

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
ДУ «Інститут фармакології та токсикології
НАМН України» доктор біол. наук


Олег ЯДЛОВСЬКИЙ
«  » 2023р

РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

«Фармакологія онкогенезу»

Освітньо-наукова програма вищої освіти підготовки фахівців «Фармакологія»

Третій (освітньо - науковий) рівень вищої освіти

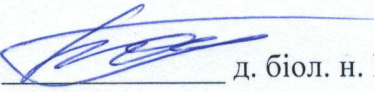
Доктор філософії

091 «Біологія»

Київ, 2023

РОЗРОБНИК ТА УКЛАДАЧ:

Павлов Сергій Васильович, доктор біологічних наук, професор
svpavlov1980@gmail.com

Гарант освітньо-наукової програми  д. біол. н. Бондаренко Л. Б.

Завідувачка відділу науково-методичної,
інформаційної та патентно-ліцензійної роботи  к. мед. н. Таніна С. С.

Обговорено та затверджено на засіданні
Центральної методичної ради
ДУ «Інститут фармакології та токсикології
НАМН України»
«07» вересня 2023, протокол № 3

Метою вивчення навчальної дисципліни «Фармакологія онкогенезу» є здобуття аспірантами знань про основні принципи структурно-функціональних змін тканин і клітин в процесі онкогенезу, основні причини малігнізації клітин, особливості структурно-функціональних змін клітин при онкотрансформації в системі міжклітинної трансдукції й у системі кооперативної взаємодії субклітинних підсистем, а також сучасних шляхів таргетної фармакологічної корекції канцерогенезу.

Інтегральна: здатність вирішувати типові і складні спеціалізовані завдання та практичні проблеми у професійній діяльності у галузі медико-біологічних наук, або у процесі навчання, що передбачає проведення досліджень та/або здійснення інновацій і характеризується комплексністю та невизначеністю умов і вимог.

загальні: вміння працювати автономно, з дотриманням дослідницької етики, академічної доброчесності та авторського права; здатність до пошуку, оброблення та аналізу інформації з різних джерел, до підвищення професійної кваліфікації; здатність виявляти, ставити та вирішувати проблеми, генерувати ідеї; здатність до спілкування у професійному середовищі та з представниками інших професій у національному та міжнародному контексті.

спеціальні (фахові, предметні): оволодіти основними уявленнями щодо клітинно-молекулярних механізмів канцерогенезу та основних шляхів таргетної фармакотерапії.

Результати вивчення дисципліни:

Вміти

- Демонструвати безперервний розвиток власного інтелектуального та загальнокультурного рівню, самореалізації;
- інтерпретувати та аналізувати інформацію з використанням новітніх інформаційних технологій;
- виявляти невирішені проблеми у предметній області, формулювати питання та визначати шляхи їх рішення;

- формувати наукові гіпотези, мету і завдання наукового дослідження;
- розробляти дизайн та план наукового дослідження;
- виконувати оригінальне наукове дослідження;
- пояснювати принципи, специфічність та чутливість методів дослідження, інформативність обраних показників;
- впроваджувати результати наукових досліджень у освітній процес, медичну практику та суспільство;
- дотримуватися академічної доброчесності, нести відповідальність за достовірність отриманих наукових результатів;
- використовувати методичні основи та критерії вибору основних адекватних методів аналізу для перевірки статистичних гіпотез.

Необхідні навчальні компоненти (пререквізити, кореквізити і постреквізити): в межах третього (освітньо-наукового) рівня.

Обсяг: загальний обсяг – 90; лекцій – 10; семінарські заняття – 24; самостійна робота – 56.

1. Структура навчальної дисципліни. Тематичний план занять (лекції)

Тема 1. Сучасні шляхи створення препаратів проти раку. Алкілюючи агенти. Антиметаболіти: Hydroxyurea, Pyrimidine and Purine Analogs, and L-Asparaginase

Тема 2. Антиметаболіти: Antifolates. Antimitotics.

Тема 3. DNA Repair, Apoptotic Pathways, CDK Inhibitors, Epigenetic Modulators.

Тема 4. Диференціюючі агенти та мікросередовище.

Тема 5. Гормональна терапія в монотерапії та комбінаціях для лікування раку молочної залози. Гормональна терапія у чоловіків.

Тема 6. Таргетна терапія (Small Molecules)

Тема 7. Моноклональні антитіла, у тому числі Immunoconjugates and Cytokine-Directed Agents. Імунотерапія, у тому числі Vaccines, Bispecifics, CAR-T, Checkpoint Inhibitors.

Тема 8. Множинна мієлома як парадигма для багатоцільового втручання.

Тема 9. Transplant-Related Agents

Тема 10. Основні напрямки щодо розробки лікарських засобів з урахуванням структурних аспектів. Етапи доклінічних та клінічних випробувань.

Тематичний план занять (семінари)

Тема 1. Сучасні шляхи створення препаратів проти раку. Алкілюючи агенти. Антиметаболіти: Hydroxyurea, Pyrimidine and Purine Analogs, and L-Asparaginase

Тема 2. Генетичні особливості пухлинних клітин.

Тема 3. Антиметаболіти: Antifolates. Antimitotics.

Тема 4. DNA Repair, Apoptotic Pathways, CDK Inhibitors, Epigenetic Modulators.

Тема 5. Диференціюючі агенти та мікросередовище.

Тема 6. Гормональна терапія в монотерапії та комбінаціях для лікування раку молочної залози. Гормональна терапія у чоловіків.

Тема 7. Таргетна терапія (Small Molecules)

Тема 8. Моноклональні антитіла, у тому числі Immunoconjugates and Cytokine-Directed Agents. Імунотерапія, у тому числі Vaccines, Bispecifics, CAR-T, Checkpoint Inhibitors.

Тема 9. Множинна мієлома як парадигма для багатоцільового втручання.

Тема 10. Роль пухлинного мікрооточення в підтриманні життєздатності пухлини

Тема 11. Transplant-Related Agents

Тема 12. Основні напрямки щодо розробки лікарських засобів з урахуванням структурних аспектів. Етапи доклінічних та клінічних випробувань.

Теми для самостійної роботи:

Тема 1. Цикліни та циклінзалежні кінази. Дія комплексів G1-періоду. Дія комплексів S- та G2- періодів. Дія мітогенів. Дія антимітогенів. Контроль клітин за проходженням клітинного циклу. Біологічне значення апоптозу. Білок p53 як диспетчер апоптозу, фактори, що впливають на його активність.

Тема 2. Порівняльна морфологія апоптозу та некрозу. Регульований некроз. Некроптоз. Ентоз. Партанатоз

Тема 3. Модифікація ДНК як регулятор активності генів.

Тема 4. Зміни в метаболізмі клітин при онкотрансформації. Ефект Варбурга.

Тема 5. Зміни в проміжному обміні. Порушення в роботі сигнальних каскадів, асоційовані з онкотрансформаціями. Зміни в спектрі антигенів, ферментів, гормонів.

Тема 6. Онкофетальні антигени. Імунологія пухлин.

Тема 7. Селективні маркери пухлинних клітин.

Тема 8. Використання біохімічних профілів трансформованих клітин для ранньої діагностики онкологічних захворювань.

Тема 9. Групи канцерогенних вірусів. Класифікація, будова. Ретровірусні вектори.

Форма навчання: денна, вечірня, заочна.

Форми підсумкового контролю: залік (4 семестр).

Засоби контролю успішності навчання: написання тестових, ситуаційних, творчих завдань; реферативні доповіді, участь у дискусії, питання для підсумкового контролю.

Мова навчання: українська.

3. Оцінювання:

Оцінка за модуль визначається як сума оцінок поточної навчальної діяльності (у балах) та оцінки підсумкового модульного контролю (ПМК)

(у балах), яка виставляється при оцінюванні теоретичних знань та практичних навичок відповідно до переліків, визначених програмою навчальної дисципліни.

Максимальна кількість балів, яку аспірант може набрати при вивченні кожного модуля, становить 200, в тому числі за поточну навчальну діяльність – 120 балів. ПМК здійснюється по завершенню вивчення всіх тем модуля на останньому контрольному занятті з модуля. Форми проведення ПМК мають бути стандартизованими і включати контроль теоретичної та практичної підготовки. Максимальна кількість балів, яку може набрати аспірант при складанні ПМК, становить 80. ПМК вважається зарахованим, якщо аспірант набрав не менше 50 балів. Для оцінювання поточної навчальної діяльності встановлюється єдина шкала, яка визначає фіксовані значення для максимально можливої та мінімально необхідної кількості балів (110 балів, якщо поточні оцінки – «відмінно» та 60 балів, якщо поточні – «задовільно». До 110 максимальних балів можуть додаватись бали за індивідуальну роботу – не більше 10). Бали за поточну успішність прив'язуються до середньої арифметичної оцінки за традиційною чотирибальною системою незалежно від кількості занять в модулі. При цьому враховуються усі види робіт, передбачені методичною розробкою для запланованої теми.

Залік здійснюється після завершення вивчення всіх тем на останньому занятті. До ПМК допускаються аспіранти, які відвідали усі передбачені навчальною програмою з дисципліни аудиторні заняття, та при вивченні модуля набрали кількість балів, не меншу за мінімальну.

Програма заліку включає обов'язкову і варіативну частини.

Обов'язкова частина охоплює:

- теоретичне завдання, яке передбачає письмову відповідь на питання, що дає можливість оцінити теоретичний рівень підготовки;
- аналітичне завдання, яке передбачає реалізацію набутих навичок роботи з науковим текстом і розв'язання ситуаційних задач.

Варіативна частина передбачає розробку заходів із моделювання

власної наукової діяльності у відповідності до біоетичних аспектів діяльності науковця.

4. Політика курсу: обов'язкове дотримання аспірантами академічної доброчесності, а саме:

- самостійне виконання всіх видів робіт, завдань, форм контролю, передбачених робочою програмою навчальної дисципліни;
- посилення на джерела інформації у разі використання ідей, розробок, тверджень, відомостей;
- дотримання норм законодавства про авторське право і суміжні права;
- надання достовірної інформації про результати власної навчальної (наукової, творчої) діяльності, використані методики досліджень і джерела інформації.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНИХ ДЖЕРЕЛ ТА РЕСУРСНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

I. ОСНОВНІ ДЖЕРЕЛА

1. Ashkan Emadi, MD, PhD, Judith E. Karp, MD. Cancer Pharmacology, Demos Medical Publishing, 2019.
2. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
3. Budman DR, Calvert AH, Rowinsky EK. Handbook of Anti Cancer Drug Development. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144:646–674.vdoi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
5. Kaelin WG Jr. Synthetic lethality: a framework for the development of wiser cancer therapeutics. Genome Med. 2009;1:99. doi:10.1186/gm99
6. Baserga R, Wiebel F. The cell cycle of mammalian cells. Int Rev Exp Pathol. 1969;7:1–30. PubMed PMID: 4885801.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144:646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
8. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. Nature. 2012;481:287–294.vdoi:10.1038/nature10760.
9. O'Connor MJ. Targeting the DNA damage response in cancer. Mol Cell. 2015;60:547–560. doi:10.1016/j.molcel.2015.10.040

ДОДАТКОВІ ДЖЕРЕЛА ТА ІНФОРМАЦІЙНІ РЕСУРСИ

1. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. J. Clin. Oncol. 2008; 26:3785–3790. doi:10.1200/JCO.2008.16.0812.
2. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Nature. 2005;434:913–917. doi:10.1038/nature03443.

3. Karnitz LM, Zou L. Molecular pathways: targeting ATR in cancer therapy. *Clin. Cancer Res.* 2015;21:4780–4785. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0479.
4. Konstantinopoulos PA, Matulonis UA. PARP inhibitors in ovarian cancer: a trail blazing and transformative journey. *Clin. Cancer Res.* 2018;24:4062–4065. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1314.
5. Minchom A, Aversa C, Lopez J. Dancing with the DNA damage response: next-generation anti-cancer therapeutic strategies. *Ther Adv. Med. Oncol.* 2018;10:1758835918786658. doi:10.1177/1758835918786658.
6. Anand G. Patel, Jann N. Sarkaria, and Scott H. Kaufmann Nonhomologous end joining drives poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor lethality in homologous recombination-deficient cells. *Proc. National Acad. Sci. U S A.* 2011;108:3406–3411. doi:10.1073/pnas.1013715108.
7. Pratz KW, Rudek MA, Gojo I, et al. A phase I study of topotecan, carboplatin and the PARP inhibitor veliparibin acute leukemias, aggressive myeloproliferative neoplasms, and chronic myelomonocytic leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2017;23:899–907. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-1274.
8. Scott CL, Swisher EM, Kaufmann SH. Poly (ADP-Ribose) polymerase inhibitors: recent advances and future development. *J. Clin. Oncol.* 2015;33:1397–1406. doi:10.1200/JCO.2014.58.8848.
9. Zimmerman M, Murina O, Reijns MAM, et al. CRISPR screen identifies genomic ribonucleotides as a source of PARP traps in gliomas. *Nature.* 2018;559:285–289. doi:10.1038/s41586-018-0291-z.
10. Ashkenazi A., Fairbrother W.J., Levenson J.D., Souers A.J. From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16:273–284. doi:10.1038/nrd.2016.253.
11. Cragg MS, Harris C, Strasser A, Scott CL. Unleashing the power of inhibitors of oncogenic kinases through BH3 mimetics. *Nat. Rev. Cancer.* 2009;9:321–326. doi:10.1038/nrc2615.
12. Dai H., Meng X.W., Kaufmann S.H. Mitochondrial apoptosis and BH3 mimetics. *F1000Res.* 2016;5:2804. doi:10.12688/f1000research.9629.1.

13. Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. Nat Rev Cancer. 2009;9:153–166. doi:10.1038/nrc2602.

Додаткові ресурси:

1. www.cancer.gov
2. www.cancerstaging.org
3. www.pathresidents.com