

Naziv predmeta Genom tumorskih stanica

Zavod/katedra na kojoj se predmet izvodi Zavod za biologiju i Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Adresa sjedišta zavoda/katedre Šalata 3, 10 000 Zagreb

Broj ECTS-a 3

Nositelj predmeta Prof. dr. sc. Nives Pećina-Šlaus, redoviti profesor u trajnom zvanju

Suradnici na predmetu koji sudjeluju u izvođenju nastave Dr. sc. Anja Kafka, Dr. sc. Anja Bukovac

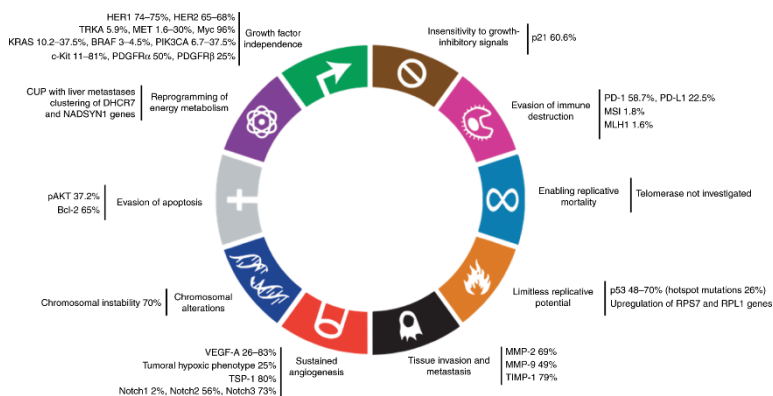
Broj sati nastave

	Br. sati
Predavanja	5
Seminari	5
Vježbe	5
Ukupno	15

1 sat = 45 minuta

Opis predmeta

Predmet se bavi karakteristikama genoma tumorskih stanica, te upoznaje studente sa staničnim mehanizmima koji neispravno funkcioniraju i uzrokom su zloćudne preobrazbe, progresije i invazivnosti tumora. Naglasak je stavljen na mehanizme nekontroliranog rasta, neispravnom funkcioniranju apoptoze, epigenetičkim regulatornim mehanizmima, izbjegavanju imunološkog djelovanja i epitelno-mezenhimske tranzicije kao podlozi invazivnosti i metastaziranja. Predmet također uči o nestabilnosti genoma tumorskih stanica koji je uzrokovan neispravnim popravkom oštećenja DNA. Stoga su područja genskih mutacija i popravka DNA također zastupljena. Osnovna znanja o specifičnim mutacijama i molekularnim promjenama puteva prijenosa staničnih signala, primjerice puteva Wnt, p53, Akt, RB, pojasniti će studentima kompleksno područje biologije tumorskih stanica. Raspraviti ćemo i naučiti razlike između tipova mutacija, zatim način djelovanja tumor supresorskih gena i onkogeni. Predmet pojašnjava i tzv. *driver* i *passenger* mutacije koje objašnjavaju klonalnost i heterogenost tumora čovjeka kao i razlike u njihovom kliničkom ponašanju i odgovoru na terapiju. Kroz seminare studenti dobivaju uvid u najnovija istraživanja u ovom znanstvenom polju, a objašnjavaju se i genske baze i integrativne large-scale analize (COSMIC, cBioPortal platforma, TCGA The Cancer Genome Atlas, itd). Praktični dio predmeta osposobljava studente za otkrivanje velikih delecija, analizu nestabilnosti genoma pomoću mikrosatelitnih genskih biljega, te ostale tipove mutacija u tkivu tumora čovjeka (CNA, točkaste mutacije, itd). Odras genskih mutacija na proteinskoj razini otkriva metoda imunohistokemije, a metilacijsko-specifičnim PCRom pokazuje se uključenost epigenetičkih događaja u tumorima čovjeka.



Preuzeto iz [British Journal of Cancer \(nature.com\)](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0723-z) Rassy, E., Assi, T. & Pavlidis, N. Exploring the biological hallmarks of cancer of unknown primary: where do we stand today?. *Br J Cancer* **122**, 1124–1132 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0723-z>

Ishodi učenja

Studenti će naučiti karakteristike genoma tumorskih stanica posebice one koje se odnose na puteve prijenosa staničnih signala. Spoznati će i shvatiti specifičnosti genomskih i genskih promjena koje uzrokuju nastanak tumora. Upoznati će tumorsku stanicu na molekularnoj razini i molekularne tehnike u laboratoriju.

Nakon uspješno savladanog predmeta, studenti će moći:

1. Analizirati i shvatiti glavne elemente i procese koji sudjeluju u preobrazbi zdrave u tumorsku stanicu.
2. Prepoznati i objasniti, razumijeti i razlikovati tipove i uloge točkastih mutacija, copy number aberration promjena, amplifikacija, delecija, mikrosatelitne nestabilnosti.
3. Raspraviti najznačajnija otkrića i teorije kroz biomedicinske znanstvene spoznaje.
4. Objasniti temeljne genomske postavke i izvesti zaključke, razumijeti, interpretirati, usporediti i obrazložiti znanja koja stječe ovim predmetom.
5. Povezati i primijeniti znanje u novim situacijama kako bi riješio do tada, njemu, nepoznati problem.
6. Integrirati sadržaje genoma tumorskih stanica u primjeni konceptualnog pristupa biomedicinskoj znanosti.
7. Povezati, integrirati, zaključiti probleme te kreirati potencijalne solucije.

Sadržaj predmeta

Predavanja

	Teme predavanja	Broj sati nastave
1.	Geni i putevi prijenosa signala uključeni u razvoj tumora (driver i passengers genske mutacije, tumor supresorski geni i onkogeni)	1
2.	Mutacije i popravak, nestabilnost genoma	1
3.	Molekularne razine kontrole genske ekspresije	1
4.	Signalni put Wnt u tumorima čovjeka	1
5.	Epitelno-mezennhimiska tranzicija (EMT) u mehanizmima invazivnosti	1

1 sat = 45 minuta

Seminari

	Teme seminara	Broj sati nastave
1.	Mikrosatelitna nestabilnost u karcinomu usne šupljine	1
2.	Genske baze i integrativne large-scale analize (COSMIC, cBioPortal platforma, TCGA The Cancer Genome Atlas, itd)	1
3.	Znanstveni radovi o genomu tumorskih stanica	1
4.	Journal club diskusija na temu seminara iz nove znanstvene literature	1
5.	Putevi prijenosa staničnih signala	1

1 sat = 45 minuta

Vježbe

	Teme vježbi	Broj sati nastave
1.	Otkrivanje gubitka heterozigotnosti, PCR, Elektroforeza, izolacija DNA i RNA.	1
2.	Detekcija proteina metodom imunohistokemije	1
3.	Utvrđivanje mikrosatelitne nestabilnosti, analiza mikrosatelitnih genskih biljega	1
4.	Metode detekcije mutacija-SSCP/Heteroduplex, High Resolution Melting Light Cyclor PCR instrumentom.	1
5.	Metilacijsko specifični PCR (MSP PCR)	1

1 sat = 45 minuta

Literatura

- 1.Kornsuthisopon C, Photichailert S, Nowwarote N, Tompkins KA, Osathanon T. Wnt signaling in dental pulp homeostasis and dentin regeneration. Arch Oral Biol. 2021;134:105322. doi: 10.1016/j.archoralbio.2021.105322. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34844087/>
- 2.Hermans F, Hemeryck L, Lambrichts I, Bronckaers A, Vankelecom H. Intertwined Signaling Pathways Governing Tooth Development: A Give-and-Take Between Canonical Wnt and Shh. Front Cell Dev Biol. 2021 Oct 29;9:758203. doi: 10.3389/fcell.2021.758203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34778267/>
- 3.Osan C, Chira S, Nutu AM, Braicu C, Baciut M, Korban SS, Berindan-Neagoe I. The Connection between MicroRNAs and Oral Cancer Pathogenesis: Emerging Biomarkers in Oral Cancer Management. Genes (Basel). 2021 Dec 15;12(12):1989. doi: 10.3390/genes12121989. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34946938/>
- 4.Ouyang J, Zhang Y, Xiong F, Zhang S, Gong Z, Yan Q, He Y, Wei F, Zhang W, Zhou M, Xiang B, Wang F, Li X, Li Y, Li G, Zeng Z, Guo C, Xiong W. The role of alternative splicing in human cancer progression. Am J Cancer Res. 2021 Oct 15;11(10):4642-4667. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34765285/>
- 5.Nair SV, Madhulaxmi, Thomas G, Ankathil R. Next-Generation Sequencing in Cancer. J Maxillofac Oral Surg. 2021 Sep;20(3):340-344. doi: 10.1007/s12663-020-01462-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34408360/>
- 6.Vallina C, López-Pintor RM, González-Serrano J, de Vicente JC, Hernández G, Lorz C. Genes involved in the epithelial-mesenchymal transition in oral cancer: A systematic review. Oral Oncol. 2021;117:105310. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105310. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33901766/>

7. Patni AP, Harishankar MK, Joseph JP, Sreeshma B, Jayaraj R, Devi A. Comprehending the crosstalk between Notch, Wnt and Hedgehog signaling pathways in oral squamous cell carcinoma - clinical implications. *Cell Oncol (Dordr)*. 2021 Jun;44(3):473-494. doi: 10.1007/s13402-021-00591-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33704672/>
8. Rüschoff J, Baretton G, Bläker H, Dietmaier W, Dietel M, Hartmann A, Horn LC, Jöhrens K, Kirchner T, Knüchel R, Mayr D, Merkelbach-Bruse S, Schildhaus HU, Schirmacher P, Tiemann M, Tiemann K, Weichert W, Büttner R. MSI testing: What's new? What should be considered? *Pathologe*. 2021; 42(Suppl 1):110-118. doi: 10.1007/s00292-021-00948-3. PMID: 34477921.
9. Śledzińska P, Bebyn MG, Furtak J, Kowalewski J, Lewandowska MA. Prognostic and Predictive Biomarkers in Gliomas. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(19):10373. doi: 10.3390/ijms221910373.
10. Yoshioka KI, Kusumoto-Matsuo R, Matsuno Y, Ishiai M. Genomic Instability and Cancer Risk Associated with Erroneous DNA Repair. *Int J Mol Sci*. 2021 ;22(22):12254. doi: 10.3390/ijms222212254.
11. Randrian V, Evrard C, Tougeron D. Microsatellite Instability in Colorectal Cancers: Carcinogenesis, Neo-Antigens, Immuno-Resistance and Emerging Therapies. *Cancers (Basel)*. 2021 ;13(12):3063. doi: 10.3390/cancers13123063. PMID: 34205397; PMCID: PMC8235567.
12. Mehta S, Campbell H, Drummond CJ, Li K, Murray K, Slatter T, Bourdon JC, Braithwaite AW. Adaptive homeostasis and the p53 isoform network. *EMBO Rep*. 2021;22(12):e53085. doi: 10.15252/embr.202153085.
13. Pećina-Šlaus, Nives; Kafka, Anja; Salamon, Iva; Bukovac, Anja. Mismatch Repair Pathway, Genome Stability and Cancer. // *Frontiers in molecular biosciences*, 7 (2020), 122, 12. doi:10.3389/fmolb.2020.00122Q1; IF 5,246
14. Berger MF, Mardis ER. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(6):353-365. doi: 10.1038/s41571-018-0002-6.
15. Kim S, Jeong S. Mutation Hotspots in the β -Catenin Gene: Lessons from the Human Cancer Genome Databases. *Mol Cells*. 2019;42(1):8-16. doi:10.14348/molcells.2018.0436.
16. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Luis A. Diaz Jr., Kinzler KW. Cancer Genome Landscapes. *Science*. 2013; 339(6127): 1546–1558. doi:10.1126/science.1235122.
17. Pecina-Slaus N. Meningiomas: role of genetic instabilities of the E-cadherin gene. *Tumors of the central nervous system*, Ed. M.A. Hayat, Springer, 2012.
18. Pećina-Šlaus i suradnici: *Odabrane metode molekularne biologije*, Medicinska naklada, Zagreb, 2009.
19. The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2008; 455(7216): 1061–8. doi:10.1038/nature07385.

Dodatna literatura

1. Paw I, Carpenter RC, Watabe K, Debinski W, Lo HW. Mechanisms regulating glioma invasion. *Cancer Lett*. 2015. pii: S0304-3835(15)00195-0. doi: 10.1016/j.canlet.2015.03.015.
2. Kafka, A. Tomas, D. Beroš, V. Pećina, H.I. Zeljko, M. Pećina-Šlaus, N. Brain metastases from lung cancer show increased expression of DVL1, DVL3 and beta-catenin and down regulation of E-cadherin. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(6):10635-51. doi:10.3390/ijms150610635
3. Pećina-Šlaus N, Kafka A, Tomas D, Marković L, Okštajner PK, Sukser V, Krušlin B. Wnt signaling transcription factors TCF-1 and LEF-1 are upregulated in malignant astrocytic brain tumors. *Histol Histopathol*. 2014; 29:1557-64.
4. Watson JD, Baker TA, Bell SP, Gann A, Levine M, Richard Losick R. *Molecular Biology of the Gene*. Benjamin Cummings Cloth, 912 pp. 2013. (odabrana poglavlja)
5. Pećina-Šlaus N. Merlin the NF2 gene product. *Pathol Oncol Res*. 2013; 19(3):365-73. doi: 10.1007/s12253-013-9644-y
6. van Wolfswinkel JC and Ketting RF. The role of small non-coding RNAs in genome stability and chromatin organization. *J Cell Science*. 2010;123: 1825-39. doi:10.1242/jcs.061713
7. Sambrook J, Russell DW. *Molecular cloning. A laboratory manual*. 3rd ed. Cold Spring Harbor, CSH Laboratory Press; 2001.(odabrana poglavlja).

Životopis voditelja kolegija i bibliografija

Dr. sc. Nives Pećina-Šlaus, profesorica u trajnom zvanju na Zavodu za biologiju Medicinskog fakulteta, rođena je 29. 09. 1966. u Zagrebu. Diplomirala je 1990. godine Molekularnu biologiju na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. 1990. godine upisala je poslijediplomski studij i zaposlila se u Odjelu za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković. Usavršavala se na Cold Spring Harbor Laboratoriju, SAD i na Georgetown University u Washingtonu D.C. SAD. Magistrirala je 1992., na PMFu, a doktorirala 1998. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. 2004. imenovana je voditeljicom Laboratorija za neuroonkologiju HlIM-a. Godine 2002. izabrana je za docenta na Katedri za biologiju; 2007. u izvanrednog profesora, 2011. u redovitog profesora, a 2017. u trajno zvanje. Vodi nastavu iz brojnih kolegija za studente Medicine, Stomatologije i Engleskog studija, te poslijediplomsku nastavu gdje je osnovala 4 kolegija na doktorskim studijima. Mentorica je na ukupno 29 obranjenih radova, 5 doktorata, 3 magisterija, 14 diplomskih i 7 studentskih radova nagrađenih Rektorovom nagradom. Autorica je brojnih nastavnih tekstova za dodiplomsku i poslijediplomsku nastavu uključujući i knjigu. Također je objavila 7 poglavlja u inozemnim znanstvenim monografijama. Istraživanja u kojima je sudjelovala rezultirala su sa ukupno preko 100 publikacija od čega 70 znanstvenih radova objavljenim u časopisima s međunarodnom recenzijom. Područje njenog znanstvenog interesa je genetika tumora, signalni put Wnt, epitelno-mezenhimska tranzicija, genetika tumora mozga. Vodila je 6 znanstvenih projekata, te sudjelovala na 3 međunarodna projekta. Također je organizirala nekoliko znanstvenih workshopova. Citirana je 2000 na Google Scholaru (H index 23), 1210 na Scopusu (H index 19) and 1100 na WoSu (H index 17). Bila je pozvani predavač na 27 znanstvenih skupova, te nekoliko događaja za popularizaciju znanosti. Urednica je časopisa Frontiers in Bioscience, Cancer Cell International i Acta Clinica Croatica, a 2011. bila je članica uredničkog odbora Croatian Medical Journala. 2021. Editor je časopisa International Journal of Molecular Sciences (ISSN 1422-0067) gdje uređuje posebni broj pod naslovom Advances in Molecular Genetics of Brain Tumors. Članica je Hrvatskog društva za neuroznanost, Odbora za neuroznanost i bolesti mozga Razred za medicinske znanosti HAZU, Hrvatskog biološkog društva, Hrvatskog društva za istraživanje raka, European Society for Cancer Research, Hrvatskog liječničkog zbora. Recenzent je za MZOŠ, Slovensku agenciju za znanost, Fonda za razvoj Sveučilišta, HAZU, te brojnih međunarodnih časopisa.

Nagrađena je 2000. godine nagradom "Borislav Nakić" Akademije medicinskih znanosti Hrvatske za najbolji znanstveni rad, i nagradom Hrvatskog liječničkog zbora za mlade članove Zbora u području temeljnih medicinskih znanosti. 2011.g dobitnica je Državne nagrade za znanost za 2010. godinu za značajno znanstveno dostignuće, i nagrade Medicinskog fakulteta za iznimnu znanstvenu produktivnost. Govori engleski, njemački i francuski jezik. Udata je i majka dvoje djece.

<https://mef.unizg.hr/znanost/istrazivanje/web-stranice-projekata/projekt-hrzz-wnt4emt/>

<https://www.researchgate.net/profile/Nives-Pecina-Slaus>

<https://scholar.google.com/citations?user=zVxwOq0AAAAJ&hl=hr>

<https://orcid.org/0000-0002-3334-7671>