|  |  |
| --- | --- |
| **Šifra predmeta:** | 2613 |
| **Naziv predmeta:** | OTPORNOST TUMORSKIH STANICA NA TERAPIJU |
| **OPĆI PODACI:** |
| **Studijski program:** | **Molekularne bioznanosti** |
| **Modul:** | Biomedicina |
| **Nositelj predmeta:** | Doc.dr.sc. Anamaria Brozović, viša znanstvena suradnica  |
| **Ustanova nositelja predmeta:** | Institut Ruđer Bošković |
| **Suradnici – izvoditelji:** |  |
| **Status predmeta:** | □ obvezni X izborni |
| **Godina i semestar u kojem se predmet predaje:** | I. godina, II. semestar |
| **Cilj predmeta:** |  |
| Upoznavanje studenata sa molekularnim mehanizmima kojima tumorske stanice postaju otporne na terapiju, te primjenom toga bazičnog znanja u kliničkom liječenju. Na vježbama upoznavanje sa osnovnim metodama molekularne biologije. |
| **Sadržaj predmeta:** |  |
|  Osjetljivost tumorskih stanica na terapiju određuju brojni parametri. Oni ovise o statusu same stanice (porijeklu, stupnju diferencijacije, promjenama u genomu i funkciji proteina...), te o vrsti terapije, izabranom lijeku i načinu primjene. Prikaz ćemo tri osnovne grupe uzroka otpornosti stanica tumora na terapiju: a) otpornost vezana uz zaštitne stanične mehanizme, b) otpornost povezana sa inhibicijom apoptoze, c ) otpornost vezana uz adheziju stanica za ektracelularni matriks, odnosno na druge stanice.  Uz a): Membranski transportni proteini u regulaciji unutarstanične količine spojeva. Glutation i sa njime povezani enzimi u zaštiti stanica od oksidativnih radikala, ksenobiotika, te u održavanju redoks statusa stanica. Načini popravka oštećenja nastalih u DNA. Nuklearni enzimi topoizomeraze. Adaptacija na fizikalne i kemijske agense. Uz b) Proces apoptoze. Signalini putevi. p53, obitelj proteina Bcl-2, kaspaze, njihovi inhibitori. NF-B. Uloga apoptoze o otpornosti na terapiju.  Uz c) Adhezija stanica. Integrini, kadherini. Signalni putevi. Protein kinaza B/Akt. GTPaze. Stanični citoskelet. Uloga međustaničnih veza i veza stanica-ekstrastanični matriks u otpornosti na terapiju.Uz svaku cjelinu prikazivanje primjene bazičnih istraživanja u klinici. Uz svako poglavlje bit će prikazane nove strategije liječenja tumora temeljene na novim bazičnim spoznajama.  |
| **Ishodi učenja: kompetencije, znanje, vještine koje predmet razvija:** |  |
| Nakon odslušanog kolegija student će znati:1. Definirati pojam otpornosti stanica tumora na terapiju.
2. Definirati i razlikovati molekularne mehanizme otpornosti stanica tumora na terapiju.
3. Poznavati molekularne metode koje se koriste u istraživanju molekularnih mehanizama otpornosti stanica tumora na terapiju.
4. Prepoznati značenje molekularnih mehanizama otpornosti stanica tumora u personaliziranom pristupu liječenja bolesnika s tumorom.
5. Primijeniti rezultate znanstvenih istraživanja na konkretnim primjerima iz prakse.
 |
| **Satnica, način izvedbe i ECTS koeficijent opterećenja studenta** |
| **ECTS bodovi** | 4 |
| **Broj sati**  | Predavanja | 5 |
| Seminari | 5 |
| Vježbe (E) | 10 |
| **Ukupno** | **20** |
| **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:**Praćenje predavanja, sudjelovanje na vježbama, seminarski rad |
| **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. Molecular Biology of the Cell, 6th Edition, GS Garland Science, Taylot & Francis Group, New York, 2015.
2. [Assaraf YG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Assaraf%20YG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31585396), [Brozovic A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brozovic%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31585396), [Gonçalves AC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gon%C3%A7alves%20AC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31585396), [Jurkovicova D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jurkovicova%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31585396), [Linē A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lin%C4%93%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31585396), [Machuqueiro M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Machuqueiro%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31585396), [Saponara S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Saponara%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31585396), [Sarmento-Ribeiro AB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sarmento-Ribeiro%20AB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31585396), [Xavier CPR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xavier%20CPR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31585396), [Vasconcelos MH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vasconcelos%20MH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31585396). The multi-factorial nature of clinical multidrug resistance in cancer. Drug Resist Updat  2019; doi: 10.1016/j.drup.2019.100645.
3. Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, Johnston PG. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. Nature Rev Cancer 2013; 13:714-726.
4. Gottesman MM , Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporter. Review. Nature Rev 2002; 2: 48-58.
5. Zaheer U, Faheem M, [Qadri I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Qadri%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30914015), Begum N, Yassine HM, Al Thani AA, Mathew S. Expression profile of MicroRNA: An Emerging Hallmark of Cancer. Curr Pharm Des 2019; 25:642-653.
6. Filomeni G, Rotilio G, Ciriolo MR. Cell signalling and the glutathione redox system. Biochem Pharmacol 2002; 64:1057-1064.
7. Christmann M, Kaina B. [Epigenetic regulation of DNA repair genes and implications for tumor therapy.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31395346) Mutat Res. 2019; 780:15-28.
8. [D'Arcy MS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=D'Arcy%20MS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30958602). Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy Cell Biol Int. 2019; 43(6):582-592.
9. [Green DR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Green%20DR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26626938), [Llambi F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Llambi%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26626938).Cell Death Signaling. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015; 1:7(12).
10. Hamidi H, Pietilä M, Ivaska J. The complexity of integrins in cancer and new scopes for therapeutic targeting. Br J Cancer 2016; 115:1017-1023.
 |
| **Dopunska (preporučena) literatura:**1. Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. Bioorg Chem. 2019; 88: 102925
2. Brozovic A. [The relationship between platinum drug resistance and epithelial-mesenchymal transition.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28032148) Arch Toxicol. 2017; 91(2):605-619.
3. Brozovic A, Ambriović-Ristov A, Osmak M. [The relationship between cisplatin-induced reactive oxygen species, glutathione, and BCL-2 and resistance to cisplatin.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20163198) Crit Rev Toxicol. 2010; 40(4):347-59.
4. Brozovic A, Osmak M. [Activation of mitogen-activated protein kinases by cisplatin and their role in cisplatin-resistance.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125914) Cancer Lett. 2007; 251(1):1-16.
5. Grootjans S, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. Initiation and execution mechanisms of necroptosis: an overview. Cell Death Differ. 2017; 24:1184–95.
6. Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, Adams JM. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014; 15:49–63.
7. Dickens LS, Powley IR, Hughes MA, MacFarlane M. The ‘complexities’ of life and death: death receptor signalling platforms. Exp Cell Res. 2012; 318:1269–77.
8. Jost PJ, Grabow S, Gray D, McKenzie MD, Nachbur U, Huang DC, et al. XIAP discriminates between type I and type II FAS-induced apoptosis. Nature. 2009; 460:1035–9.
9. Lopez J, Tait SW. Mitochondrial apoptosis: killing cancer using the enemy within. Br J Cancer. 2015; 112:957–62.
10. Shani Bialik, Santosh K. Dasari, Adi Kimchi. Autophagy-dependent cell death – where, how and why a cell eats itself to death J Cell Sci 2018; 131: jcs215152
 |
| **Način praćenja kvalitete i uspješnosti izvedbe (evaluacija):** |  |
| Uspješnost kolegija će evaluirati svake godine zajedničko stručno povjerenstvo Instituta Ruđer Bošković, Sveučilišta u Dubrovniku i Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku na temelju uspjeha na ispitu i anketa. |