

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)

Химический факультет

УТВЕРЖДЕНО:

И.о. декана химического факультета
А. С. Князев

Рабочая программа дисциплины

Молекулярная онкология

по направлению подготовки

04.04.01 Химия

Направленность (профиль) подготовки :
Трансляционные химические и биомедицинские технологии

Форма обучения

Очная

Квалификация

Магистр

Год приема

2023

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ОП

И.А. Курзина

Председатель УМК

Л.Н. Мишенина

1. Цель и планируемые результаты освоения дисциплины

Целью освоения дисциплины является формирование следующих компетенций:

ПК-1. Способен планировать работу и выбирать адекватные методы решения научно-исследовательских и/или производственных задач в выбранной области химии, химической технологии или смежных с химией науках.

ПК-3. Способен к решению профессиональных производственных задач.

Результатами освоения дисциплины являются следующие индикаторы достижения компетенций:

ИПК-1.1. Разрабатывает стратегию научных исследований, составляет общий план и детальные планы отдельных стадий.

ИПК-1.2. Выбирает экспериментальные и расчетно-теоретические методы решения поставленной задачи, используя достижения современной химической науки, и исходя из имеющихся, материальных, информационных и временных ресурсов.

ИПК-1.3. Использует современное физико-химическое оборудование для получения и интерпретации достоверных результатов исследования в выбранной области химии, химической технологии или смежных с химией науках, применяя взаимодополняющие методы исследования.

ИПК-3.1. Анализирует имеющиеся нормативные документы по системам стандартизации, разработки и производству химической продукции и предлагает технические средства для решения поставленных задач.

ИПК-3.2. Производит оценку применимости стандартных и/или предложенных в результате НИР технологических решений на применимость с учетом специфики изучаемых процессов.

2. Задачи освоения дисциплины

– Сформировать представления о молекулярных механизмах канцерогенеза, прогрессии опухолей, формировании лекарственной устойчивости.

– Сформировать научное мировоззрение и компетенции, необходимые специалисту.

– Освоить новейшие молекулярно-генетические методы исследования опухоли и микроокружения.

3. Место дисциплины в структуре образовательной программы

Дисциплина относится к Блоку 1 «Дисциплина (модули)».

Дисциплина относится к обязательной части образовательной программы. Дисциплина входит в модуль Дисциплины по выбору 3 (ДВ.3).

4. Семестр(ы) освоения и форма(ы) промежуточной аттестации по дисциплине

Третий семестр, зачет с оценкой

5. Входные требования для освоения дисциплины

Для успешного освоения дисциплины требуются компетенции, сформированные в ходе освоения образовательных программ предшествующего уровня образования.

Для успешного освоения дисциплины требуются результаты обучения по следующим дисциплинам: «Химия» или «Биология» на стадии подготовки - бакалавриат и «Введение в медицинскую биологическую химию» в первом семестре магистратуры.

6. Язык реализации

Русский

7. Объем дисциплины

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 з.е., 108 часов, из которых:

-лекции: 12 ч.

-практические занятия: 20 ч.

в том числе практическая подготовка: 20 ч.

Объем самостоятельной работы студента определен учебным планом.

8. Содержание дисциплины, структурированное по темам

Тема 1. Молекулярные основы канцерогенеза.

Основные понятия, онкогены, гены-супрессоры опухолевого роста, драйверные мутации, мутации пассажиры, опухолевые стволовые клетки. Современные представления о происхождении опухоли. Б. Фогельштейн - эпидемиологический парадокс.

Тема 2. Лекарственная устойчивость опухолей и персонализация лечения

Множественная лекарственная устойчивость, виды, пути преодоления и прогнозирования. Гены химиочувствительности, мишени для химиопрепаратов. Формирование панелей для персонализированного назначения химиотерапии и их валидация.

Тема 3. Таргетная терапия и персонализированный подбор таргетных препаратов

Понятие таргетной терапии, механизмы действия таргетных препаратов, молекулярные маркеры для назначения таргетных препаратов. Ограничения таргетной терапии.

Тема 4. Клональная эволюция опухоли

Естественная и химио-индуцированная клональная эволюция, развитие опухоли в терминах эволюции Дарвина (наследственность, изменчивость, естественный отбор, борьба за существование). Внутриопухолевая гетерогенность как следствие клональной эволюции. Формирование в процессе естественной и химио-индуцированной эволюции метастатических клонов и сомато-стволовой переход как ключевое звено образования метастазов во вторичных органах.

Тема 5. Опухолевое микроокружение значение в канцерогенезе и опухолевой прогрессии. Опухоль-ассоциированные макрофаги

Понятие опухолевого микроокружения, клеточный состав и его значение. Теория «семян и почвы», метастатические ниши, значение микроокружения для эффективности терапии. Иммунотерапия механизмы, возможности и ограничения Основные виды тканевых макрофагов, механизмы поляризации и функции. Формирование TAM, роль в чувствительности опухоли к терапии и прогрессии.

Тема 6. Лабораторная работа. Правила техники безопасности в лаборатории

Знакомство с противопожарной безопасностью и техникой безопасности работы в научно-исследовательской лаборатории. Основные навыки пипетирования и приготовления растворов, расчеты концентрации. Посещение научно-исследовательской лаборатории.

Тема 7. Выделение ДНК

Основы и классификация различных методов выделения ДНК. Выделение ДНК согласно протоколу (QIAGEN) и выделение ДНК фенольным методом. Способы хранения образцов после выделения. Контроль знаний.

Тема 8. Выделение РНК. Электрофорез. Основы и классификация различных методов выделения РНК

Выделение РНК согласно протоколу RNeasy Mini Kit (QIAGEN) из опухолевой ткани. Способы хранения образцов после выделения. Контроль качества. Постановка электрофорезной детекции ампликонов (горизонтальный и капиллярный электрофорез).

Тема 9. ПЦР (полимеразная цепная реакция) в режиме реального времени

Основы реакции ПЦР, классификация методов. Постановка реакции ПЦР на полиморфизм ДНК.

Тема 10. Метил-чувствительная ПЦР

Постановка реакции ПЦР на анализ метилирования промотора гена интереса.

Тема 11. Детекция при помощи ПЦР наличия вирусов, вирусной нагрузки и физического состояния на примере вируса-папилломы человека высокого канцерогенного риска

Тема 12. Количественная обратнo-транскриптазная ПЦР в режиме реального времени

Реакция обратной транскрипции, принцип метода, проведение. Постановка ПЦР на приборе RotorGene в режиме реального времени с образцами после обратной транскрипции. Обработка результатов.

Тема 13. Основы биоинформатики

Подбор праймеров, анализ последовательности генов, поиск функции генов по биоинформационным базам данных.

Тема 14. Основы цифровой ПЦР

Постановки цифровой ПЦР для анализа копийности генов

Тема 15. Основы микроматричного анализа

Постановка микроматричного анализа на ДНК-чипах высокой плотности для анализа aberrаций числа копий или экспрессии генов.

9. Текущий контроль по дисциплине

Текущий контроль по дисциплине проводится посредством проведения письменных программированных экспресс-опросов. Сдача экспресс-контроля по темам семинарских занятий предусматривает оценку знаний и понимания основных практических вопросов дисциплины. Фиксируется в форме контрольной точки не менее одного раза в семестр.

10. Порядок проведения и критерии оценивания промежуточной аттестации

Промежуточная аттестация по итогам освоения дисциплины проводится в форме **зачета с оценкой**. Основной технологией оценки уровня сформированной компетенции является классическая пятибалльная система оценки успеваемости обучающихся. Все знания, умения, навыки и компетенции обучающегося оцениваются в баллах от 1 до 5. Итоговая оценка складывается из суммы баллов, набранных по результатам экспресс-контроля и полученных на зачете.

Критерии оценивания зачета:

Отметка	Результат студента
---------	--------------------

«отлично»	Полный безошибочный ответ на теоретический вопрос.
«хорошо»	Полный ответ с небольшим числом исправлений.
«удовлетворительно»	Студент продемонстрировал частичное понимание и знание материала.
«неудовлетворительно»	Студент продемонстрировал полное незнание и непонимание вопроса.

11. Учебно-методическое обеспечение

а) Электронный учебный курс по дисциплине в электронном университете «Moodle» - <https://moodle.tsu.ru/course/view.php?id=22163>

б) Оценочные материалы текущего контроля и промежуточной аттестации по дисциплине.

Примерные вопросы для подготовки к зачету:

1. Основные понятия, онкогены, гены-супрессоры опухолевого роста, драйверные мутации, мутации пассажиры
2. Современные представления о происхождении опухоли. Опухолевые стволовые клетки. Иерархическая модель развития опухоли.
3. Б.Фогельштейн - эпидемиологический парадокс
4. Множественная лекарственная устойчивость, виды, пути преодоления и прогнозирования.
5. Гены химиочувствительности, мишени для химиопрепаратов.
6. Формирование панелей для персонализированного назначения химиотерапии и их валидация.
7. Понятие таргетной терапии, механизмы действия таргетных препаратов.
8. Молекулярные маркеры для назначения таргетных препаратов. Ограничения таргетной терапии.
9. Естественная и химио-индуцированная клональная эволюция, развитие опухоли в терминах эволюции Дарвина (наследственность, изменчивость, естественный отбор, борьба за существование).
10. Формирование в процессе естественной и химио-индуцированной эволюции метастатических клонов.
11. Стволовой переход как ключевое звено образования метастазов во вторичных органах.
12. Понятие опухолевого микроокружения, клеточный состав и его значение.
13. Теория «семян и почвы», метастатические ниши, значение микроокружения для эффективности терапии.
14. Иммуноterapia механизмы, возможности и ограничения.
15. Формирование ТАМ, роль в чувствительности опухоли к терапии и прогрессии.
16. Назовите основные компоненты ПЦР смеси. Опишите каждый компонент, его предназначение.
17. Опишите принцип реакции обратной транскрипции.
18. Назовите основные параметры стандартных праймеров по технологии TaqMan для оценки экспрессии.
19. Опишите принципы количественного подсчета для обратно-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени.
20. Опишите методы выделения ДНК (фенольный и колоночный) стадии, их предназначение.
21. Опишите методы выделения РНК (фенольный и колоночный) стадии, их предназначение.

22. Детекция при помощи ПЦР наличия вирусов, вирусной нагрузки и физического состояния на примере вируса-папилломы человека высокого канцерогенного риска
23. Постановки цифровой ПЦР для анализа копийности генов в опухоли молочной железы или опухоли легкого для назначения персонализированной химиотерапии.

в) Методические указания по организации самостоятельной работы студентов.

Целью самостоятельной работы обучающихся является освоение фундаментальных знаний, развитие ответственности и организованности, умений самостоятельно работать с учебным материалом и приобретение навыков поиска и реферирования доступной научной информации в области общей иммунологии. Условно самостоятельную работу студентов по цели можно разделить на базовую и дополнительную.

Базовая самостоятельная работа обеспечивает подготовку обучающегося к текущим аудиторным занятиям и контрольным мероприятиям для всех дисциплин учебного плана. Результаты этой подготовки проявляются в активности обучающегося на занятиях и в качестве выполненных программированных контрольных работ, тестовых заданий и других форм текущего контроля.

Базовая самостоятельная работа может включать следующие виды работ:

- работа с лекционным материалом, предусматривающая проработку конспекта лекций и учебной литературы;
- поиск (подбор) и обзор литературы и электронных источников информации по индивидуально заданной проблеме курса;
- выполнение домашнего задания, предусматривающих решение поставленных задач;
- изучение материала, вынесенного на самостоятельную проработку;
- подготовка к лабораторным работам; подготовка к экспресс-контролю;

Дополнительная самостоятельная работа направлена на углубление и закрепление знаний обучающегося, развитие аналитических навыков по проблематике учебной дисциплины. Дополнительная самостоятельная работа может включать следующие виды работ: исследовательская работа и участие в научных студенческих конференциях и семинарах; анализ научных публикаций по заранее определенной преподавателем теме.

Виды заданий для самостоятельной работы.

Для овладения знаниями: чтение текста (учебник, первоисточник, дополнительная литература); составление плана прочитанного текста; графическое изображение структуры текста; конспектирование текста; учебно-исследовательская работа; использование аудио- и видеозаписей; компьютерной техники, интернета.

Для закрепления и систематизации знаний: работа с конспектом лекции и файлами презентации (обработка текста); повторная работа над учебным материалом (учебник, первоисточник, дополнительная литература); составление плана и тезисов ответа; составление таблиц для систематизации учебного материала; ответы на контрольные вопросы; аналитическая обработка текста (аннотирование, рецензирование, реферирование, конспект, анализ и др.); подготовка сообщений к выступлению на конференции; подготовка докладов; составление библиографии; тестирование и др.

Для формирования умений: решение вариантных задач и упражнений; решение ситуационных профессиональных задач; проектирование и моделирование разных видов и компонентов профессиональной деятельности; подготовка рефератов и выпускных квалификационных работ; экспериментальная работа; рефлексивный анализ профессиональных умений и др.

Основные формы самостоятельной работы: самостоятельная работа в учебное время; самостоятельная работа во внеучебное время; самостоятельная работа в сети Интернет.

12. Перечень учебной литературы и ресурсов сети Интернет

а) основная литература:

– Молекулярная онкология: клинические аспекты - Имянитов Е.Н., Хансон К.П. 2007

– Молекулярный канцерогенез /Под ред. М.А. Красильникова и И.Б. Зборовской. - М.: АБВ-пресс, 2016. - 418 с.

– ПЦР в реальном времени. под ред. Д.В. Ребрикова.- 2009.- М.: Бином, 221 с.

– М.Г. Пименов, А.Ю. Культин, С.А. Кондрашов Научные и практические аспекты криминалистического ДНК-анализа. Учебное пособие Москва 2001 г.

– TaqMan® SNP Genotyping Assays Protocol Applied Biosystems. All rights reserved.

– Ales Tichopad, Michael Dilger, Gerhard Schwarz and Michael W. Pfaffl Standardized determination of real-time PCR efficiency from a single reaction set-up.// Nucleic Acids Research, 2003, Vol. 31, No. 20 e122

б) дополнительная литература:

– Xu, J., Liao, K., Zhou, W., 2018. Exosomes Regulate the Transformation of Cancer Cells in Cancer Stem Cell Homeostasis. *Stem Cells International* 2018

– Shibue, T., Weinberg, R.A., 2017. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. *Nature reviews Clinical oncology*.

– Chaffer, C.L., et al.,. Poised chromatin at the ZEB1 promoter enables breast cancer cell plasticity and enhances tumorigenicity. *Cell* 2013

– Fischer Kary. R., et al., Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance // *Nature*. – 2015. – Т. 527, № 7579. – С. 472.

– Gast C. E., et al., Cell fusion potentiates tumor heterogeneity and reveals circulating hybrid cells that correlate with stage and survival // *Science advances*. – 2018. – Т. 4, № 9. – С. eaat7828.

– Simple M., Suresh A., Das D., Kuriakose M.A. Cancer stem cells and field cancerization of oral squamous cell carcinoma // *Oral oncology*. – 2015. – V. 51, N 7. – P. 643-651.

– Charlotte K.Y. Ng , et al., Genetic Heterogeneity in Therapy-Naïve Synchronous Primary Breast Cancers and Their Metastases // *Clinical Cancer Research*. – 2017

– Tomasetti C., Li L., Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention // *Science*. – 2017. – Т. 355, № 6331. – С. 1330-1334.

– Tomasetti C., Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions // *Science*. – 2015. – Т. 347, № 6217. – С. 78-81.

– Kreso A., O'Brien C. A., van Galen P., Gan O. I., Notta F., Brown A. M., Ng K., Ma J., Wienholds E., Dunant C. Variable clonal repopulation dynamics influence chemotherapy response in colorectal cancer // *Science*. – 2013. – Т. 339, № 6119. – С. 543-548.

– Goldhirsch A., Winer E., Coates A., Gelber R., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.-J., Albain K. S., André F., Bergh J. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 // *Annals of Oncology*. – 2013. – Т. 24, № 9. – С. 2206-2223.

– Krøigård A. B., Larsen M. J., Brasch-Andersen C., Lænkholm A.-V., Knoop A. S., Jensen J. D., Bak M., Mollenhauer J., Thomassen M., Kruse T. A. Genomic Analyses of Breast Cancer Progression Reveal Distinct Routes of Metastasis Emergence // *Scientific reports*. – 2017. – Т. 7.

– Melo F. d. S., Kurtova A. V., Harnoss J. M., Kljavin N., Hoek J. D., Hung J., Anderson J. E., Storm E. E., Modrusan Z., Koeppen H. A distinct role for Lgr5+ stem cells in primary and metastatic colon cancer // *Nature*. – 2017. – Т. 543, № 7647. – С. 676-680.

в) ресурсы сети Интернет:

– Классическая и молекулярная биология – <http://www.molbiol.ru/protocol/>

– The Reference in qPCR & dPCR - Academic & Industrial Information Platform – <https://www.gene-quantification.info/>

13. Перечень информационных технологий

а) лицензионное и свободно распространяемое программное обеспечение:
– Microsoft Office Standart 2013 Russian: пакет программ. Включает приложения: MS Office Word, MS Office Excel, MS Office PowerPoint, MS Office On-eNote, MS Office Publisher, MS Outlook, MS Office Web Apps (Word Excel MS PowerPoint Outlook);
– публично доступные облачные технологии (Google Docs, Яндекс диск и т.п.).
– ПО: VectorNTI11.5 (Invitrogen. Ink), Chromosome Analysis Suite 3.1. (Affymetrix, USA), BLAST.

б) информационные справочные системы:
– Электронный каталог Научной библиотеки ТГУ – <http://chamo.lib.tsu.ru/search/query?locale=ru&theme=system>
– Электронная библиотека (репозиторий) ТГУ – <http://vital.lib.tsu.ru/vital/access/manager/Index>
– ЭБС Лань – <http://e.lanbook.com/>
– ЭБС Консультант студента – <http://www.studentlibrary.ru/>
– Образовательная платформа Юрайт – <https://urait.ru/>
– ЭБС ZNANIUM.com – <https://znanium.com/>
– ЭБС IPRbooks – <http://www.iprbookshop.ru/>

в) профессиональные базы данных:
– Текстовая база данных медицинских и биологических публикаций – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
– The Human Gene Database – <http://www.genecards.org/>

14. Материально-техническое обеспечение

Лекционная аудитории, оснащенная мультимедийным оборудованием для демонстрации презентаций, слайдов и компьютерной анимации, аудитории для проведения практических занятий (6-й учебный корпус ТГУ), лабораторий организации-партнера САЕ Институт «Умные материалы и технологии» - НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Действующая ПЦР-лаборатория (ПЦР-лаборатория НИИ онкологии Томского НИМЦ, пер. Кооперативный, 5), имеющая амплификатор в режиме реального времени, комната для выделения НК (с необходимым оборудованием), электрофорезная, система капиллярного и горизонтального электрофореза, компьютеры с доступом в Интернет и установленными программами Vector NTI 11.5 и др.

Помещения для самостоятельной работы, оснащенные компьютерной техникой и доступом к сети Интернет, в электронную информационно-образовательную среду и к информационным справочным системам.

15. Информация о разработчиках

Литвяков Николай Васильевич, д.б.н. зав лабораторией онковирусологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, с.н.с. лаборатории «Трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины» ХФ ТГУ;

Чердынцева Надежда Викторовна, д.б.н., профессор, чл.-корр. РАН, зам. директора по научной работе НИИ онкологии Томского НИМЦ, в.н.с. лаборатории «Трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины» ХФ ТГУ;

Цыганов Матвей Михайлович, к.б.н., н.с. лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского НИМЦ;

Ибрагимова Марина Константиновна, м.н.с. лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского НИМЦ.