

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова  
*Факультет биоинженерии и биоинформатики*

**УТВЕРЖДАЮ**

Декан  
факультета биоинженерии  
и биоинформатики,  
академик

\_\_\_\_\_/В.П. Скулачев /

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

## **РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ**

**Наименование дисциплины:**

**Клеточная инженерия**

**Уровень высшего образования:**

**специалитет**

**Направление подготовки (специальность):**

**06.05.01 Биоинженерия и биоинформатика**

**Форма обучения:**

**очная**

Рабочая программа рассмотрена и одобрена

*Ученым советом факультета*

(протокол № \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_)

Москва 20\_\_

Рабочая программа дисциплины разработана в соответствии с самостоятельно установленным МГУ образовательным стандартом (ОС МГУ) для реализуемых основных профессиональных образовательных программ высшего образования по специальности 06.05.01 «Биоинженерия и биоинформатика» (программы специалитета) в редакции приказа МГУ от 30 декабря 2016 г.

Год (годы) приема на обучение – 2016, 2017, 2018, 2019.

© Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ имени М.В. Ломоносова

*Программа не может быть использована другими подразделениями университета и другими вузами без разрешения факультета.*

## **Цель и задачи дисциплины**

Цели дисциплины: ознакомить магистрантов с процессами, приводящими к возникновению опухолей

Задачи дисциплины: сформировать знания:

о механизмах нарушения регуляции клеточного деления, приводящих к возникновению опухолей;

о роли ключевых клеточных белков и генетической нестабильности в этом процессе;

о роли вирусов в канцерогенезе;

о молекулярных механизмах вирус-индуцированного канцерогенеза.

**1.** Место дисциплины в структуре ОПОП ВО- базовая часть, общепрофессиональный цикл, курс V – семестр 9.

**2.** Входные требования для освоения дисциплины, предварительные условия (если есть):

перед началом освоения дисциплины «Клеточная инженерия» студент должен изучить следующие дисциплины - «Биохимия», «Гистология», «Генетика», «Молекулярная биология».

**3.** Планируемые результаты обучения по дисциплине:

Знать: механизмы нарушения регуляции клеточного деления, приводящие к возникновению опухолей, роль ключевых клеточных белков и генетической нестабильности в этом процессе, роль вирусов в канцерогенезе, молекулярные механизмы вирус-индуцированного канцерогенеза.

Уметь: использовать полученные знания для применения в области молекулярной и клеточной биологии, а также смежных областях биологии; самостоятельно приобретать новые знания, используя современные информационные технологии; обладать умением читать и анализировать учебную и научную литературу по вирусологии и смежным областям знания, в том числе на иностранном языке.

Владеть:

знаниями о причинах злокачественной трансформации и прогрессии опухолей, основных свойствах опухолевых клеток, механизмах нарушения регуляции клеточного деления и гибели клеток, приводящих к возникновению опухолей, о роли ключевых клеточных белков и генетической нестабильности в этом процессе, приобретении способности к инвазии и метастазированию, о роли вирусов в канцерогенезе, о молекулярных механизмах вирус-индуцированного канцерогенеза

**4.** Формат обучения – лекционные занятия

**5.** Объем дисциплины составляет 3 з.е., в том числе 28 академических часов, отведенных на контактную работу обучающихся с преподавателем, 80 академических часов на самостоятельную работу обучающихся.

**6. Краткое содержание дисциплины (аннотация):**

Раздел 1. Базовые понятия и основные механизмы возникновения опухолей.

Тема 1. Введение”, “доброкачественные и злокачественные новообразования”, “опухолевая прогрессия (инвазия и метастазирование)”. Классификация новообразований, заболеваемость населения мира различными формами опухолей. Основные свойства опухолевых клеток.

Тема 2. Базовые механизмы канцерогенеза.

Ключевые механизмы возникновения опухолей. Избыточное размножение клеток вследствие нарушений позитивной и негативной регуляция клеточного цикла. Стволовые клетки опухолей. Доказательства существования, происхождение, основные свойства. Внутриопухолевая гетерогенность. Клональная эволюция опухолей. Драйверные и пассажирские мутации.

Раздел 2. Ключевые свойства опухолевых клеток и механизмы их возникновения

Тема 1. Нарушения регуляции клеточного цикла в неопластических клетках.

Понятия «онкоген» и «опухолевый» супрессор. Нарушения функции онкогенов и опухолевых супрессоров, регулирующих клеточный цикл, в клетках различных новообразований человека. Механизмы регуляции активности циклин-зависимых киназ - связывание с циклинами, фосфорилирование/дефосфорилирование, взаимодействие с ингибиторами Cdkс, активность убиквитин-лигаз.

Тема 2. Неограниченный репликативный потенциал опухолевых клеток.

Механизмы репликативного старения клеток и их нарушения при канцерогенезе. Признаки и особенности репликативного старения клеток. Стареющие (сенесцентные) клетки и их секреторный фенотип. Ингибиторы циклин-зависимых киназ при репликативном старении. Теломеры и теломераза. Механизмы остановки клеточного цикла при укорочении теломер. Роль теломеразы в иммортализации неопластических клеток. Неканонические функции теломеразы.

Тема 3. Подавление программируемой клеточной смерти в опухолевых клетках.

Способы и механизмы программируемой гибели клеток (апоптоз, аутофагия и др.). Типы апоптоза и механизмы их активации. Белки семейства Bcl2 в регуляции гибели клеток.

Нарушения регуляции апоптоза в опухолевых клетках. Митотическая катастрофа, морфологические признаки, механизмы индукции. Отличия апоптоза от некроза. Некроптоз, особенности и механизмы активации. Аутофагия, ее роль в поддержании гомеостаза и при канцерогенезе. Взаимосвязь разных путей клеточной гибели. Энтоз опухолевых клеток, его возможная роль в прогрессии опухолей.

Тема 4. Нестабильность генома неопластических клеток.

Признаки генетической нестабильности опухолевых клеток пути ее возникновения. Снижение точности репликации ДНК и сегрегации хромосом. Анеуплоидия. Хромотрипсис. Повышение продукции активных форм кислорода, азота и других эндогенных мутагенов. Нарушение процессов детоксикации эндогенных и экзогенных мутагенов. Нарушения генов систем репарации ДНК. Ослабление чекпойнтов клеточного цикла. Наследственные нарушения систем контроля целостности генома.

Тема 5. Морфологические изменения в опухолевых клетках.

Типы направленного движения клетки, механизмы их регуляции, взаимные переходы. Нарушение адгезии и цитоскелета опухолевых клеток и связанное с ними приобретение «локомоторного» фенотипа. Эпителиально-мезенхимальный переход – признаки, особенности, роль в инвазивном росте раковых опухолей канцерогенезе. Условия для перехода клеток к амёбоидному движению. Ключевые сигнальные каскады, определяющие приобретение локомоторного фенотипа. Особенности коллективной миграции клеток.

Тема 6. Опухолевые клетки и микроокружение.

Основные клетки микроокружения опухоли. Деграция опухолевыми клетками белков внеклеточного матрикса и клеточных контактов. Ангиогенез, регуляция в нормальных тканях и роль в прогрессии опухолей. Активаторы и ингибиторы ангиогенеза. Механизм выбора лидерных клеток. Активация ангиогенеза в ответ на гипоксию. Модификация стромальных клеток при опухолевом росте. Опухоль-ассоциированные фибробласты, мезенхимальные клетки костного мозга. Создание воспалительного микроокружения. Механизмы метастазирования раковых опухолей. Теория зерна и почвы. Метастатические ниши.

Особенности прогрессии лейкозов.

Раздел 3. Основные факторы, способствующие возникновению опухолей

Тема 1. Опухолевый супрессор p53 и его роль в контроле различных аспектов канцерогенеза.

Строение белка p53, его структурные и конформационные варианты. Пост-трансляционные модификации и их влияние на функциональные свойства белка. Латентные и стрессовые формы. Важнейшие гены и процессы, регулируемые p53. Нарушения функции p53 при различных новообразованиях человека. Механизмы онкогенного действия мутаций p53. Гомологи p53.

Тема 2. Эндогенные и экзогенные канцерогенные факторы.

Факторы внешней среды, влияющие на частоту возникновения опухолей: УФ-облучение, радиация, химические канцерогены. История открытия, классификация, механизмы действия химических канцерогенов. Инициаторы и промоторы опухолевого роста, теория многостадийного канцерогенеза. Курение как яркий пример химического канцерогенеза. Химические канцерогены, приводящие к возникновению профессиональных раков. Негенотоксические канцерогены. Аналоги эстрогенов и механизмы их канцерогенного действия.

Тема 3. Онкогенные вирусы человека. РНК-содержащие вирусы.

Общая характеристика онкогенных вирусов человека. Принципы онкогенного действия вирусов и типы возникающих опухолей. Инсерционный мутагенез. Клеточные и вирусные онкогены.

Онкогены вирусов невирусного происхождения (ретровирусы), вирусные гомологи клеточных генов (HHV-8, EBV). Особенности вирусного канцерогенеза у людей. Роль противовирусной вакцинации в профилактике онкологических заболеваний.

Онкогенные РНК-содержащие вирусы. Жизненный цикл и типы структурной организации геномов ретровирусов (подсемейство Oncovirinae сем. Retroviridae). Медленно-трансформирующие ретровирусы: вирус лейкоза птиц (ALV), мышинный вирус рака молочной железы (MMTV), остро трансформирующие: вирус саркомы Рауса (RSV), транс-активирующие: вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTLV-1). Стратегии действия онкогенных ретровирусов: цис-активация клеточных генов (протоонкогенов), экспрессия вирусных онкогенов, транс-активация клеточных генов (вирус Т-клеточного лейкоза человека - HTLV-1). Основные мишени и механизмы действия онкогена Tax вируса HTLV-1 в клетках человека. Вирус гепатита С род Hepacivirus сем. Flaviviridae – строение, механизмы онкогенного действия. Виды опухолей, ассоциированные с инфекцией вирусом гепатита С и вирусом Т-клеточного лейкоза человека.

Тема 4. ДНК-содержащие онкогенные вирусы.

Онкогенные ДНК-содержащие вирусы. Истинные вирусные онкогены ДНК-содержащих вирусов. Вирус гепатита В (HBV), механизмы действия онкогена HBx. Онкогенные белки вируса папиллом человека (HPV). Высокоонкогенные типы HPV и их роль в возникновении рака шейки матки. Полиомавирус карциномы клеток Меркеля (Merkel cell polyomavirus, MCPyV). Одновременная инактивация p53 и pRb продуктами ранних генов – стратегия ряда ДНК-содержащих онкогенных вирусов: вируса папилломы, полиомавирусов, аденовирусов. Вирус Эпштейна-Барр (EBV) и различные сценарии его взаимодействия с клеткой. Герпес-вирус человека 8-го типа (HHV-8) и роль гомологов клеточных генов в стимуляции опухолевой трансформации. Виды опухолей, ассоциированных с инфекцией вирусом гепатита В, вирусом папилломы, вирусом Эпштейна-Барр, герпес-вирусом 8 типа.

Тема 5. Уклонение опухолей от иммунологического надзора.

Концепция иммунологического надзора и его роль в предотвращении возникновения опухолей. Доказательства существования специфического противоопухолевого иммунитета. Формирование и противоопухолевая активность цитотоксических Т-клеток. Опухоль-специфические и опухоль-ассоциированные антигены. Паранеопластический синдром. Противоопухолевая активность клеток неспецифического иммунитета. Многогранная роль макрофагов в канцерогенезе. Иммуноредактирование опухолевых клеток при развитии новообразований. Способы уклонения от иммунологического надзора.

Тема 6. Новые способы профилактики, диагностики и лечения злокачественных опухолей, основанные на выяснении молекулярных механизмов канцерогенеза.

Основные принципы развития таргетной терапии в онкологии. Характерные для опухолевых клеток мутации/перестройки генов рецепторных (EGFR, HER2, c-Kit и др.) и нерцепторных (BCR/ABL, c-Src и др.) тирозинкиназ и сигнальные пути, которые они конститутивно активируют. Антиангиогенная терапия. Химерные белки, их роль в возникновении конкретных типов опухолей, способы инактивации. Инактивация химерной тирозинкиназы Bcr/Abl, возникающей в результате транслокации t(9;22). Современные технологии, используемые для анализа генома и транскриптома опухолевых клеток, и их использование в клинике. Методы жидкостной биопсии для малоинвазивной диагностики и мониторинга опухолевого роста.

Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины,  Форма промежуточной аттестации по дисциплине	Всего (часы)	В том числе			
		Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем) Виды контактной работы, часы			Самостоятельная работа обучающегося, часы (виды самостоятельной работы – эссе, реферат, контрольная работа и пр. – указываются при необходимости)
		Занятия лекционного типа	Занятия семинарского типа	Всего	
Тема 1. Введение	6	2		2	4
Тема 2. Базовые механизмы канцерогенеза	8	2		2	6
Тема 3. Нарушения регуляции клеточного цикла в неопластических клетках.	8	2		2	6
Тема 4. Неограниченный репликативный потенциал опухолевых клеток.	8	2		2	6
Тема 5. Подавление программируемой клеточной смерти в опухолевых клетках.	8	2		2	6
Тема 6. Нестабильность генома неопластических клеток.	8	2		2	6 Коллоквиум
Тема 7. Морфологические изменения в опухолевых клетках.	6	2		2	4
Тема 8. Опухолевые клетки и микроокружение.	8	2		2	6
Тема 9. Опухолевый супрессор p53 и его роль в контроле различных аспектов канцерогенеза.	8	2		2	6
Тема 10. Эндогенные и экзогенные канцерогенные факторы.	8	2		2	6
Тема 11. Онкогенные вирусы человека. РНК-содержащие вирусы.	8	2		2	6
Тема 12. Онкогенные ДНК-содержащие вирусы.	6	2		2	4 Устный опрос
Тема 13. Уклонение опухолей от иммунологического надзора.	6	2		2	4
Тема 14. Новые способы профилактики, диагностики и лечения злокачественных опухолей, основанные на	8	2		2	6

выяснении молекулярных механизмов канцерогенеза				
Промежуточная аттестация - зачет				4
<b>Итого</b>	108	28		80

7. Фонд оценочных средств (ФОС) для оценивания результатов обучения по дисциплине

7.1. Типовые контрольные задания или иные материалы для проведения текущего контроля успеваемости.

1. Понятия "опухоль", "доброкачественные и злокачественные новообразования" "опухолевая прогрессия (инвазия и метастазирование)".
2. Классификация новообразований, заболеваемость населения мира различными формами опухолей.
3. Базовые механизмы возникновения опухолей
4. Стволовые клетки опухолей.
5. Внутриопухолевая гетерогенность. Клональная эволюция опухолей. Драйверные и пассажирские мутации.
6. Понятия "онкоген" и "опухолевый супрессор".
7. Нарушения функции онкогенов и опухолевых супрессоров, регулирующих клеточный цикл, в клетках различных новообразований человека.
8. Наследственные нарушения систем контроля целостности генома.
9. Эпителиально-мезенхимальный переход в инвазивном росте раковых опухолей.
10. Воздействие опухолевых клеток на микроокружение.
11. Основные механизмы, лежащие в основе метастазирования раковых опухолей.
12. Особенности прогрессии лейкозов.
13. Онкогены семейства Ras - механизмы активации и роль в канцерогенезе
14. Роль химических канцерогенов, радиации и инфекционных агентов в развитии опухолей.
15. Онкогенные вирусы человека: основные механизмы онкогенного действия и типы возникающих опухолей.
16. Онкогенные ДНК-содержащие вирусы и опухоли, с возникновением которых они ассоциированы.

7.2. Типовые контрольные задания или иные материалы для проведения промежуточной аттестации.

1. Сигнальные каскады, участвующие в регуляции клеточного цикла.
2. Механизмы регуляции активности циклин-зависимых киназ
3. Механизмы репликативного старения клеток и их нарушения при канцерогенезе.
4. Роль теломеразы в иммортализации неопластических клеток.
5. Способы и механизмы программируемой гибели клеток.
6. Нарушения регуляции апоптоза и аутофагии в опухолевых клетках
7. Генетическая нестабильность неопластических клеток: пути возникновения и роль в опухолевой прогрессии.
8. Нарушение адгезии и цитоскелета опухолевых клеток и связанное с ними приобретение "локомоторного" фенотипа.
9. Ангиогенез, регуляция в нормальных тканях и роль в прогрессии опухолей
10. Роль модификаций микроокружения в инвазивном росте опухолей.
11. Нарушения функции опухолевого супрессора p53 в опухолях человека. Механизмы онкогенного действия мутаций p53.
12. Клеточные и вирусные онкогены
13. Онкогенные РНК-содержащие вирусы
14. Медленно-трансформирующие, остро трансформирующие и транс-активирующие ретровирусы и стратегия их действия:
15. Истинные вирусные онкогены ДНК-содержащих вирусов, механизмы их действия

16. Иммунологический надзор в предотвращении опухолей и способы уклонения от него неопластических клеток
17. Новые способы профилактики, диагностики и лечения злокачественных опухолей, основанные на выяснении молекулярных механизмов канцерогенеза.
18. Химерные белки, их роль в возникновении конкретных типов опухолей, способы инактивации.
19. Основные принципы развития таргетной терапии в онкологии
20. Современные технологии, используемые для анализа генетических нарушений в опухолевых клетках, и их использование в клинике.

**Шкала и критерии оценивания результатов обучения по дисциплине.**

Результаты обучения	«Неудовлетворительно»	«Удовлетворительно»	«Хорошо»	«Отлично»
Знания: механизмов нарушения регуляции клеточного деления, приводящих к возникновению опухолей, роли ключевых клеточных белков и генетической нестабильности в этом процессе, роли вирусов в канцерогенезе, молекулярных механизмов вирус-индуцированного канцерогенеза	Знания отсутствуют	Фрагментарные знания	Общие, но не структурированные знания	Сформированные систематические знания
Умения: использовать полученные знания для применения в области молекулярной и клеточной биологии, а также смежных областях биологии; самостоятельно приобретать новые знания, используя современные информационные технологии; обладать умением читать и анализировать учебную и научную литературу по	Умения отсутствуют	В целом успешное, но не систематическое умение	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение (допускает неточности не принципиального характера)	Успешное и систематическое умение



<p>вирусологии и смежным областям знания, в том числе на иностранном языке</p>				
<p>Владения: знаниями о причинах злокачественной трансформации и прогрессии опухолей, основных свойствах опухолевых клеток, механизмах нарушения регуляции клеточного деления и гибели клеток, приводящих к возникновению опухолей, о роли ключевых клеточных белков и генетической нестабильности в этом процессе, приобретении способности к инвазии и метастазированию, о роли вирусов в канцерогенезе, о молекулярных механизмах вирус-индуцированного канцерогенеза</p>	<p>Навыки владения отсутствуют</p>	<p>Наличие отдельных навыков (наличие фрагментарного опыта)</p>	<p>В целом, сформированные навыки (владения), но используемые не в активной форме</p>	<p>Сформированные навыки (владения), применяемые при решении задач</p>

#### 8. Ресурсное обеспечение:

- Перечень основной и дополнительной литературы
  1. Weinberg R.A. «The Biology of Cancer». 2 Edition. Garland Science, Taylor & Francis Group, 2013
  2. «Канцерогенез», руководство под ред. Д.Г. Заридзе, Москва, Медицина, 2004, 574 стр.
  3. Молекулярный канцерогенез / под ред. М.А. Красильникова и И.Б. Зборовской, Москва, ИД "АБВ-пресс", 2015, 418 стр.
  4. Копнин Б.П. Молекулярные механизмы канцерогенеза. В: Энциклопедия клинической онкологии, изд-во РЛС, Москва, 2004, 34-53.
  5. A. Berk, C. A. Kaiser, M. Krieger, M. P. Scott, H. Lodish. Molecular Cell Biology, 7th Edition, Freeman & Company, W. H., 2012
  6. Киселев Ф.Л., Имянитов Е.Н., Левина Е.С., Киселева Н.П. Молекулярная онкология: от вирусной теории к лечению рака. Москва, ГЕОС, 2013

- Перечень профессиональных баз данных и информационных справочных систем  
 Global Cancer Observatory <https://gco.iarc.fr/>  
 The Cancer Genome Atlas Program <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>  
 COSMIC, the Catalogue of somatic mutations in cancer <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>  
 GeneCards: The Human Gene Database <https://www.genecards.org/>  
 The Human Protein Atlas <https://www.proteinatlas.org>  
 PDB <https://www.rcsb.org/>  
 NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>  
 Uniprot <https://www.uniprot.org/>  
 EBI <https://www.ebi.ac.uk/>  
 UCSC Genome Browser <https://genome.ucsc.edu>  
 Pfam <https://pfam.xfam.org/>
- Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (при необходимости)  
 Электронная библиотека МГУ <http://www.nbmgu.ru/publicdb/>  
 Библиотека научных статей PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Описание материально-технического обеспечения.  
 Лекции проводятся в аудитории, оснащенной проектором для показа презентаций.  
 Студентам выдается презентация лекций в электронном виде.