|  |  |
| --- | --- |
| **Šifra predmeta:** | **2311** |
| **Naziv predmeta:** | **Molekularna genetika starenja i karcinogeneze** |
| **OPĆI PODACI:** |
| **Studijski program:** | Molekularne bioznanosti |
| **Modul:** | Biologija |
| **Nositelj predmeta:** | Izv.prof.dr. sc. Ivica Rubelj, znanstveni savjetnik |
| **Ustanova nositelja predmeta:** | Institut Ruđer Bošković, Zavod za molekularnu biologiju |
| **Suradnici – izvoditelji:** |  |
| **Status predmeta:** | □ obvezni X izborni |
| **Godina i semestar u kojem se predmet predaje:** | I. godina, II. semestar |
| **Cilj predmeta:** |  |
| Cilj predmeta je pružiti studentima potpuni uvid u najnovija saznanja iz područja molekularnih mehanizama starenja i karcinogeneze te njihove uzajamne povezanosti. Predmet obuhvaća početke istraživanja osnovnih mehanizama staničnog starenja, pregled suvremenih ideja i metodoloških pristupa istraživanjima starenja od stanice do organizma, kao i proces imortalizacije normalnih stanica. |
| **Sadržaj predmeta:** |  |
| *Uvod u Molekularnu biologiju starenja.* Počeci istraživanja osnovnih mehanizama staničnog starenja, pregled suvremenih ideja i metodoloških pristupa istraživanjima starenja od stanice do organizma. *Stanično starenje.* Model ljudskih i mišijih fibroblasta, endotelijalnih i epitelnih stanica, M1/M2 mehanizam, ulazak u krizu i imortalizacija, efekt SV40 velikog T antigena (Tg), uloga *p53* i *pRb*. *Molekularne osnove (pato)fiziologije staničnog starenja.* Mehanizmi genetičke kontrole staničnog starenja: uloga telomera i telomeraze (građa telomera, proteini koji su u interakciji sa telomerama, uloga telomeraze i rekombinacijskih mehanizama u kontroli duljine telomera u normalnim i imortalnim stanicama), ALT mehanizam, uloga kontrole staničnog ciklusa u starenju i interakcija istog sa telomerama. Oksidativni stres u staničnom starenju: hiper/hipooksija, telomere i oksidativni stres, uloga mitohondrija u nastanku staničnih oštećenja i staničnom starenju, uloga antioksidansa i stres-response mehanizama u staničnom starenju. *Molekularne osnove (pato)fiziologije starenja tkiva i organa.* Koža kao modelni objekt: starenje fibroblasta, melanocita, keratinocita, endotelijalnih stanica, kožnog matriksa i mikrovaskulature. Starenje inertnih organa i tkiva (živčani sustav, miokard) i njihova otpornost na stres. Genetički i epigenetički mehanizmi kontrole starenja kod laboratorijskih miševa (knock out eksperimenti, microarray analize, oksidativni stres i kalorijska dijeta) i nematode *C. elegans* te njihove sličnosti i razlike sa starenjem kod čovjeka. *Molekularni mehanizmi nekih degenerativnih bolesti povezanih sa starenjem.* Alzheimer, Wernerov sindrom, Hutchinson-Gilfordov sindrom (Progeria). Evolucijske teorije mehanizama starenja i njihova uzajamnost sa karcinogenezom. |
| **Ishodi učenja: kompetencije, znanje, vještine koje predmet razvija** |  |
| * polaznici će steći najnovija saznanja iz područja molekularne biologije starenja i karcinogeneze, poglavito molekularnih mehanizama kontrole ograničenog rasta normalnih stanica i njihov prijelaz u imortalnost; utjecaj starih stanica na okolno tkivo i starenje na razini organizma, uključujući živčani sustav; o mehanizmima starenja nekoliko modelnih organizama kroz koje će se objasniti važnost genetičke kontrole starenja kao i utjecaj staničnog oštećenja na starenje i karcinogenezu, te populacijska istraživanja u starenju i karcinogenezi.
* po završetku kolegija studenti moraju usvojiti znanja o biologiji starenja i nastanku tumora prema izloženom sadržaju, moraju biti u mogućnosti kritički razmišljati i povezivati činjenice s razumijevanjem te isto pokazati i na usmenom ispitu.
* studenti moraju logički povezati molekularne mehanizme staničnog starenja sa starenjem na razini organizma, promjene ovih mehanizama koje dovode do imortalnosti te kako razni utjecaji iz okoliša također mogu promijeniti dinamiku ovih procesa.
* moraju povezati međuodnos metabolizma telomera, metabolizma mitohondrija i slobodnih radikala u karcinogenezi i starenju te razvoju raznih bolesti povezanih sa starenjam.
* moraju kombinirati znanja iz različitih predavanja te ih moći povezati u razumijevanju tranzicije normalne stanice u tumorsku pri čemu isti molekularni mehanizmi u jednom slučaju osiguravaju ograničen stanični rast, a u imortalizaciji omogućuju beskonačne stanične diobe.

usvajanjem znanja o slobodnim radikalima, kalorijskoj dijeti i metabolizmu telomera studenti će moći imati kritički odnos prema danas vrlo raširenoj primjeni antioksidansa i raznih dijeta kojima se pokušava usporiti starenje. |
| **Satnica, način izvedbe i ECTS koeficijent opterećenja studenta** |
| **ECTS bodovi** | 6 |
| **Broj sati**  | Predavanja |  5 |
| Seminari |  |
| Vježbe (E) | 25 |
| **Ukupno** | **30** |
| **NAČIN IZVOĐENJA NASTAVE I USVAJANJA ZNANJA** |
| **Predavanja** | Seminari | **Vježbe** | Radionice | Samostalni zadaci |
| Multimedija i internet | Obrazovanje na daljinu | Konzultacije | **Rad u laboratoriju** | Mentorski rad | Terenska nastava |
| **Napomene:** |
| **Obveze studenata:** Prisustvovanje predavanjima i vježbama. |
| **Praćenje i ocjenjivanje studenata (označiti masnim tiskom samo relevantne kategorije)** |
| **Pohađanje nastave** | Aktivnosti u nastavi | Obvezan seminarski rad | **Vježba** ili case study |
| **Način ocjenjivanja:**  |
| Pismeni ispit | **Usmeni ispit** | Esej/Seminar | Prikaz slučaja | Analiza objavljene publikacije |
| Projekt | Kontinuirana provjera znanja u tijeku nastave | Prezentacija | Praktičan rad |
| **Obvezna literatura:** |  |
| 1. Handbook of the Biology of Aging. Third edition. Editors: Schneider, E. L. and Rowe, J. W., Academic Press, Inc. San Diego, California, 1990. Kim, S., Jiang, J. C., Kirchman, P. A., Rubelj, I., Helm, E. G. and Jazwinski, S. M.: Cellular and molecular aging. in Comprehensive Geriatric Oncology, second edition, (L. Balducci, W. B. Ershler, G. H. Lyman, eds.) Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1998. pp. 123-155. Dimri, G. P., Lee, X., Basile, G., Acosta, M., Scott, G., Roskelley, C., Medrano, E. E., Linskens, M., Rubelj, I., Pereira-Smith, O. M., Peacocke, M. and Campisi, J.: A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995; 92: 9363-9367. Blasco M. A. mouse models to study the role of telomeres in cancer, aging and dna repair [Review]. European Journal of Cancer. 38(17): 2222-2228, 2002 Nov. Rubelj, I., Brdar, B. and Pereira-Smith, O. M.: Replicative senescence in vitro and in vivo, Croatian Med. J. 1997; 38: 190-198. Rubelj, I. and Pereira-Smith, O. M.: sv40-transformed human cells in crisis exhibit changes that occur in normal cellular senescence. Exp. Cell Res. 1994; 211: 82-89. Rubelj, I. and Vondraček, Z.: Stochastic mechanism of cellular aging – abrupt telomere shortening as a model for stochastic nature of cellular aging, J. theor. Biol. 1999; 197: 425-438. Rubelj, I., Huzak, M., Brdar, B. and Pereira-Smith, O. M.: A single-stage mechanism controls replicative senescence through sudden senescence syndrome, Biogerontology 2002; 3 (4): 213-222. |
| **Dopunska (preporučena) literatura:** |  |
| Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, Goldstein S, Younglai EV, Futcher AB, Greider CW, Harley CB. 1992. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89: 10114–10118.Allsopp RC, Harley CB. 1995. Evidence for a critical telomere length in senescent human fibroblasts. *Experimental cell research* 219: 130–136.Bisoffi M, Heaphy CM, Griffith JK. 2006. Telomeres: prognostic markers for solid tumors. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 119: 2255–2260.Blackburn EH. 1991. Structure and function of telomeres. *Nature* 350: 569–573.Colavitti R, Finkel T. 2005. Reactive oxygen species as mediators of cellular senescence. *IUBMB life* 57: 277–281.Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE, Stewart NG, Greider CW, Harley CB, Bacchetti S. 1992. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *The EMBO journal* 11: 1921–1929.Ducray C, Pommier JP, Martins L, Boussin FD, Sabatier L. 1999. Telomere dynamics, end-to-end fusions and telomerase activation during the human fibroblast immortalization process. *Oncogene* 18: 4211–4223.Finkel T. 2011. Signal transduction by reactive oxygen species. *The Journal of cell biology* 194: 7–15.Fordyce CA, Heaphy CM, Bisoffi M, Wyaco JL, Joste NE, Mangalik A, Baumgartner KB, Baumgartner RN, Hunt WC, Griffith JK. 2006. Telomere content correlates with stage and prognosis in breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 99: 193–202.Harley CB, Futcher AB, Greider CW. 1990. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 345: 458–460.Kirkinezos IG, Moraes CT. 2001. Reactive oxygen species and mitochondrial diseases. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 12: 449–457.Lindsey J, McGill NI, Lindsey LA, Green DK, Cooke HJ. 1991. In vivo loss of telomeric repeats with age in humans. *Mutation research* 256: 45–48.Ornish D. 2008. *The Spectrum: A Scientifically Proven Program to Feel Better, Live Longer, Lose Weight, and Gain Health*. Ballantine Books.Ornish D, Lin J, Daubenmier J, Weidner G, Epel E, Kemp C, Magbanua MJM, Marlin R, Yglecias L, Carroll PR, *et al.* 2008. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *The lancet oncology* 9: 1048–1057.Ornish D, Lin J, Chan JM, Epel E, Kemp C, Weidner G, Marlin R, Frenda SJ, Magbanua MJM, Daubenmier J, *et al.* 2013a. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *The Lancet Oncology* 14: 1112–1120.Passos JF, Saretzki G, Ahmed S, Nelson G, Richter T, Peters H, Wappler I, Birket MJ, Harold G, Schaeuble K, *et al.* 2007. Mitochondrial Dysfunction Accounts for the Stochastic Heterogeneity in Telomere-Dependent Senescence. *PLoS Biol* 5: e110.Passos JF, Von Zglinicki T. 2006. Oxygen free radicals in cell senescence: are they signal transducers? *Free radical research* 40: 1277–1283.Plentz RR, Schlegelberger B, Flemming P, Gebel M, Kreipe H, Manns MP, Rudolph KL, Wilkens L. 2005. Telomere shortening correlates with increasing aneuploidy of chromosome 8 in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 42: 522–526.Shay JW, Wright WE. 2011. Role of telomeres and telomerase in cancer. *Seminars in cancer biology* 21: 349–353.Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions* 160: 1–40.Weng NP, Palmer LD, Levine BL, Lane HC, June CH, Hodes RJ. 1997. Tales of tails: regulation of telomere length and telomerase activity during lymphocyte development, differentiation, activation, and aging. *Immunological reviews* 160: 43–54.Von Zglinicki T, Pilger R, Sitte N. 2000. Accumulation of single-strand breaks is the major cause of telomere shortening in human fibroblasts. *Free Radical Biology and Medicine* **28**: 64–74. |
| **Način praćenja kvalitete i uspješnosti izvedbe (evaluacija):** |  |
| Rasprave sa studentima i kolegama, praćenje napredovanja svakoga studenta, evaluacija uspješnosti od strane voditeljstva studija i zajedničkog stručnog povjerenstva nositelja studija.Uspješnost kolegija će evaluirati svake godine zajedničko stručno povjerenstvo Instituta Ruđer Bošković, Sveučilišta u Dubrovniku i Sveučilišta u Osijeku |