

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ
«МОСКОВСКИЙ МНОГОПРОФИЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«КОММУНАРКА»
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»**

УТВЕРЖДЕНО
Приказом Директора
ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»
от «06» декабря 2023 г. № 571/к-23п

_____/Д.Н.Проценко/

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ (МОДУЛЯ)

«ОНКОГЕНЕТИКА (КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА)»

**основной профессиональной образовательной программы высшего
образования – программы подготовки кадров высшей квалификации
в ординатуре по специальности
31.08.57 Онкология**

Уровень образовательной программы: высшее образование.
Подготовка кадров высшей квалификации

Форма обучения
очная

Москва, 2023

Рабочая программа дисциплины (модуля) «Онкогенетика (клиническая генетика)» разработана в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования по специальности 31.08.57 Онкология (уровень подготовки кадров высшей квалификации), утверждённого Приказом Минобрнауки России от 25 августа 2014 г. № 1100.

Авторы рабочей программы:

№ пп.	Фамилия, имя, отчество	Ученая степень, звание	Занимаемая должность	Место работы
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
По методическим вопросам				
1.				
2.				

I. Цель и задачи освоения дисциплины (модуля)

«Онкогенетика (клиническая генетика)»

Цель дисциплины: приобретение дополнительных знаний об этиологии и механизмах развития онкологических заболеваний, методах их диагностики, профилактики и возможных перспективах развития терапии, основанной на этиопатогенетических механизмах.

Задачи дисциплины:

1. приобретение дополнительных знаний о молекулярно-генетических механизмах онкогенеза;
2. совершенствование знаний и практических навыков в методологических основах постановки диагноза и выработки тактики лечения и предупреждения онкологических заболеваний;
3. совершенствование знания по методам диагностики онкологических заболеваний.

1.1 Требования к результатам освоения дисциплины (модуля)

В рамках освоения дисциплины «Онкогенетика (клиническая генетика)» предполагается овладение системой следующих теоретических знаний и формирование соответствующих умений и навыков:

Врач-ординатор-онколог должен знать:

- особенности организации и механизмы экспрессии генов, ответственных за клеточное деление (протоонкогенов, генов-супрессоров опухолевого роста), за состояние системы репарации ДНК в норме; систему обозначений этих генов и их продуктов;
- основные типы мутаций в генах, ответственных за развитие опухолей, роль этих повреждений на различных стадиях онкологического процесса;
- молекулярно-генетические механизмы онкогенеза;
- основные биохимические маркёры опухолевого роста;
- основы таргетной, генной и клеточной терапии опухолей

Врач-ординатор-онколог должен уметь:

- собрать полный анамнез пациента, составить родословную;
- анализировать причины развития опухолевого процесса: молекулярно-генетические механизмы канцерогенеза, индуцированного химическими канцерогенами, физическими факторами, биологическими агентами (вирусами);
- предположить наследственную природу опухолевого процесса,
- определить необходимость и объём молекулярно-генетического исследования, направления на медико-генетическую консультацию;
- оценить результаты биохимических и молекулярно-генетических исследований, направленных на выявление маркёров развития опухолевого процесса;
- предлагать меры профилактики и тактику лечения онкологических больных на основе знаний молекулярно-генетических механизмов развития опухолей.

Врач-ординатор-онколог должен владеть:

- информацией о молекулярно-генетических маркерах риска и методах выявления ранних стадий канцерогенеза;
- методами профилактики развития онкозаболеваний;
- объективными методами обследования больного;
- интерпретацией результатов иммунологической, биохимической и молекулярно-генетической диагностики;
- алгоритмом постановки диагноза форм наследственного рака;
- ведением медицинской документации.

II. Содержание дисциплины (модуля) «Онкогенетика (клиническая генетика)»

Индекс	Наименование дисциплины, разделов
ФТД	Факультативы
ФТД.2.1	Онкогенетика (клиническая генетика)
Раздел 1.	Современные представления о механизмах канцерогенеза.
Раздел 2.	Наследственные и мультифакториальные формы злокачественных новообразований.
Раздел 3.	Современные методы и направления диагностики, профилактики и терапии онкологической патологии.

Раздел 1. Современные представления о механизмах канцерогенеза.

1.1. Генетический контроль развития и дифференцировки клеток. Понятие об онкогенах и о генах-супрессорах опухолевого роста.

Механизмы активации онкогенов при наследственных и спорадических формах рака (гены: *RAS*, *MYC*, химерный ген *BCR-ABL*).

Двухударная модель Кнадсена. Гены-супрессоры опухолевого роста: *RB1*, *TP53*, *VHL*, *BRCA1* и *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*.

Геномный импринтинг и канцерогенез. Нарушения репарации и канцерогенез. Хромосомная нестабильность и канцерогенез.

1.2. Канцерогены: их источники, классификация, механизмы действия.

1.3. Биохимический и межклеточный дисбаланс как фактор опухолеобразования.

1.4. Место и роль иммунной системы в канцерогенезе. Защитная и проканцерогенная функция антител. Изотипические особенности антител к канцерогенам у больных раком различной локализации. Концепция иммунохимического дисбаланса при канцерогенезе. Теоретические основы химиопрофилактики рака. Модификаторы канцерогенеза.

Раздел 2. Наследственные и мультифакториальные формы злокачественных новообразований.

2.1. Наследственные формы рака: распространённость, общие характеристики, клинические и молекулярно-генетические характеристики, основы медико-генетического консультирования.

Ретинобластома. Рак молочной железы и рак яичников.

Семейный медуллярный рак щитовидной железы. Синдром множественных эндокринной неоплазии второго типа (МЭН 2А и МЭН 2В).

Синдром Ли Фраумени.

Нейрофиброматоз. Синдром Гиппеля-Линдау.

Наследственный колоректальный рак (синдром Линча). Аденоматозный (семейный) полипоз толстой кишки.

2.2. Мультифакториальные формы злокачественных новообразований: распространённость, общие характеристики, клинические и молекулярно-генетические характеристики, основы медико-генетического консультирования.

Предрасположенность к онкологическим заболеваниям связанная с курением.

Раздел 3. Современные методы и направления диагностики, профилактики и терапии онкологической патологии.

3.1. Молекулярно-генетические методы диагностики и биохимические маркёры злокачественных новообразований.

3.2. Современные направления разработки терапии опухолей: клеточные и генотерапевтические технологии в лечении онкологических заболеваний человека. Технологии создания противоопухолевых вакцин: Т-клеточные противоопухолевые вакцины с химерными антигенными рецепторами, дендритноклеточные вакцины, аутологичные вакцины, - перспективы их использования. Молекулярно-генетические основы таргетной терапии опухолей.

3.3. Этические и деонтологические вопросы диагностики, профилактики и терапии наследственных форм рака.

III. Учебно-тематический план дисциплины (модуля) «Онкогенетика (клиническая генетика)»

Индекс	Наименование дисциплин (модулей), тем, элементов и т.д.	ЗЕТ	Количество часов					Форма контроля
			Всего	Ауд.	Лекции	Пр и Сем.	СР	
ФТД.2.1	Онкогенетика (клиническая генетика)	3	108	54	18	36	54	Зачет
Раздел 1.	Современные представления о механизмах канцерогенеза.		27	13	4	9	14	
Раздел 2.	Наследственные и мультифакториальные формы злокачественных новообразований.		54	27	9	18	27	
Раздел 3.	Современные методы и направления диагностики, профилактики и терапии онкологической патологии.		27	14	5	9	13	

IV. Оценочные средства для контроля качества подготовки по дисциплине (модулю)

4.1 Формы контроля и критерии оценивания

- **текущий контроль** проводится по итогам освоения каждой темы раздела учебно-тематического плана в виде защиты реферата, или устного собеседования, или решения задачи.

- **промежуточный контроль** знаний и умений ординаторов проводится в форме зачёта после освоения дисциплины.

Шкала оценивания

Оценка результатов освоения обучающимся программы дисциплины в течение полугодия осуществляется преподавателем кафедры на занятиях по традиционной шкале оценками «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно».

Критерии оценки результатов контроля

«отлично» – выставляется ординатору, если он глубоко и прочно усвоил программный материал, исчерпывающе, последовательно, четко и логически стройно его излагает, умеет связывать теорию с практикой, свободно справляется с задачами и вопросами, не затрудняется с ответами при видоизменении заданий, правильно обосновывает принятые решения, владеет разносторонними навыками и приемами выполнения практических задач; комплексной оценкой предложенной ситуации, правильно выбирает тактику действий.

«хорошо» - выставляется ординатору, если он твердо знает программный материал, грамотно и по существу излагает его, не допуская существенных неточностей в ответе на вопрос, но недостаточно полно раскрывает междисциплинарные связи, правильно применяет теоретические положения при решении практических вопросов и задач, владеет необходимыми навыками и приемами их выполнения, комплексной оценкой предложенной ситуации, правильно выбирает тактику действий.

«удовлетворительно» - выставляется ординатору, если он имеет знания только основного материала, но не усвоил его деталей, допускает неточности, недостаточно правильные формулировки, нарушения логической последовательности в изложении программного материала, испытывает затруднения при выполнении практических задач, испытывает затруднения с комплексной оценкой предложенной ситуации, не полностью отвечает на вопросы, при помощи наводящих вопросов преподавателя, выбор тактики действий возможен в соответствии с ситуацией при помощи наводящих вопросов.

«неудовлетворительно» - выставляется ординатору, который не знает значительной части программного материала, допускает грубые ошибки, неуверенно, с большими затруднениями решает практические задачи или не справляется с ними самостоятельно, не владеет комплексной оценкой ситуации, неверно выбирает тактику действий, приводящую к ухудшению ситуации, нарушению безопасности пациента.

Результаты тестирования оцениваются по системе:

«Отлично» - 90-100% правильных ответов;

«Хорошо» - 80-89% правильных ответов;

«Удовлетворительно» - 71-79% правильных ответов;

«Неудовлетворительно» - 70% и менее правильных ответов.

Результаты собеседования оцениваются:

• **«Зачтено»** – клинический ординатор подробно отвечает на теоретические вопросы, решает предложенную ситуационную задачу.

• **«Не зачтено»** – не владеет теоретическим материалом и допускает грубые ошибки, не решает предложенную ситуационную задачу.

Ординатор считается аттестованным (оценка - «зачтено») при наличии положительной оценки на вариант тестового задания и (или) оценки «зачтено» за собеседование.

4.2 Примерные задания

4.2.1. Примерные задания для текущего контроля

Примерные темы рефератов

1. Ретинобластома.
2. Синдром Ли-Фраумени
3. Нейрофиброматоз.
4. Семейный рак молочной железы.
5. Семейный рак кишечника.
6. Синдромы хромосомной нестабильности.
7. Молекулярно-цитогенетические и цитогенетические нарушения в клетках опухолей.

Примеры вопросов для собеседования

1. Природные и антропогенные источники канцерогенов
2. Классификация канцерогенов. Краткая характеристика безусловных канцерогенов для человека.
3. Гены-супрессоры и их роль в канцерогенезе.
4. Онкогены: механизмы активации онкогенов при наследственных и спорадических формах рака.

4.2.2. Примерные задания для промежуточного контроля

Примерные вопросы тестового контроля

1. К основным признакам, определяющим злокачественный рост клетки относят:

1. изменение сигнальной системы клетки для обеспечения постоянной пролиферации;
2. изменение энергетического метаболизма для удовлетворения потребности в росте и делении;
3. отсутствие иммунного контроля.

2. Дополнительные признаки, характерные для опухолевого роста:

1. инактивация в клетке апоптоза;
2. стимулирование неоангиогенеза;
3. активация инвазивных свойств и метастазирование;
4. генетическая нестабильность.

3. Гены - супрессоры опухолевого роста кодируют:

1. RB1 и TP53-белки;
2. рецептор эпидермального фактора роста;
3. ферменты репарации ДНК;
4. фактор некроза опухоли.

4. Опухолевые антигены это:

1. белки, экспрессируемые Т-лимфоцитами;
2. белки, экспрессируемые В-лимфоцитами;
3. белки, экспрессируемые опухолевыми клетками;
4. белки, экспрессируемые В-лимфоцитами и опухолевыми клетками.

5. Количество опухолевых антигенов повышается в сыворотки крови при:

1. увеличении массы опухоли;
2. метастазировании опухоли;
3. увеличении массы опухоли, метастазировании, рецидиве опухоли.

6. К наследственно детерминированным могут быть отнесены опухоли:

- А. рабдомиосаркома;
- Б. ретинобластома;
- В. острый лимфобластный лейкоз;
- Г. не-ходжкинская лимфома;
- Д. все ответы правильны.

7. Выраженную связь с наследственным характером опухоли в структуре злокачественных новообразований детского возраста имеют:

- А. ретинобластома;
- Б. пигментная ксеродерма;
- В. лимфогранулематоз;
- Г. билатеральная нефробластома;
- Д. тератобластома.

8. Ионизирующие излучения обладают канцерогенным действием:

- А. в малых дозах;
- Б. в больших дозах;
- В. не обладают канцерогенным действием;
- Г. не доказано.

9. Основная сущность канцерогенеза злокачественных опухолей заключается:

- А. в нарушении биохимических процессов в цитоплазме;
- Б. в нарушении взаимодействия структур ядра и цитоплазмы;
- В. в повреждении генетического аппарата клетки;
- Г. правильно А и Б.

10. Наиболее распространенным канцерогеном в природе является:

- А. 2-нафталин;
- Б. тяжелые металлы, металлоиды;
- В. радионуклиды;
- Г. бензопирен.

Примеры ситуационных задач

Задача №1

У пациента с колоректальным раком, какие методы молекулярной диагностики могут быть использованы?

Эталон ответа:

Одним из хорошо изученных сигнальных путей рецептора EGFR является многокомпонентный участок RAS/MAPK (Ras-Raf-MAP киназный путь), который тесно связан с ростом опухолевых клеток. Сигналы, передаваемые при активации рецептора EGFR по сигнальному пути RAS/MAPK, определяют активность опухолевой клетки, способность к росту, метастазированию, а также определяют сроки жизни раковых клеток. Белки RAS являются первыми участками цепочки, которая приводит к активации сигнальных путей тирозинкиназы и далее – к мутации генов.

Задача №2

Для чего пациентам с колоректальным раком, назначается анализ RAS?

Эталон ответа:

Тестирование RAS (KRAS и NRAS) позволяет отобрать пациентов с "диким" типом (без мутации) гена RAS, у которых можно достигнуть ответа при лечении препаратами - моноклональными антителами, блокирующими EGFR. Несмотря на то, что индивидуализация терапии по статусу всех подтипов RAS предусматривает значительные по объему генетические тесты, конечный результат – а именно, персонализированная терапия, дает хороший эффект с минимальными побочными эффектами.

4.2.3. Виды и задания по самостоятельной работе ординатора (примеры)

1. Решение ситуационных задач
2. Подготовка рефератов, докладов, обзоров.
3. Подготовка рефератов научных статей, как на русском, так и английском языках
4. Освоение методов ИФА, ПЦР, секвенирование.
5. Изучение клинических историй болезни пациентов

IV. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины (модуля) «Онкогенетика (клиническая генетика)»

Основная литература:

1. Мутовин, Г. Р. Клиническая генетика : геномика и протеомика наследственной патологии : [учеб. пособие для вузов] / Г. Р. Мутовин. - 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010.

2. Мутовин, Г. Р. Клиническая генетика: геномика и протеомика наследств. патологии : учеб. пособие / Г. Р. Мутовин. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 832 с. : ил.
3. Бочков, Н. П. Клиническая генетика: [учеб. для высш. проф. образования] / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; под ред. Н. П. Бочкова. – 4-е изд., доп. и перераб. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 582 с. : ил.
4. Наследственные болезни: нац. рук. / [Алексеев Л. П. и др.]; гл. ред. Н. П. Бочков [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 964 с. : ил.
5. Льюин, Б. Гены: пер. : И. А. Кофиади и др. / под ред. Д. В. Ребрикова. - Москва : БИНОМ. Лаб. знаний, 2012. - 896 с. : ил. - (Лучший зарубежный учебник). - Пер. 9-го англ. изд. - Пер. изд.: Genes IX / W. Lewin. Boston etc. : Jones and Bartlett publ.
6. Молекулярная биология клетки: с задачами Д. Уилсона и Т. Ханта : [в 3т.] : пер с англ. - Москва ; Ижевск : Ин-т компьютер. исслед. : Регуляр. и хаот. динамика, 2013. - Пер. изд.: Molecular biology of the cell : ref. ed. / W. Alberts et al. - 5th ed. - (Garland Science : Taylor & Francis Group). - Сплош. паг. Т. 1 / под ред. А. А. Миронова, Л. В. Мочаловой / пер. с англ. А. А. Светлова, О. В. Карловой. - 2013.
7. Молекулярная биология клетки: с задачами Д. Уилсона и Т. Ханта : [в 3 т.] : пер с англ. - Москва ; Ижевск : Ин-т компьютер. исслед. : Регуляр. и хаот. динамика, 2013. - Пер. изд.: Molecular biology of the cell : ref. ed. / W. Alberts et al. - 5th ed. - (Garland Science : Taylor & Francis Group). - Сплош. паг. Т. 2 / под ред. Е. Н. Богачевой, И. Н. Шатского / пер. с англ. А. А. Дьяконовой, А. В. Дюбы. - 2013.
8. Молекулярная биология клетки: с задачами Д. Уилсона и Т. Ханта : [в 3т.] : пер с англ. - Москва ; Ижевск : Ин-т компьютер. исслед. : Регуляр. и хаот. динамика, 2013. - Пер. изд.: Molecular biology of the cell : ref. ed. / W. Alberts et al. - 5th ed. - (Garland Science : Taylor & Francis Group). - Сплош. паг. Т. 3 / под ред. Е. С. Шилова и др. / пер. с англ. А. Н. Дьяконова и др. - 2013.

Дополнительная литература:

1. Генетика : учебник / В. И. Иванов, Н. В. Барышникова, Дж. С. Билева и др.; под ред. В. И. Иванова. - Москва: Академкнига, 2007.
2. Медицинская и клиническая генетика для стоматологов : учебное пособие для медицинских вузов / Л. В. Акуленко и др. ; под ред. О. О. Янушевича. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 398 с.
3. Медицинская и клиническая генетика для стоматологов: [учеб. для мед. вузов] / [Л. В. Акуленко и др.] ; под ред. О. О. Янушевича. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 398 с.
4. Избранные лекции по клинической генетике отдельных неврологических заболеваний / [А. Н. Бойко, А. А. Кабанов, А. Н. Боголепова и др.] ; под ред. Е. И. Гусева и др. - Москва : [б. и.], 2010.
5. Курчанов, Н. А. Антропология и концепции биологии : учеб. пособие / Н. А. Курчанов. - СПб. : СпецЛит, 2007.
6. Чарльз Дарвин и современная биология = Charles Darwin and modern biology : труды Международной научной конференции 21-23 сент. 2009 г., Санкт-

Петербург / Рос. АН и др. ; отв. ред.-сост. Э. И. Кончинский, ред.-сост. А. А. Федотова. - Санкт-Петербург : Нестор-История, 2010. - 819 с.

7. Лима-де-Фариа, А. Похвала "глупости" хромосомы: исповедь непокорной молекулы : пер. с англ. А. А. Быстрицкого / под ред. С. В. Разина. - Москва : БИНОМ. Лаб. знаний, 2011. - 312 с. : ил. - Пер. изд.: Praise of Chromosome "Folly" : Confessions of an Untamed Molecular Structure / A. Lima-de-Faria. New Jersey etc., World Scientific.

8. Фролов, И. Т. Философия и история генетики : поиски и дискуссии / И. Т. Фролов. - 2-е изд., стер. - М. : КомКнига, 2007.

9. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии [Текст] : пер. с англ. / ред. : К. Уилсон, Дж. Уолкер ; пер. с англ. Т. П. Мосоловой, Е. Ю. Бозелек-Решетняк ; под ред. А. В. Левашова, В. И. Тишкова. - Москва : БИНОМ. Лаб. знаний, 2012. - Пер. изд. : Principles and Technigues of Biochemistry and Molecular Biology / ed. by K. Wilson and J. Walker. - 6th ed. (Cambridge Univ. Press).

10. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии : пер. с англ. / под ред. К. Уилсон, Дж. Уолкер. – 2-е изд. (эл.). – Москва: БИНОМ. Лаб. знаний, 2015. – 855 с. – (Методы в биологии).

11. Нуклеиновые кислоты от А до Я / под ред. С. Мюллер ; пер. с англ. А. А. Синюшина, Ю. В. Киселевой ; [Б. Аппель, Б. И. Бенекке, Я. Бененсон и др.]. - Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2012.

Информационное обеспечение:

1. ЭБС «Консультант студента»
2. ЭБС «Издательство Лань»
3. ЭБС «Юрайт»
4. ЭБС «Айбукс»
5. ЭБС «Букап»
6. Журналы издательства Taylor & Francis
7. База данных отечественных и зарубежных публикаций Polpred.com Обзор СМИ
8. Аналитическая и реферативная зарубежная база данных Scopus
9. Аналитическая и цитатная зарубежная база данных журнальных статей Web of Science Core
10. Справочная Правовая Система КонсультантПлюс

V. Материально-техническое обеспечение дисциплины (модуля) «Онкогенетика (клиническая генетика)»

Мультимедийные средства обучения: ПК + мультимедиа, ноутбуки, доступ к интернету. Компьютеры с доступом в интернет, в электронную информационно-образовательную среду, к современным профессиональным базам данных, столы, стулья, экран; наглядные пособия, мультимедийные презентации, тестовый контроль, задачи.

Перечень программного обеспечения:

- Office Standard/ Professional Plus 2010 with SP1;
- Kaspersky Endpoint Security 10;
- Справочно-правовая система «Консультант плюс» сетевая версия»;
- Adobe Reader;
- Adobe Flash Player;
- Google Chrom;
- Mozilla Firefox, Mozilla Public License;

- 7-Zip, GNU Lesser General Public License;
- FastStone Image Viewer, GNU Lesser General Public License;
- Windows 8.1 Enterprise Windows 8.1 Professional.