

Naziv predmeta: Epigenetika

Zavod/katedra na kojoj se predmet izvodi: Zavod za biologiju, Katedra za medicinsku biologiju

Adresa sjedišta zavoda/katedre: Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, Šalata 3

Broj ECTS-a: 3

Nositelj predmeta: prof. dr. sc. Ljiljana Šerman, dr. med.

Suradnici na predmetu koji sudjeluju u izvođenju nastave: prof. dr. sc. Tamara Nikuševa Martić, izv. prof. dr. sc. Frane Paić, dr. sc. Valentina Karin-Kujundžić

Broj sati nastave

	Br. sati
Predavanja	2
Seminari	7
Vježbe	6
Ukupno	15

1 sat = 45 minuta

Opis predmeta:

Predmet daje studentima osnovna znanja o mehanizmima epigenetskih promjena te posljedicama koje te promjene izazivaju u stanici. Niz je kliničkih entiteta koji pokazuju promjene metilacijskog statusa DNA, histonskog koda ili ekspresije male interferirajuće RNA u odnosu na zdravo tkivo. Posebno će se naglasiti uloga ovih promjena u etiopatogenezi novotvorina usne šupljine. Istovremeno će studenti dobiti uvid u mogućnost korištenja epigenetskih biljega kako u dijagnostičke tako i u terapijske svrhe. Obradit će se dijagnostička upotreba epigenetskih promjena slobodne DNA. Korištenje slobodne serumske DNA u ranoj dijagnostici tumora i mogućnosti praćenja prognoze također će biti tema ovog predmeta. Budući da epigenetika u biomedicini danas ima značajno mjesto i obuhvaća ogromna područja kojima se bave mnogi znanstvenici, ovakav bi kolegij omogućio studentima razumijevanje epigenetskih promjena kako u zdravlju tako i u bolesti.

Odabrane teme su usko specijalizirane kako bi studenti mogli vidjeti problem na konkretnim primjerima originalnih znanstvenih istraživanja u našem laboratoriju. Praktični dio predmeta osposobljava studente za otkrivanje epigenetskih promjena u zdravom i patološkom tkivu s naglaskom na tumore usne šupljine.

Studenti dobivaju uvid u najnovija istraživanja u ovom znanstvenom polju. Težište je stavljeno na znanstvene spoznaje o epigenetskim promjenama u zdravom i bolesnom tkivu glave i vrata. Konkretna područja koja će predmet obuhvatiti na predavanjima su: mehanizmi epigenetske regulacije ekspresije gena; na seminarima: epigenetske promjene serumske slobodne DNA, praćenje epigenetskih promjena DNA iz sline i epigenetika tumorskih procesa. Na vježbama će se obraditi: metode analize DNA metilacije s naglaskom na MSP – metilacijski specifični PCR kao i analiza ekspresije gena na razini RNA i proteina.

Ishodi učenja

1. Objasniti teoretske osnove nastajanja epigenetskih promjena

2. Procijeniti i usporediti rezultate istraživanja dobivenih genetskom i epigenetskom analizom
3. Procijeniti mogućnosti primjene analize slobodne cirkulirajuće DNA te usporediti molekularne metode koje se u toj analizi koriste od genetike do epigenetike
4. Integrirati analizu epigenetskih promjena u razumijevanje etiopatogeneze tumora
5. Kritički prosuditi i prepoznati prednosti i mane korištenja ne-invazivnih metoda u ranoj dijagnostici i praćenju tumora

Sadržaj predmeta

Predavanja

	Teme predavanja	Broj sati nastave
1.	Mehanizmi epigenetske regulacije ekspresije gena	1
2.	Epigenetika u dentalnoj medicini	1

1 sat = 45 minuta

Seminari

	Teme seminara	Broj sati nastave
1.	Epigenetske promjene u zdravom tkivu i tumorima	1
2.	Razlika u DNA metilaciji između zdravog tkiva i tumora	1
3.	Epigenetske promjene serumske slobodne DNA	1
4.	Praćenje epigenetskih promjena DNA iz sline – novi dijagnostički pristupi	1
5.	Invazivnost i epigenetika	1
6.	Male interferirajuće RNA molekule i njihov utjecaj na ekspresiju gena	1
7.	Epigenetski lijekovi	1

1 sat = 45 minuta

Vježbe

	Teme vježbi	Broj sati nastave
1.	Izolacija DNA	1
2.	Metode analize DNA metilacije	1
3.	MSP – metilacijski specifični PCR - I	1
4.	MSP – metilacijski specifični PCR - II	1
5.	Osnovni principi qPCR (od engl. <i>quantitative polymerase chain reaction</i>)	1
6.	Western blot analiza	-

1 sat = 45 minuta

Literatura:

1. Trygve Tollefsbol: Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics, 2nd Edition; Hardcover ISBN: 9780128053881, eBook ISBN: 9780128054772, Elsevier, 2017.
2. Viet CT, Zhang X, Xu K, Yu G, Asam K, Thomas CM, Callahan NF, Doan C, Walker PC, Nguyen K, Kidd SC, Lee SC, Grandhi A, Allen CT, Young S, Melville JC, Shum JW, Viet DT, Herford AS, Roden DF, Gonzalez ML, Zhong JF, Aouizerat BE. Brush swab as a noninvasive surrogate for tissue biopsies in epigenomic profiling of oral cancer. *Biomark Res.* 2021 Dec 20;9(1):90. doi: 10.1186/s40364-021-00349-x.
3. Kumar G, Jena S, Jnaneswar A, Jha K, Suresan V, Singh A. Advancements in diagnostic techniques for oral cancer detection. *Minerva Dent Oral Sci.* 2021 Dec 1. doi: 10.23736/S2724-6329.21.04637-4. Online ahead of print. PMID: 34851069
4. Glibo M, Serman A, Karin-Kujundzic V, Bekavac Vlatkovic I, Miskovic B, Vranic S, Serman L. The role of glycogen synthase kinase 3 (GSK3) in cancer with emphasis on ovarian cancer development and progression: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021 Feb 1;21(1):5-18. doi: 10.17305/bjbms.2020.5036.
5. Karin-Kujundzic V, Kardum V, Sola IM, Paic F, Skrtic A, Skenderi F, Serman A, Nikuseva-Martic T, Vranic S, Serman L. Dishevelled family proteins in serous ovarian carcinomas: a clinicopathologic and molecular study. *APMIS.* 2020 Mar;128(3):201-210. doi: 10.1111/apm.13012.
6. Karin-Kujundzic V, Sola IM, Predavec N, Potkonjak A, Somen E, Mioc P, Serman A, Vranic S, Serman L. Novel Epigenetic Biomarkers in Pregnancy-Related Disorders and Cancers. *Cells.* 2019 Nov 18;8(11):1459. doi: 10.3390/cells8111459.

Dodatna literatura:

1. Silva LC, Borgato GB, Wagner VP, Martins MD, Rocha GZ, Lopes MA, Santos-Silva AR, de Castro Júnior G, Kowalski LP, Nor JE, Squarize CH, Castilho RM, Vargas PA. Cephaeline is an inducer of histone H3 acetylation and inhibitor of mucoepidermoid carcinoma cancer stem cells. *J Oral Pathol Med.* 2021 Oct 18. doi: 10.1111/jop.13252.
2. Mehterov N, Vladimirov B, Sacconi A, Pulito C, Rucinski M, Blandino G, Sarafian V. Salivary miR-30c-5p as Potential Biomarker for Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Biomedicines.* 2021 Aug 24;9(9):1079. doi: 10.3390/biomedicines9091079.
3. Sobocan N, Katusic Bojanac A, Sincic N, Himelreich-Peric M, Krasic J, Majic Z, Juric-Lekic G, Serman L, Vlahovic M, Jezek D, Bulic-Jakus F. A Free Radical Scavenger Ameliorates Teratogenic Activity of a DNA Hypomethylating Hematological Therapeutic. *Stem Cells Dev.* doi: 10.1089/scd.2018.0194.
4. Kafka A, Karin-Kujundžić V, Šerman L, Bukovac A, Njirić N, Jakovčević A, Pećina-Šlaus N. Hypermethylation of Secreted Frizzled Related Protein 1 gene promoter in different astrocytoma grades. *Croat Med J.* 2018 Oct 31;59(5):213-223.
5. Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci.* 18: 8-20, 2018
6. Kardum V, Karin V, Glibo M, Skrtic A, Martic TN, Ibisevic N, Vranic S, Serman L. Methylation-associated silencing of SFRP1 gene in high-grade serous ovarian carcinomas. *Ann Diagn Pathol* 31:45-49, 2017

Životopis voditelja kolegija i bibliografija:

Ljiljana Šerman je rođena 7. studenog 1967. godine u Zagrebu, gdje je pohađala osnovnu školu „Miroslav Krleža“ i V gimaziju. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1992. godine. Liječnički staž je obavila u KB „Sestre milosrdnice“ od 1992. do 1993. godine, nakon čega je položila stručni ispit. Posjeduje važeću licencu Hrvatske liječničke komore. Od 1995. godine radi kao stručni suradnik na Zavodu za biologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, gdje je 1999. godine magistrirala s temom „Glikozilacija proteina posteljice u normalnoj i patološkoj trudnoći“, a 2005. godine doktorirala s temom „Učinak 5-azacitidina na posteljicu u štakora“. Godine 2003. godine postaje asistent, 2007. godine docent, 2012. godine izvanredni, a 2018. godine redovni profesor na Zavodu za biologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Stručno se usavršavala na Zavodu za biokemiju i molekularnu biologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta u Zagrebu iz područja glikobiologije, a završila je tečajeve: „Umijeće medicinske nastave“ u Zagrebu, „Basic course in stereology“ u Ljubljani i „Basic and advanced genetic counselling“ u Bertinoru. Godine 2016. završava četverogodišnju edukaciju iz Integrativne psihoterapije.

Sudjelovala je u radu 3 domaća, jednom HRZZ projektu i 2 međunarodna znanstvenoistraživačka projekta („The expression of the Hedgehog signalling pathway components Gli1, Gli3 and PTCH1 in invasive apocrine carcinoma of the breast“ u suradnji sa Sveučilištem u Kataru), a do sada je vodila 5 sveučilišnih potpora. Trenutno vodi radni paket „Posteljica u patološkoj trudnoći“ u okviru Znanstvenog centra izvrsnosti za reproduktivnu i regenerativnu medicinu, Podjedinica: Biomedicinsko istraživanje reprodukcije i razvoja, u sklopu projekta Europskih strukturnih i investicijskih fondova, Konkurentnost i kohezija; Europski fond za regionalni razvoj: Regenerativna i reproduktivna medicina – istraživanja novih platformi i potencijala (KK.01.1.1.01.0008.). Njen znanstveni opus čine 54 znanstvena rada objavljenih u časopisima s međunarodnom recenzijom. Svoje radove je predstavila na preko 50 međunarodnih i domaćih kongresa. Primarni znanstveni interes joj je embriogeneza i karcinogeneza sisavaca, posebno razlike u diferencijaciji trofoblasta i tumora na epigenetskoj razini tj. razlike u ekspresiji specifičnih proteina tijekom procesa implantacije i placencije kao i tumorigeneze s posebnim naglaskom na njihovu regulaciju putem DNA metilacije. Autor je i koautor više nastavnih tekstova i poglavlja u knjigama. Za svoj znanstveni rad do sada je dobila 9 nagrada i stipendija.

Sudjeluje u dodiplomskoj nastavi na 8 kolegija Medicinskog i jednog kolegija Stomatološkog fakulteta te u poslijediplomskoj nastavi na 6 kolegija Medicinskog i jednog kolegija Stomatološkog fakulteta. Mentor je 5 studentskih radova nagrađenih Rektorovom i Dekanovom nagradom, 18 završnih i diplomskih radova te 5 doktorskih disertacija. Na Medicinskom fakultetu sudjeluje u radu Povjerenstva za diplomske radove, završni ispit i diplomski ispit, Povjerenstva za nastavu, Povjerenstva za znanstveni rad studenata i Povjerenstva za upis u prvi semestar i test ispite.

Aktivno sudjeluje u popularizaciji znanosti u sklopu „Festivala znanosti“, kako u Tehničkom muzeju tako i u sklopu radionica na Zavodu za biologiju Medicinskog fakulteta, a napisala je preko 20 popularno znanstvenih tekstova za Liječničke novine. Bila sam dio uredničkog tima koji je objavio priručnik: Hrvatske smjernice za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika, (ur: Brkljačić, Dedić-Plavetić, Haller, Levanat, Podolski, Šerman, Vrdoljak, Vukota, Žic, Žigman), Medicinska naklada, Zagreb 2016. Jedna je od autorica elektroničkog priručnika: Pitaj sve – Sve za nju, 2016., namijenjenog ženama oboljelima od karcinoma dojke, a 2014. i 2015. godine volontirala je kao psihoterapeut-edukant u psihološkom i genetičkom savjetovanju žena oboljelih od karcinoma kao i članova njihovih obitelji. Održala je niz znanstvenih i stručnih predavanja, a najviše onih posvećenih genetskom savjetovanju. 2020. godine prevela je ESMO priručnik Personalizirana medicina na hrvatski jezik.

Od 2014. godine je član Uredničkog odbora međunarodnog časopisa *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, a od 2016. godine član Izvršnog odbora Društva za kliničku genetiku Hrvatske.

<https://www.bib.irb.hr/pregled/profil/27622>

Odabrane publikacije:

1. Sremac M, Paic F, Grubelic Ravic K, Serman L, Pavicic Dujmovic A, Brcic I, Krznaric Z, Nikuseva Martic T. Aberrant expression of SFRP1, SFRP3, DVL2 and DVL3 Wnt signaling pathway components in diffuse gastric carcinoma. *Oncol Lett.* 2021 Dec;22(6):822. doi: 10.3892/ol.2021.13083.
2. Vrhovac Madunić I, Karin-Kujundžić V, Madunić J, Šola IM, Šerman L. Endometrial Glucose Transporters in Health and Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Sep 6;9:703671. doi: 10.3389/fcell.2021.703671.
3. Sola IM, Serman A, Karin-Kujundzic V, Paic F, Skrtic A, Slatina P, Kakarigi L, Vranic S, Serman L. Dishevelled family proteins (DVL1-3) expression in intrauterine growth restriction (IUGR) placentas. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021 Aug 1;21(4):447-453. doi: 10.17305/bjbms.2020.5422.
4. Žigman T, Lukša I, Mihaljević G, Žarković M, Kirac I, Vrdoljak DV, Šerman L. Defining health-related quality of life in localized and advanced stages of breast cancer - the first step towards hereditary cancer genetic counseling. *Acta Clin Croat.* 2020 Jun;59(2):209-215. doi: 10.20471/acc.2020.59.02.02.
5. Glibo M, Serman A, Karin-Kujundzic V, Bekavac Vlatkovic I, Miskovic B, Vranic S, Serman L. The role of glycogen synthase kinase 3 (GSK3) in cancer with emphasis on ovarian cancer development and progression: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021 Feb 1;21(1):5-18. doi: 10.17305/bjbms.2020.5036.
6. Karin-Kujundzic V, Kardum V, Sola IM, Paic F, Skrtic A, Skenderi F, Serman A, Nikuseva-Martic T, Vranic S, Serman L. Dishevelled family proteins in serous ovarian carcinomas: a clinicopathologic and molecular study. *APMIS.* 2020 Mar;128(3):201-210. doi: 10.1111/apm.13012.
7. Karin-Kujundzic V, Sola IM, Predavec N, Potkonjak A, Somen E, Mioc P, Serman A, Vranic S, Serman L. Novel Epigenetic Biomarkers in Pregnancy-Related Disorders and Cancers. *Cells.* 2019 Nov 18;8(11):1459. doi: 10.3390/cells8111459.
8. Sobocan N, Katusic Bojanac A, Sincic N, Himmelreich-Peric M, Krasic J, Majic Z, Juric-Lekic G, Serman L, Vlahovic M, Jezek D, Bulic-Jakus F. A Free Radical Scavenger Ameliorates Teratogenic Activity of a DNA Hypomethylating Hematological Therapeutic. *Stem Cells Dev.* 2019 Jan 23. doi: 10.1089/scd.2018.0194.
9. Kafka A, Karin-Kujundžić V, Šerman L, Bukovac A, Njirić N, Jakovčević A, Pećina-Šlaus N. Hypermethylation of Secreted Frizzled Related Protein 1 gene promoter in different astrocytoma grades. *Croat Med J.* 2018 Oct 31;59(5):213-223.
10. Katusic Bojanac A, Rogosic S, Sincic N, Juric-Lekic G, Vlahovic M, Serman L, Jezek D, Bulic-Jakus F. Influence of hyperthermal regimes on experimental teratoma development in vitro. *Int J Exp Pathol.* 2018; 99(3):131-144.
11. Zmijanac Partl J, Karin V, Skrtic A, Nikuseva-Martic T, Serman A, Mlinarec J, Curkovic-Perica M, Vranic S, Serman L. Negative regulators of Wnt signaling pathway SFRP1 and

- SFRP3 expression in preterm and term pathologic placentas. *J Matern Fetal Neonatal Med* 31: 2971-79, 2018
12. Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci.* 18: 8-20, 2018
 13. Kardum V, Karin V, Glibo M, Skrtic A, Martic TN, Ibisevic N, Vranic S, Serman L. Methylation-associated silencing of SFRP1 gene in high-grade serous ovarian carcinomas. *Ann Diagn Pathol* 31:45-49, 2017
 14. Jurkovic I, Gecek I, Skrtic A, Zmijanac Partl J, Nikuseva Martic T, Serman A, Galesic Ljubanovic D, Serman L. ELF5 transcription factor expression during gestation in humans and rats—an immunohistochemical analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 30: 1261-66, 2017
 15. Vrbanić Mijatović, V., Šerman, L., Gamulin, O. Analysis of pulmonary surfactant by Fourier transform infrared spectroscopy after exposure to sevoflurane and isoflurane. *Bosn J Basic Med Sci* 17: 38-46, 2017
 16. Borovečki, A., Braš, M., Brkljačić, B., Serman L, (...), Žic, R., Žigman, T. Guidelines for genetic counselling and testing for hereditary breast and ovarian cancer | [Smjernice za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika] 2017 Liječnički Vjesnik
 17. Fabijanovic D, Zunic I, Martic TN, Skenderi F, Serman L, Vranic S. The expression of SFRP1, SFRP3, DVL1, and DVL2 proteins in testicular germ cell tumors. *APMIS.* 124:942-949, 2016
 18. Serman L, Zunic I, Vrsaljko N, Grbesa D, Gjurcevic E, Matasin Z, Nikuseva Martic T, Bulic Jakus F, Tlak Gajger I, Serman A: Structural changes in the rat placenta during the last third of gestation discovered by stereology, *Bosn J Basic Med Sci* 15: 21-5, 2015
 19. Partl JZ, Fabijanovic D, Skrtic A, Vranic S, Martic TN, Serman L: Immunohistochemical Expression of SFRP1 and SFRP3 Proteins in Normal and Malignant Reproductive Tissues of Rats and Humans, *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 22: 681-7, 2014
 20. Serman L, Nikuseva Martic T, Vranic S: T-cell factor 1 expression in germ cell tumors with trophoblastic differentiation, *Pathol Int* 64: 86-7, 2014
 21. Serman L, Nikuseva Martic T, Serman A, Vranic S. Epigenetic alterations of the Wnt signaling pathway in cancer: a mini review, *Bosn J Basic Med Sci* 14: 191-4, 2014
 22. Vukasovic A, Grbesa D, Nikuseva Martic T, Kusec V, Miskovic B, Serman A, Soken N, Serman L: Glycosylation pattern and axin expression in normal and IUGR placentae, *J Matern Fetal Neonatal Med* 18: 1-6, 2014
 23. Fabijanovic D, Serman A, Jezic M, Katusic A, Sincic N, Curkovic-Perica M, Bulic-Jakus F, Vlahovic M, Juric-Lekic G, Serman L: Impact of 5-azacytidine on rat decidual cell proliferation, *Int J Exp Pathol* 95: 238-43, 2014
 24. Muzic V, Katusic Bojanac A, Juric-Lekic G, Himelreich M, Tupek K, Serman L, Marn N, Sincic N, Vlahovic M, Bulic-Jakus F: Epigenetic drug 5-azacytidine impairs proliferation of rat limb buds in an organotypic model-system in vitro, *Croat Med J* 54: 489-95, 2013

