**Федеральное государственное бюджетное учреждение**

**«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии**

**имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Департамент профессионального образования**

Кафедра последипломного образования врачей

кандидатский экзамен

по дисциплине **Онкология, лучевая терапия**

по специальности **3.1.6 Онкология, лучевая терапия**

**(Канцерогенез)**

**Перечень вопросов для подготовки к кандидатскому экзамену**

1. Понятия «опухоль», «новообразование», «лейкоз». Доброкачественные и злокачественные новообразования. Классификация злокачественных новообразований.
2. Этиологические факторы канцерогенеза. Современные подходы к классификации канцерогенных агентов и факторов окружающей среды.
3. Химические канцерогены: существующие классификации и роль в развитии злокачественных новообразований человека, методы выявления. Первичная профилактика онкологических заболеваний.
4. Онкогенные вирусы и их роль в возникновении опухолей человека и животных.
5. Роль микробиоты в канцерогенезе. Злокачественные новообразования, вызываемые *Helicobacter pylori* и *Plasmodium falciparum (Malaria).* Основные механизмы канцерогенного действия микробиоты.
6. Физические канцерогены: УФ-облучение, ионизирующая радиация.
7. Многоступенчатость канцерогенеза. Понятие «индукторы канцерогенеза», «промоторы канцерогенеза», «прогрессия опухолей». Инвазия и метастазирование.
8. Системное действие опухоли на организм: кахексия, паранеопластические синдромы.
9. Эпидемиология и этиологические факторы (факторы риска) широко распространенных злокачественных опухолей (рак легкого, желудка, ободочной и прямой кишки, молочной железы, яичника, предстательной железы). Показатели заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний.
10. Экспериментальные модели канцерогенеза (индуцированные и перевиваемые опухоли, трансгенные животные, иммортализация и трансформация клеток в культурах *iп vitro*).
11. Характерные свойства неопластической клетки.
12. Протоонкогены, онкогены и опухолевые супрессоры. Роль в канцерогенезе. Механизмы активации протоонкогенов.
13. Основные компоненты сигнальных путей клетки. Рецепторные тирозинкиназы. G-белки. Сериновые и треониновые протеинкиназы. Транскрипционные факторы.
14. Общие принципы регуляции клеточного цикла: роль циклин-зависимых киназ, «чек-пойнты» клеточного цикла; нарушения контроля клеточного цикла в опухолевых клетках.
15. Генетическая нестабильность опухолевых клеток: механизмы возникновения и роль в канцерогенезе.
16. Апоптоз, аутофагия и некроптоз: физиологическая роль, механизмы индукции, нарушения регуляции в опухолевых клетках.
17. Репликативное старение и иммортализация клеток: механизмы и роль в канцерогенезе.
18. Эпителиально-мезенхимальный переход. Повышение миграционной активности неопластических клеток, механизмы инвазии. Механизмы метастазирования. Понятие «метастатических ниш».
19. Нарушения дифференцировки в опухолевых клетках. Молекулярные маркеры опухолей: роль в диагностике, мониторинге и прогнозировании злокачественных новообразований.
20. Воздействие опухолевых клеток на микроокружение (неоангиогенез, модификации стромы, воспалительные реакции): механизмы и роль в канцерогенезе.
21. Роль врожденного и приобретенного иммунитета в контроле канцерогенеза. Механизмы ухода опухолевых клеток от иммунного надзора.
22. Принципы и способы противоопухолевой терапии. Молекулярные мишени химиотерапии и таргетной терапии, иммунотерапии, терапии с использованием эпигенетических модуляторов.
23. Механизмы возникновения устойчивости к лекарственной терапии.
24. Основные подходы в лучевой терапии. Использование рентгеновского и гамма-излучений в дистанционной лучевой терапии. Контактная лучевая терапия (брахитерапия). Радионуклидная терапия.
25. Механизмы развития осложнений при проведении лучевой терапии. Понятие толерантные дозы. Механизмы развития устойчивости к лучевой терапии.
26. Наследственные опухоли человека, генетические изменения, лежащие в их основе.
27. Онкогенные вирусы человека (HPV, HBV, НВС, EBV, HHV-8, HTLV-1, )
28. Механизмы вирус-ассоциированного канцерогенеза
29. Роль *Helicobacter pylori* в развитии новообразований человека
30. Химические и физические канцерогены, механизмы действия, профессиональный рак
31. Генотоксические и эпигенетические химические канцерогены, инициаторы и промоторы опухолевого роста
32. Гормональный канцерогенез, роль стероидных гормонов и их рецепторов в развитии рака молочной железы и предстательной железы
33. Протоонкогены и онкогены: классификация, функции, механизмы активации в новообразованиях человека.
34. Опухолевые супрессоры: классификация, функции, механизмы инактивации в новообразованиях человека.
35. Механизмы регуляции клеточной пролиферации (эндокринная, паракринная, аутокринная), их особенности в новообразованиях
36. Структурные изменения рецепторных и нерецепторных тирозинкиназ в опухолевых клетках, их роль в канцерогенезе
37. Изменения активности РI3К в опухолевых клетках
38. Изменения активности МАР-киназных каскадов в опухолевых клетках
39. Онкобелки семейства Ras: роль в канцерогенезе, основы онкогенного действия
40. Транскрипционные факторы в канцерогенезе
41. Изменения активности ингибиторов циклин-зависимых киназ семейств Ink и Cip/Kip в опухолях человека.
42. Нарушения функции каспаз, белков семейства Вс12 и «рецепторов-смерти» Fas, Trail в опухолевых клетках
43. р53 и его гомологи. Нормальная функция, изменения в опухолевых клетках. Роль дисфункции р53 в канцерогенезе. Синдром Ли-Фраумени
44. pRb и его гомологи. Роль в регуляции клеточного цикла и дифференцировки. Механизмы инактивации pRb в опухолевых клетках
45. Роль нарушений структуры и экспрессии генов BRCA1 и BRCA2 в развитии рака молочной железы и яичника.
46. Ангиогенез, васкулогенез и васкулогенная мимикрия. Ангиогенные и антиангиогенные факторы, регулирующие кровоснабжение опухолей
47. Нарушения дифференцировки гемопоэтических клеток в развитии лейкозов и лимфом
48. Факторы, индуцирующие эпителиально-мезенхимальный переход в опухолях: роль TGFp1, Snail, Slug, Notch, HNF4
49. Механизмы развития генетической нестабильности опухолевых клеток: понижение точности репликации ДНК, эффективности репарации повреждений ДНК, нарушения сегрегации хромосом, повышение уровня эндогенных канцерогенных соединений.
50. Эпигенетические изменения в опухолевых клетках. Роль и механизмы изменений метилирования ДНК в опухолевых клетках
51. Особенности метаболизма опухолевых клеток, эффект Варбурга.
52. Некодирующие РНК в канцерогенезе
53. Генетические основы лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Р-гликопротеин и другие АВС-транспортеры в развитии множественной лекарственной устойчивости.
54. Современные представления о регуляции активности генов. Методы анализа структуры и функции генов. Основные результаты, полученные при секвенировании генома опухолевых клеток человека.
55. Методы переноса генетической информации на клеточном и организменном уровнях, "knock-down" и "knock-in" технологии в онкологических исследованиях, методы генетического редактирования.
56. Особенности разработки противоопухолевых лекарственных препаратов. Значение Принципов надлежащей лабораторной практики для разработки лекарственных средств.
57. Доклинические исследования как этап создания противоопухолевого лекарственного средства.
58. Клеточные модели и методы оценки цитотоксической активности. Культуры опухолевых клеток, 3D модели: сфероиды, тумороиды, ко-культуры.
59. Животные модели и методы оценки противоопухолевой активности. Сингенные и ксенографтные модели.
60. Особенности доклинического токсикологического изучения противоопухолевых лекарственных средств.
61. Доклиническая оценка эффективности и безопасности клеточных, генных или генно-модифицированных препаратов.
62. Биофармация как теоретическая основа разработки лекарственных препаратов. Влияние фармацевтических факторов на биологическую доступность, биоэквивалентность и стабильность лекарственных препаратов.
63. Классификация противоопухолевых препаратов: цитостатики и таргетные препараты; мишени и механизм действия; примеры использования при лечении опухолей разных локализаций.
64. Гормональная терапия и ингибиторы рецепторов стероидных гормонов: механизм действия, резистентность к терапии; примеры использования при лечении опухолей разных локализаций.
65. Иммунотерапия опухолей. Мишени, механизм действия, особенности применения блокаторов контрольных точек иммунитета.
66. Основные принципы адоптивной иммунотерапии злокачественных новообразований. Активированные лимфоциты. Вакцины на основе антиген-презентирующих клеток.
67. Основные принципы регуляции врожденного и адаптивного иммунитета. Теории иммунологического надзора и иммуноредактирования.
68. Противоопухолевые вакцины: классификация, способы получения, механизм действия. Онколитические вирусы: механизм действия.
69. Эффекторы врожденного и приобретенного иммунитета. Иммунофенотип и функции макрофагов, дендритных клеток, NК-клеток, нейтрофилов, Т- и В- лимфоцитов.
70. Опухолевый ангиогенез. Принципы и препараты антиангиогенной терапии и особенности их исследования.
71. Генная инженерия в терапии рака. Принципы создания и направленной доставки генетических конструкций.
72. Планирование биологического эксперимента. Понятие отрицательный и положительный контроль, нулевая и альтернативная гипотеза.
73. Статистические методы обработки результатов. Нормальность распределения. Параметрические и непараметрические методы анализа данных.
74. Основные методы молекулярного фенотипирования, используемые для оценки прогностических и предиктивных маркеров опухоли.
75. Молекулярно-генетические методы исследования опухолей. Способы выявления геномных, хромосомных и генных мутаций в клетке.
76. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в развитии злокачественных заболеваний. Маркеры и способы молекулярной диагностики.
77. Виды и механизмы развития лекарственной резистентности к цитостатикам, таргетным препаратам и к иммунотерапии.
78. Основы биобанкирования. Основные типы образцов, особенности хранения и контроля качества.

**РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. J. Weinbeгg R.A. The Biology of cancer. Garland Science, NY-Oxford, 2006, 864 р.
2. Hanahan О., Weinberg R.A. Hallmarks of Сапсеr: The Next Generation. Cell, 2011, 14, 144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
3. Молекулярный канцерогенез /Под ред. М.А.Красильникова и И.Б.Зборовской // ООО ИД "АБВ-пресс" Москва, 2016. 416 стр.
4. Канцерогенез (под ред. Д.Г. Загидзе), Москва, Научный Мир, 2002.
5. Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Максимова В.П., Соленова Л.Г., Якубовская М.Г. Химический канцерогенез и первичная профилактика рака// ООО ИД "АБВ-пресс" Москва, 2020. 492 стр.
6. Молекулярная онкология: от вирусной теории к лечению рака. Киселев Ф.Л., Имянитов Е.Н., Киселева Н.П., Левина Е.С. 2013 г.
7. Загидзе Д.Г. Эпидемиология и этиология онкологическ их заболеваний. / В книге: «Энциклопедия клинической онкологии» (под ред. М.И. Давыдова), Москва, ООО «РЛС». 2004», 2004, с. 60-106.
8. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М. Профилактика злокачественных новообразований // Успехи молекулярной онкологии. 2017. 4, № 2, стр. 8-25. https://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-2-8-25
9. Заботина Т.Н., Черткова А.И., Борунова А.А., Шоуа И.Б., Кадагидзе З.Г. Может ли организм излечить себя от рака? Основные звенья иммунной системы и их роль в противоопухолевой защите. Злокачественные опухоли. 2023. 13: 3 стр. 100-103. [doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-100-103](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-100-103)
10. Шелепова В.М. Основные опухолевые маркеры. В кн. «Энциклопедия клинической онкологии» (под.ред. Давыдова М.И.), Москва, ООО «РЛС», 2004, с. 126-132.
11. Альбертс Б., Хопкин К., Брей Д. Основы молдекулярной биологии клетки 2018. Лаборатория знаний - 768 стр.
12. Лучевая терапия (радиотерапия) / под ред. Г.Е. Труфанова - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 208 с.
13. Альбертс Б., Джонсон А., Льюис Д. и др. Молекулярная биология клетки: в 3-х томах. – М.: ИКИ, 2013. – 808 с.
14. Молекулярный канцерогенез / под ред. М.А. Красильникова, И.Б.Зборовской. – М.: ООО ИД "АБВ-пресс", 2016. – 416 с.
15. С. Гланц. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. – 459 с.
16. Housman G., Byler S., Heerboth S. et al. Drug resistance in cancer: an overview//Cancers. – 2014. – Vol. 6, No 3. P.1769–1792. doi:10.3390/cancers6031769
17. Корман Д. Б. Основы противоопухолевой терапии. – М.: Практическая медицина, 2006. – 503 с.
18. Корман Д.Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов. – М.: Практическая медицина, 2014. – 333 с.
19. Корман Д.Б. Эндокринная терапия злокачественных опухолей. – М.: Практическая медицина, 2010. – 400 с.
20. Liu J., Fu M., Wang M. et al. Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress. J Hematol Oncol 15, 28(2022). doi.org/10.1186/s13045-022-01247-x
21. Waldman A.D., Fritz J.M., Lenardo M.J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice//Nat Rev Immunol. – 2020. – No 20. P. 651–668. [doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5)
22. Martins F., Sofiya L., Sykiotis G.P. et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance//Nat Rev Clin Oncol. – 2019. – No 16. P. 563–580. [doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0](https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0)
23. J. Weinbeгg R.A. The Biology of Cancer. – NY-Oxford: Garland Science, 2006. – 864 р.
24. Hanahan О., Weinberg R.A. Hallmarks of Сапсеr: The Next Generation//Cell. – 2011. – Vol. 144. No 5. P.646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
25. Канцерогенез /под ред. Д.Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.
26. Киселев Ф.Л., Имянитов Е.Н., Киселева Н.П., Левина Е.С. Молекулярная онкология: от вирусной теории к лечению рака. – M.: ГЕОС, 2013. – 152 с.
27. Заботина Т.Н., Черткова А.И., Борунова А.А., Шоуа И.Б., Кадагидзе З.Г. Может ли организм излечить себя от рака? Основные звенья иммунной системы и их роль в противоопухолевой защите//Злокачественные опухоли. – 2023. – N 3s1 (13). – C. 100–103. [doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-100-103](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-100-103).
28. Шелепова В.М. Основные опухолевые маркеры. В кн. Энциклопедия клинической онкологии / под. ред. М.И. Давыдова. – М.: ООО «РЛС», 2004. – C. 126–132.
29. Альбертс Б., Хопкин К., Брей Д. Основы молекулярной биологии клетки / под ред В.В. Гейдебрехт. – M.: Лаборатория знаний, 2018. – 768 с.
30. Кособокова Е.Н., Калинина Н.А., Барышникова М.А., Покровский В.С., Солопова О.Н., Богуш Т.А., Косоруков В.С. Биоресурсные коллекции: алгоритмы формирования и функционирования, фундаментальная и прикладная значимость//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – N 22 (11). – C.3654. [doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3654](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3654)
31. Иммунология по Ярилину: учебник /под ред. С.А. Недоспасова, Д.В. Купраша. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 808 с. doi.org/10.33029/9704-4552-5-IA-2021-1-808