



LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

PATVIRTINTA
Kauno medicinos universiteto
Senato
2008 m. vasario 15 d.
Nutarimu Nr. 29-03-02
ATNAUJINTA
2020 m. lapkričio 4 d.

ĮVAIRIŲ LOKALIZACIJŲ NAVIKŲ PROGNOSTINIAI IR PREDIKCINIAI GENETINIAI VEIKSNIAI

DOKTORANTŪROS 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 klinika, prof., dr. Skaidrius Miliauskas

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, 2020 m.

Dalyko programos duomenys

Mokslų sritis	Mmedicinos ir sveikatos mokslai
Mokslų kryptis (kodas)	Medicina – M 001
Dalyko pavadinimas	ĮVAIRIŲ LOKALIZACIJŲ NAVIKŲ PROGNOSTINIAI IR PREDIKCINIAI GENETINIAI VEIKSNIAI
Programos apimtis	160 val. (6 ECTS)
Paskaitos	40 val.
Teorinė praktinė dalis	40 val.
Savarankiškas darbas	80 val.

Dalyko programos rengimo grupė

Eil. Nr.	Pedagoginis vardas, vardas, pavardė	Pareigos	Telefonas (darbo)	Elektroninio pašto adresas
1.	Prof. S. Miliauskas	Klinikos vadovas	326989	skaidrius.miliauskas@kaunoklinikos.lt
2.	Prof. E. Juozaitytė	Instituto vadovė	327125	elona.juozaityte@kaunoklinikos.lt

Dalyko programos aprašas:

1. Studijų dalyko programos poreikis.

Lietuvoje, kaip ir daugelyje pasaulio šalių, onkologinės ligos yra viena aktualiausių sveikatos problemų. Visuomenės sveikatos būklė tiesiogiai lemia gyvenimo kokybę, darbo išteklių apimtį ir jų produktyvumą, o vidutinio amžiaus žmonių sergamumas ir mirtingumas reiškia žmogiškojo kapitalo praradimą. Mirtingumas nuo piktybinių navikų sudaro 18,4 proc. visų mirties atvejų ir užima antrą vietą bendroje mirtingumo struktūroje. Didžiausias mirtingumo nuo onkologinių ligų procentas (22,9 proc.) yra 45–64 m. žmonių grupėje, tai yra, tarp darbingo amžiaus žmonių. Lietuvoje išlieka sergamumo piktybiniais navikais didėjimo tendencija. Sergamumas nuo 1990 m. padidėjo 78,7 proc., mirtingumas – 31,9 proc. Bendras sergamumo piktybiniais navikais rodiklis siekia 464,1/100 000 gyventojų. Vyrų dažniausiai serga priešinės liaukos, plaučių, skrandžio, gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, moterys - krūties, odos vėžiu bei onkogenekologinėmis ligomis. Standartiniai, senieji diagnostikos ir gydymo metodai jau yra pasiekę galimybių ribas. Šiuolaikinė onkologija remiasi molekulinės biologijos mokslo laimėjimais, kurie atveria naujas perspektyvas ankstyvoje vėžio diagnostikoje, naujų molekulinų prognostinių ir predikcinių veiksnių nustatyme ir įdiegime į klinikinę praktiką. Analizuojant prognostinius ir predikcinius veiksnius yra parenkamas onkologinių ligų gydymas, prognozuojamas jo efektas ir paciento gyvenimo trukmė. Į klinikinę praktiką įdiegiami molekulinės biologijos laimėjimai vystant "taikinių" terapijos koncepciją. Genetinių transformacijų mechanizmo išaiškinimas pagilina onkogenozės supratimą. Genų struktūriniai ar funkciniai pokyčiai gali būti vizualizuojami panaudojant molekulinę technologiją, nustatant navikinį procesą genetiniame lygmenyje dar ikisimptominiame etape bei įvertinant minimalią liktinę ligą klinikinės ligos remisijos metu bei prognozuojant tolimesnę jos eigą. Programa skiriama įvairių specialybių doktorantams, moksliniuose darbuose nagrinėjantiems navikų molekulinis aspektus.

2. Studijų dalyko programos tikslai: suteikti susistemintas bei galias žinias apie piktybinių navikų molekulinis mechanizmus, taikomus molekulinis tyrimo metodus, supažindinti su šiuolaikiniais citogenetiniais tyrimais, juos tinkamai interpretuoti, padėti įvertinti molekulinę

biologija pagrįstus prognostinius ir predikcinius veiksnius, jų įtaką 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 dažniausių piktybinių navikų genetinius ir epigenetinius veiksnius, jų prognostinę ir predikcinę reikšmę. Doktorantai supažindinami su naujaisiais navikų molekulinės diagnostikos metodais ir jų pritaikymo galimybėmis ankstyvoje diagnostikoje, ligos predikcijai bei farmakogenetikai, prognozės įvertinimui. Analizuojamas navikų prognostinių ir predikcinių veiksnių ryšys su gydymo parinkimu, supažindinama su molekulinės biologijos laimėjimais vėžio gydymo srityje. Seminarų metu aptariami iškilę klausimai bei diskutuojama einamąja tema, įgytos žinios pritaikomos praktikoje bei mokslinėje veikloje. Savarankiškas darbas skirtas praktiniams įgūdžiams įgyti, studijuoti rekomenuojamą literatūrą, pritaikyti įgytas žinias moksliniam darbui.

Studijų metodai:

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

TEORINĖ DALIS

Eil. Nr.	Paskaitos pavadinimas	Trukmė	Dėstytojas
1.	Genetiniai vėžio mechanizmai <i>Mutagenezės pagrindai. Vėžio supresorių inaktyvacijos ir protoonkogenų aktyvacijos mechanizmai. Genomo nestabilumas. Promocijos molekuliniai mechanizmai. Navikų heterogeniškumas.</i>	2 val.	Prof. dr. R. Ugenskienė
2.	Vėžio metastazavimo biologiniai mechanizmai <i>Intravazacijos molekuliniai aspektai. Diseminacija. Ekstravazacija. Diseminacija. Metastatinės nišos formavimasis. Paveldimas polinkis navikų metastazavimui. Nauji onkologinių ligų tyrimo ir gydymo būdai.</i>	2 val.	Prof. dr. R. Ugenskienė
3.	Paveldimi vėžio sindromai <i>Li-Fraumeni sindromas. I ir II tipo neurofibromatozė. Šeiminė adenomatozinė polipozė (Gardnerio sindromas). Pigmentinė kseroderma.</i>	2 val.	Prof. dr. R. Ugenskienė
4.	Molekuliniai genetiniai tyrimai onkologijoje (I dalis) <i>Genetinės medžiagos įvairovė. PGR, karštos pradžios PGR, touch-down PGR, lizdinė PGR, alelio specifinė PGR, metilnimui-</i>	2 val.	Prof. dr. R. Ugenskienė

	<i>specifinė PGR, dauginė ir haplotipui specifinė PGR. Nežinomų mutacijų nustatymas: SSCP, HT, DGGE, TGGE, HRM.</i>		
5.	Molekuliniai genetiniai tyrimai onkologijoje (II dalis). <i>Sanger sekoskaitos principai. NGS technologija ir jos privalumai. Tandemiškai pasikartojančių sekų analizė. RT-PGR, qPGR ir RNR sekoskaita. Pagrindiniai baltymų analizės metodai.</i>	2 val.	Prof. dr. R. Ugenskienė
6.	Vėžio etiopatogenezė <i>Vėžio imuninės priežiūros teorija. Naviko klonų teorija. Somatinių mutacijų palaipsniui kaupimosi modelis. Tumoro supresoriaus genai. Žmogaus genomo projekto reikšmė. Aplinkos, profesiniai, infekciniai, jatrogeniniai vėžį sukeliantys veiksniai.</i>	2 val.	Dr. J. Gudaitienė
7.	Naujos kartos sekoskaitos tyrimas diagnozuojant ir gydant plaučių vėžį <i>Naujos kartos sekoskaitos reikšmė plaučių vėžio diagnostikoje ir gydyme, jos predikcinė ir prognostinė vertė</i>	2 val.	Prof. dr. S. Miliauskas
8.	Plaučių vėžio imunoterapijos predikciniai ir prognostiniai veiksniai <i>Imuno kontrolės taškų (PD-1, PD-L1, TIGIT ir kitų), naviko mutacijų kiekio, mikrobiotos įvairovės ir imuninių ląstelių raiškos predikcinė ir prognostinė vertė</i>	2 val.	Prof. dr. M. Žemaitis
9.	Personalizuotas vėžio gydymas – viltys ir iššūkiai. <i>Nauja paradigma onkologijoje – taikinių terapija. Genai, signaliniai keliai. Cirkuliuojančios navikinės ląstelės, cirkuliuojanti DNR, navikų klonų heterogeniškumas, rezistentiškumo terapijai problema.</i>	2 val.	Prof. dr. E. Juozaitytė
10.	Piktybinės pleuros mezoteliomos predikciniai ir prognostiniai veiksniai <i>Piktybinės pleuros mezoteliomos kancerogenezė. Prognostiniai ir predikciniai veiksniai</i>	2 val.	Prof. dr. M. Žemaitis
11.	Plaučių vėžio taikinių terapijos predikciniai ir prognostiniai veiksniai <i>Genų EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK, RET, MET, HER2, KRAS ir kt. (mutacijų, translokacijų, amplifikacijų, raiškos pokyčių) predikcinė ir prognostinė vertė</i>	2 val.	Prof. dr. M. Žemaitis
12.	Seruminiai plaučių vėžio žymenys, jų vertė. Paraneoplastiniai plaučių vėžio sindromai.	2 val.	Prof. dr. K. Malakauskas

	Dažniausi naviko žymenys, jų nustatymo metodai. Seruminių naviko žymenų reikšmė nustatant paraneoplastinius plaučių vėžio sindromus. Seruminių naviko žymenų predikcinė ir prognostinė vertė		
13.	Gyvensenos ir mitybos įtaka onkologinių ligų atsiradimui. <i>Mitybos ypatumai, gyvensena, žalingi įpročiai, aplinkos poveikis vėžio atsiradimui ir išsivystymui. Neatsakyti klausimai, įrodymais pagrįsti duomenys.</i>	2 val.	Doc. dr. R. Jančiauskienė
14.	Suderinto chemospindulinio gydymo biologiniai pagrindai <i>Radioterapijos ir chemoterapijos kombinuoto poveikio mechanizmai, laiko faktoriaus reikšmė kombinuojant radioterapiją ir chemoterapiją, kombinuoto chemospindulinio gydymo klinikinis pritaikymas, jo įtaka sveikų audinių radiojautrumui, kombinuoto gydymo efektyvumo vertinimo problemos. Suderinto chemospindulinio gydymo pritaikymas gydant vėžį.</i>	2 val.	Prof. dr. A. Inčiūra
15.	Gimdos kaklelio vėžys: diagnostikos ir gydymo aktualijos. <i>Gimdos kaklelio kancerogenezė. Prognoziniai ir predikciniai veiksniai, diagnostikos ir gydymo naujovės.</i>	2 val.	Prof. dr. A. Inčiūra
16.	Krūties vėžio rizikos veiksniai ir BRCA mutacijų reikšmė <i>BRCA1 ir BRCA2 mutacijų išaiškinimo reikšmė krūties vėžio ankstyvos diagnostikos užtikrinimui. Sergančiųjų BRCA1 ir BRCA2 mutacijų prognostinė ir predikcinė vertė.</i>	2 val.	Dr. J. Gudaitienė
17.	Krūties vėžio prognoziniai ir predikciniai veiksniai. <i>Sisteminio gydymo parinkimo priklausomybė nuo molekulinų žymenų, jų prognostinė ir predikcinė vertė.</i>	2 val.	Prof. dr. Elona Juozaitytė
18.	Krūties vėžio metastazavimas į skeletą ir sąsajos su kaulų mineralų tankio pokyčiais <i>Kaulų mineralų tankio pokyčiai ir jų įtaka suformuojant palankią aplinką skeleto metastazių atsiradimui.</i>	2 val.	Prof. dr. Elona Juozaitytė
19.	Pagrindinių priešvėžinių vaistų veikimo mechanizmas, pašalinis poveikis, rezistentiškumo išsivystymo problema. <i>Navikų biologinių charakteristikų vaidmuo tinkamo sisteminio gydymo parinkimui. Hormonų receptorių, proliferacijos žymenų, tirozinkinazės receptorių, HER-2, EGFR,</i>	2 val.	Doc. dr. S. Liutkauskienė

	<i>IGF, apoptozę nulemiančių veiksnių p53, naviko angiogenezės prognostinė ir predikcinė vertė. Priešvėžinių vaistų veikimo mechanizmas, pašalinis poveikis, rezistentiškumo išsivystymo problema.</i>		
20.	Virškinamojo trakto navikų prognostiniai ir predikciniai veiksniai, biologinės terapijos Gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio, gastrointestinalinio stromos naviko prognozės ir predikciniai veiksniai (VEGF, EGFR, K-ras ir pan.). Biologinės terapijos monokloniniais antikūnais veiksmingumas.	2 val.	Doc. dr. R. Jančiauskienė
21.	Demografiniai, klinikiniai, laboratoriniai ir morfologiniai plaučių vėžio predikciniai ir prognostiniai veiksniai Demografinių rodiklių reikšmė sergamumui plaučių vėžiu. Laboratorinių, morfologinių ir klinikinių rodiklių reikšmė prognozuojant plaučių vėžio eigą, gydymo efektyvumą.	2 val.	Prof. dr. K. Malakauskas
22.	Plaučių vėžio aplinkos ir genetiniai rizikos veiksniai Aplinkos veiksnių įtaka plaučių vėžio atsiradimui. Genetinių veiksnių reikšmė plaučių onkogenezeje. Aplinkos ir genetinių veiksnių tarpusavio sąveika.	2 val.	Prof. dr. K. Malakauskas
23.	Neuroendokrininių navikų diagnostikos ir gydymo ypatumai Neuroendokrininių navikų heterogeniškumas, diagnostikos strategija ir kompleksiškas, gydymo parinkimas, prognozė.	2 val.	Doc. dr. Rasa Jančiauskienė
24.	Kvėpavimo sistemos navikų angiogenezė Angiogenezės mechanizmai. Plaučių vėžio jautrumas angiogenezę slopinantiems vaistams klinikinė svarba	2 val.	Prof. dr. S. Miliauskas
25.	Genetinių markerių vertė piktybinių kraujo susirgimų diagnostikai, klasifikacijai, gydymui ir prognozei Piktybinių kraujo ligų genetiniai markeriai, jų prognostinė vertė. Genetinių markerių svarba piktybinių kraujo ligų diagnostikai, klasifikacijai bei gydymui.	2 val.	Doc. dr. R. Gerbutavičius

TEORINĖ-PRAKTINĖ DALIS

Eil. Nr.	Seminaro temos pavadinimas	Trukmė	Dėstytojas
1.	Predikcinių ir prognostinių veiksnių samprata ir interpretacija	2 val.	Dr. N. Vagulienė
2.	Navikų slopinančių genų metilinimas	2 val.	Prof. dr. M. Žemaitis

3.	Plaučių navikų klinikinių ir morfologinių požymių prognostinė reikšmė	2 val.	Prof. dr. K. Malakauskas
4.	Savalaikės ląstelių žūties baltymo 1 (PD-L1) ir naviko mutacijų kiekio predikcinė ir prognostinė vertė gydant plaučių vėžį	2 val.	Prof. dr. M. Žemaitis
5.	Vėžio žymenų predikcinė vertė ir interpretacija	2 val.	Doc. dr. S. Liutkauskienė
6.	Biologinės navikų terapijos ir jų parinkimo priklausomybė nuo genetinių predikcinių veiksnių	2 val.	Doc. dr. R. Jančiauskienė
7.	Plaučių vėžio taikinių terapija EGFR ir ALK tirozino kinazių inhibitoriais	2 val.	Prof. dr. S. Miliauskas
8.	HER-2 prognostinė ir predikcinė vertė	2 val.	Prof. dr. E. Juozaitytė
9.	Epiderminio augimo faktoriaus receptoriaus (EGFR) predikcinė vertė ir anti –EGFR terapijos	2 val.	Doc. dr. R. Jančiauskienė
10.	Dauginių endokrininių navikų sindromo antrojo tipo ypatumai	2 val.	Prof. dr. E. Juozaitytė
11.	Ginekologinių navikų prognostiniai ir predikciniai veiksniai	2 val.	Prof. dr. A. Inčiūra
12.	Krūties vėžį predisponuojantys genetiniai pokyčiai	2 val.	Dr. J. Gudaitienė
13.	Predikcinių veiksnių analizės svarba onkologinių ligonių gydymo taktikos parinkimui. Klinikinės situacijos.	2 val.	Dr. J. Gudaitienė
14.	Angiogenezės inhibitorių vieta gydant gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžį	2 val.	Doc. dr. R. Jančiauskienė
15.	Rūkymo, steroidinių hormonų ir kitų veiksnių įtaka genetinių bei epigenetinių pažaidų atsiradimui, sergant kvėpavimo sistemos navikais.	2 val.	Prof. dr. K. Malakauskas
16.	Morfologinės medžiagos paėmimo galimybės ir reikalavimai molekuliniais genetiniams tyrimams sergant plaučių vėžiu	2 val.	Dr. N. Vagulienė
17.	Genetiniai vėžio predispozicijos sindromai (Neurofibromatozė, MEN sindromas, Retinoblastoma, Von Hippel-Lindau sindromas, Wilms'o navikas)	2 val.	Prof. dr. R. Ugenskienė
18.	Piktybinių kraujo susirgimų kloniškumo bei genetinių pokyčių nustatymo metodai, jų privalumai ir trūkumai.	2 val.	Doc. dr. R. Gerbutavičius
19.	Minimali liktinė liga, jos diagnostika, atsako į gydymą monitoravimo vertė.	2 val.	Doc. dr. R. Gerbutavičius
20.	Etiniai, teisiniai ir psichologiniai klausimai onkogenetikoje.	2 val.	Prof. dr. R. Ugenskienė

SAVARANKIŠKAS DARBAS

Savarankiškam darbui skirta 80 val. Jo metu doktorantai studijuoja literatūrą, įgyja praktinio darbo įgūdžius, sprendžia klinikines problemas, vizituoja pacientus, sergančius piktybiniais

susirgimais ar modeliuoja klinikinės situacijas, susipažįsta su klinicine diagnostika, genetikos ir imunologijos laboratorijos tyrimais, jų interpretacija, apsprendžia gydymo galimybes. Susipažįsta su pagrindinėmis chromosomų paruošimo ir ištyrimo laboratorinėmis procedūromis. Doktorantai pritaiko įgytas žinias savarankiškam moksliniam darbui, paruošia straipsnį studijų dalyko tema.

4. Dėstytojai – numatomų dėstytojų sąrašas:

4.1. Dalyko programoje dėstysiantys profesoriai:

- E. Juozaitytė
- A. Inčiūra
- K. Malakauskas
- S. Miliauskas
- M. Žemaitis
- R. Ugenskienė

4.2. Dalyko programoje dėstysiantys docentai:

- R. Jančiauskienė
- S. Liutkauskienė
- R. Gerbutavičius

4.3. Kiti dalyko programos dėstytojai:

- J. Gudaitienė, lektorė
- N. Vagulienė, dr. lektorė

5. Metodinis dalyko programos aprūpinimas

Rekomenduojama literatūra

Eil. Nr.	Leidinio pavadinimas	Leidinio autorius	Leidimo metai ir leidykla
1	Abeloff's Clinical Oncology, Sixth Edition	Niederhuber, John E., MD	Copyright © 2020 by Elsevier, Inc. https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20150054004
2	Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th edition Part 4 Oncology and Hematology	J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo	https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2129#191736547
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	Genetics for Oncologists	F. Lalloo; E. Hatchwell.	2002, Remedica

7	Molecular Diagnostics: A Training and Study Guide	G. Tsongalis, W.B. Coleman.	2002, AACCC Press
8.	Genetika	V. Rančelis	2000, Lietuvos Mokslų akademijos leidykla
9	Outcome Prediction in Cancer	Azzam F.G. Taktak Anthony C. Fisher	Pub date: Nov 28, 2006 Elsevier
10	The principles of clinical cytogenetics	Steven L. Gersen and Martha B. Keagle	Totowa (N.J): Humana press, 2001
11	Human cytogenetics: malignancy and acquired abnormalities: a practical approach	D.E. Rooney	Oxford new York: Oxford university press, 2001
12	The Hematology journal: Educational book of annual meeting of EHA	European Hematology association	Kasmetiniai leidiniai
13	Journal Clinical Oncology Educational book of annual meeting of ASCO	ASCO	Kasmetiniai leidiniai
14	Genetics in Oncology Practice: Cancer Risk Assessment	A. Strauss Tranin	Oncology Nursing Society, 2002
15	Hematology: Basic Principles and Practice, Seventh Edition	Hoffman, Ronald, MD	https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20130233559 Copyright © 2018 by Elsevier

6. Įvertinimas

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

Baigiamojo egzamino dalis susideda iš 3 teorinių klausimų raštu ir praktinės dalies arba laboratorinio tyrimo interpretavimo.