенетичних порушень злоякісної клітини.

На сучасному етапі в медицині не існує такої важливої проблеми, як проблема рака. До питань про природу рака, причини його виникнення та способи лікування привернута увага не лише спеціалістів-онкологів, але й фізиків, хіміків, біологів, генетиків та медиків різних спеціальностей. Це обумовлено тим, що не дивлячись на успіхи медицини останніх десятиліть у боротьбі з багатьма захворюваннями і майже повною ліквідацією багатьох з них (чума, холера, віспа, малярія та ін.) в економічно розвинутих країнах, кількість людей, що вмирають від раку в цих країнах, не тільки не зменшилася, а навіть зростає. Внаслідок цього докорінно змінилось співвідношення між різними хворобами, структурою захворюваності та причинами смерті.

Якщо на початку століття рак серед причин смерті займав сьоме місце, уступаючи перші місця туберкульозу, запаленню легень, гострим інфекційним хворобам, хворобам серця і судин, то тепер злоякісні пухлини займають друге місце, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням. З кожних 100 померлих у світі 16 вмирає від раку, що становить близько 2 мільйонів чоловік на рік. І це число зростає, головним чином через старіння населення і погіршення екології.

Молекулярно-генетична концепція канцерогенезу полягає в тому, що в основі всіх природних структурних процесів, які відбуваються в будь-якому живому організмі, лежать біохімічні реакції, що протікають у суворій відповідності до генетичної інформації, яка зосереджена в закодованому вигляді в хромосомах ядра клітини.

Онкологічні захворювання мають мультифакторну природу, яка коливається для різних пухлин, для осіб різної статі та віку, для різних географічних регіонів. Для розробки методів профілактики та лікування цієї групи хвороб необхідно проводити методичне глибоке дослідження всіх молекулярно-біологічних аспектів, що притаманні злоякісним клітинам та організму в цілому при даних захворюваннях. Для цього перш за все необхідно отримати широкі методичні знання основ канцерогенезу: генетичних аспектів етіології, патогенезу, діагностики, профілактики новоутворень та надсучасні методи дослідження в онкогенетиці. Робоча програма та методичні рекомендації до курсу «Молекулярні основи канцерогенезу» складені з урахуванням кваліфікаційної характеристики випускників-магістрів природничих факультетів вищих навчальних закладів і спирається на курси, що вивчалися в процесі здобуття вищої освіти: «Молекулярна біологія», «Регуляція експресії генів», «Методологія молекулярних досліджень».

При підготовці методичних матеріалів враховувалося, що студенти, які опановують зазначений курс, вже отримали знання з базових дисциплін та мають уявлення, що отримані знання будуть необхідні їм у подальшій роботі.

### Тематичний план

Ном ер лекц ії	Назва лекції	Кількість годин				модульн а контроль на робота
		лекц ії	семі нари	консу льтаці ї	СР	
<b>ЗМ1: Теорії виникнення раку та патогенез пухлин, (1 кредит)</b>						
1	Основні теорії та концепції виникнення новоутворення. Номенклатура і принципи класифікації пухлин. Етіологія і патогенез пухлин. Фактори ризику пухлинного росту.	1	1		6	
2	Основні теорії (теорія "моноклонального походження" та теорія «пухлинного поля») та концепції (генетичних мутацій, вірусних онкогенів, епігенетична теорія, відмови імунного нагляду) виникнення новоутворення. TNM-номенклатура та принципи класифікації пухлин. Фактори ризику пухлинного росту: спадкові мутації, хімічні канцерогенні агенти, радіаційний канцерогенез, старіння людини. Вплив географічних зон, факторів навколишнього середовища.	2	2		9	
	Модульна контрольна робота №1					2
<b>ЗМ2: Роль у злоякісній трансформації клітин онкогенів та генів-супресорів раку, (1 кредит)</b>						
3	Клітинні онкогени, білкові продукти онкогенів, виявлення в пухлинах людини. Механізми активації онкогенів.	1			7	
4	Протоонкогени: Роль в онкогенезі факторів росту, рецепторів факторів росту, ядерних регуляторних білків, що беруть участь у трансдукції сигналів.	2	2		7	
5	Гени - супресори раку.	1	1		7	
	Модульна контрольна робота №2					2

Ном ер лекц ії	Назва лекції	Кількість годин				модуль на контро льна робота
		лекц ії	семі нари	консу льтаці ї	СР	
<b>ЗМЗ: Генетичні та епігенетичні зміни в пухлинах, експериментальні підходи до вивчення процесів канцерогенезу. (1 кредит)</b>						
6	Епігенетична регуляція. Рівні епігенетичної регуляції. Епігенетичні модифікації ДНК, гістонів, негістонових білків хроматину.	1			7	
7	Метилування ДНК: основні функції. Ремодулювання хроматину.	1	1		7	
8	Епітеліально-мезенхемальний перехід та його роль у канцерогенезі.	2	1		6	
9	Експериментальні підходи до вивчення процесів канцерогенезу. Принципи побудови експериментів для біологічних і медико-біологічних досліджень та їх викладення за контрольним списком RDML та MIQE.	1	2		4	
	Модульна контрольна робота №3					2
	Консультації			2		
	<b>ВСЬОГО</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>60</b>	<b>6</b>

### УМОВИ ВИЗНАЧЕННЯ НАВЧАЛЬНОГО РЕЙТИНГУ

Форми оцінювання	Кількість	Максимум балів за 1	Разом
Індивідуальне завдання (презентація)	3	5	15
Контрольна робота	3	20	60
Екзамен	1	25	25
Разом			100

### ВИМОГИ І КРИТЕРІЇ ОЦІНЮВАННЯ

Види робіт	Кількість балів за один вид робіт	Критерії оцінювання
Доповідь (презентація)	5	Доповідь підготовлена і виголошена вчасно, з максимальним використанням рекомендованої літератури. Доповідь структурована, логічна, послідовна; містить елементи проблемного підходу, ілюстрована

		малюнками та схемами. Доповідач демонструє володіння матеріалом і здатність відповісти на запитання аудиторії.
	3-4	Доповідь підготовлена і виголошена вчасно, але без дотримання тих чи тих вимог, викладених вище.
	1-2	Доповідь підготовлена із запізненням та/або містить прогалини та некоректні твердження. Доповідач не демонструє належної підготовки та/або не готовий відповідати на змістовні запитання.
Письмова робота (контрольна)	20	Робота демонструє належний рівень знань і розуміння теми, знайомство із основними тенденціями у розвитку сучасної молекулярної біології, молекулярної генетики та біотехнології, виявляє аналітичні здібності автора, здатність до самостійного, системного, логічного і послідовного мислення. Роботу оформлено відповідно до вимог.
	10-19	Робота демонструє достатню обізнаність автора із основними тенденціями у розвитку сучасної молекулярної біології, молекулярної генетики та біотехнології. Виклад має логічний і послідовний характер, однак у тексті наявні певні фактографічні неточності. Окремих частинам викладу бракує аналітичного характеру.
	1-9	Автор демонструє достатню обізнаність з матеріалом, однак роботі суттєво бракує систематичного аналізу й логічного та послідовного викладу. Робота містить фактографічні неточності та/або необґрунтовані судження.
	0	Завдання не виконане у визначений викладачем термін або містить плагіат.

**Порядок перерахунку рейтингових показників нормованої 100-бальної шкали оцінювання в національну шкалу та шкалу ЄКТС**

За 100-бальною шкалою	За національною шкалою	За шкалою ЄКТС
	ІСПИТ	
91 – 100	Відмінно	<b>A</b> (відмінно)
81 – 90	Добре	<b>B</b> (дуже добре)

71 – 80		<b>C</b> (добре)
66 – 70	Задовільно	<b>D</b> (задовільно)
60 – 65		<b>E</b> (достатньо)
40 – 59	Незадовільно	<b>FX</b> (незадовільно – з можливістю повторного складання)
1 – 39		<b>F</b> (неприйнятно)

Мінімальний рівень оцінки за роботу в семестрі з курсу «**Молекулярні основи канцерогенезу**» (допуск до іспиту) складає 40 балів. У разі отримання оцінки «неприйнятно» (нижче 40 балів) здобувач не допускається до складання іспиту. У разі отримання оцінки «незадовільно» здобувач має право на два перескладання: викладачеві та комісії. Максимальна підсумкова оцінка після перескладання може бути лише «задовільно».

## ПОЛІТИКА ДОБРОЧЕСНОСТІ

Виконання навчальних завдань і робота в курсі має відповідати вимогам «Кодексу Академічної доброчесності ІМБГ НАНУ», затвердженого Вченою радою ІМБГ НАН України 10 вересня 2019 року, [http://imbg.org.ua/docs/education/IMBG\\_academic\\_integrity\\_code.pdf](http://imbg.org.ua/docs/education/IMBG_academic_integrity_code.pdf)

## РЕКОМЕНДОВАНІ ДЖЕРЕЛА

### Основні:

1. J.D. Martinez, M.T. Parker, K.E. Fultz, N.A. Ignatenko, E.W. Gerner. Molecular Biology of Cancer / Wiley Online Library, 2003. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. 5:1–50. DOI: 10.1002/0471266949.bmc074
2. Baba AI, Cătoi C. Comparative Oncology. Chapter 2 Carcinogenesis. / Bucharest: The Publishing House of the Romanian Academy; 2007. ISBN-10: 973-27-1457-3 ISBN-13: 978-073-27-1457-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9552/>
3. A.H. Sheriff. Cancer, Molecular Basis and Nutrition: A Review / Journal of Scientific Research & Reports 8(1): 1-14, 2015; ISSN: 2320-0227
4. The Molecular Basis of Human Cancer. Editors: Coleman, W.B., Tsongalis G.J. / Springer, Humana Press, 2016, 880p. eBook ISBN 978-1-59745-458-2 DOI:10.1007/978-1-59745-458-2.

### Додаткові:

1. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer / *Nature*. 2012; 481(7381):306-13. doi: 10.1038/nature10762.
2. Anderson AR, Weaver AM, Cummings PT, Quaranta V. Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment. / *Cell*. 2006, 127(5):905-15.
3. Lipinski K. A., Barber L. J., Davies M. N., Ashenden M., Sottoriva A., Gerlinger M. Cancer Evolution and the Limits of Predictability in Precision Cancer Medicine. / *Trends Cancer*. 2016, 2(1): 49–63. doi: 10.1016/j.trecan.2015.11.003
4. Gatenby R. A., Silva A. S., Gillies R. J., Frieden B. R. Adaptive Therapy. / *Cancer Res*. 2009, 69(11): 4894–4903
5. Bhang H. C., Ruddy D. A., Radhakrishna V. K et. al, Studying clonal dynamics in response to cancer therapy using high-complexity barcoding. / *Nat Med*. 2015,21(5):440-8. doi: 10.1038/nm.3841.
6. Атаман О. В. Патолофізіологія. Т. 1. Загальна патологія : підручник для ВНЗ / О. В. Атаман; рекомендовано ЦМК МОЗ. – 2-е вид. – 2016. –гл. 19.
7. G.S. Martin. Cell signaling and cancer. / *Cancer Cell*, 2003, 4 (3):167–174.
8. Sever R., Brugge J. Signal Transduction in Cancer. / *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2015, 5 (4): a006098-a006098
9. Dhillon A.S., Hagan S., Rath O., Kolch W. MAP kinase signalling pathways in cancer. / *Oncogene*. 2007;26(22):3279-90
10. Sanchez-Rivera F.J., Papagiannakopoulos T., Romero R., et al. Rapid modelling of cooperating genetic events in cancer through somatic genome editing. *Nature*. 2014, 516,(7531): 428 – 431.
11. Platt R.J., Chen S., Zhou Y., et al. CRISPR-Cas9 Knockin Mice for Genome Editing and Cancer Modeling. *Cell*. Vol. 159, No. 2 (October, 2014): 440 – 455.
12. Rasmussen L, Herzog M, Rømer E, Micallef J, Bulut O, Wilhelmsen M, Christensen IJ, Nielsen HJ. Pre-analytical variables of circulating cell-free nucleosomes containing 5-methylcytosine DNA or histone modification H3K9Me3. / *Scand J Clin Lab Invest*. 2016 Jun 13:1-10.
13. <http://www.econferences.de/optimisation-miqe-qc-strategies-in-qpcr-2015/>
14. [https://biosharing.org/standards/?selected\\_facets=isMIBBI:true](https://biosharing.org/standards/?selected_facets=isMIBBI:true)
15. <http://miqe.gene-quantification.info/>

### Періодична література (фахові журнали):

1. Journal of Scientific Research & Reports
2. Trends in Cancer
3. Cancer Research
4. Nature Medicine
5. Cancer Cell
6. Cell
7. Gene,
8. Nature
9. Oncogene
10. Seminars in Cancer Biology
11. Molecular cancer
12. Expert review of molecular diagnostics
13. Disease Markers





14. CA: A Cancer Journal for Clinicians