

«УТВЕРЖДАЮ»

Декан биологического факультета МГУ

Академик

М.П.Кирпичников

2015 г.



Рабочая программа дисциплины (модуля)

1. Код и наименование дисциплины (модуля): «**Онкоиммунология**»
2. Уровень высшего образования – подготовка научно-педагогических кадров в аспирантуре.
3. Направление подготовки – **06.06.01 Биологические науки**. Направленность (профиль) программы – **Иммунология**.
4. Место дисциплины (модуля) в структуре ООП: вариативная часть ООП (осенний семестр), спецкурс по выбору (читается на кафедре иммунологии)
5. Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями выпускников)

Формируемые компетенции (код компетенции)	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю)
<i>УК-1: Способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерированию новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях</i>	Владеть: навыками анализа методологических проблем, возникающих при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях Код В1 (УК-1) Владеть: навыками критического анализа и оценки современных научных

	<p>достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях</p> <p>Код В2 (УК-1)</p>
<p>УК-2 Способность проектировать и осуществлять комплексные исследования, в том числе междисциплинарные, на основе целостного системного научного мировоззрения с использованием знаний в области истории и философии науки.</p>	<p>Знать: методы научно-исследовательской деятельности</p> <p>Код З1 (УК-2)</p>
<p>УК-3: Готовность участвовать в работе российских и международных исследовательских коллективов по решению научных и научно-образовательных задач</p>	<p>Владеть: технологиями оценки результатов коллективной деятельности по решению научных и научно-образовательных задач, в том числе ведущейся на иностранном языке</p> <p>Код В2 (УК-3)</p>
<p>УК-4: Готовность использовать современные методы и технологии научной коммуникации на государственном и иностранном языке</p>	<p>Владеть: навыками анализа научных текстов на государственном и иностранном языках</p> <p>Код В1 (УК-4)</p> <p>Знать: стилистические особенности представления результатов научной деятельности в устной и письменной форме на государственном и иностранном языках</p> <p>Код З2 (УК-4)</p>
<p>ОПК-1 Способность самостоятельно осуществлять научно-исследовательскую деятельность в соответствующей профессиональной области с использованием современных методов исследования и информационно-коммуникационных технологий</p>	<p>Уметь: собирать, отбирать и использовать необходимые данные и эффективно применять количественные методы их анализа</p>

Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине (модулю) приведены в Приложении.

6. Объем дисциплины (модуля) составляет 3 зачетных единицы, всего 108 академических часов, из которых 28 часов составляет контактная работа аспиранта с преподавателем (28 часов занятий лекционного типа) и 80 часов составляет самостоятельная работа аспиранта (выполнение домашних заданий).

7. Входные требования для освоения дисциплины (модуля), предварительные условия:

ЗНАТЬ: физиологии человека и животных, гистологии, молекулярной биологии, иммунологии (на уровне программ специалиста/магистра), теоретические и методологические основы биологических научных исследований

УМЕТЬ: выработать на основе рационального анализа экспериментальных результатов свою точку зрения в вопросах иммунологии и отстаивать ее во время дискуссии со специалистами и неспециалистами; читать и реферировать научную литературу в области иммунологии, в том числе на иностранных языках, при условии соблюдения научной этики и авторских прав.

ВЛАДЕТЬ: современными информационно-коммуникационными технологиями, иностранным языком.

8. Образовательные технологии: классические лекционные технологии.

9. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и виды учебных занятий

Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины (модуля), форма промежуточной аттестации по дисциплине (модулю)	Всего (часы)	В том числе								
		Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем), часы из них					Самостоятельная работа обучающегося, часы из них			
		Занятия лекционного типа	Занятия семинарского типа	Групповые консультации	Индивидуальные консультации	Учебные занятия, направленные на проведение текущего контроля успеваемости коллоквиумы, практические контрольные занятия и др)*	Всего	Выполнение домашних заданий	Подготовка рефератов и т.п.	Всего
Введение в онкоиммунологию	6	2					2	4		4
Иммунный надзор над опухолями человека	6	2					2	4		4
Экспериментальные доказательства иммунного редактирования опухолей на мышинных моделях	10	2					2	8		8
Опухолевые антигены. Классификация, причины иммуногенности	6	2					2	4		4
Использование опухолевых антигенов для диагностики	10	2					2	8		8

Фундаментальные основы адоптивной клеточной терапии	6	2					2	4		4
Современные подходы к адоптивной клеточной терапии.	10	2					2	8		8
Противораковые вакцины	6	2					2	4		4
Воспаление и рак	10	2					2	8		8
Противоопухолевый иммунный ответ на фоне цитотоксической терапии	6	2					2	4		4
Антитела в иммунотерапии рака	10	2					2	8		8
Современные успехи антительной терапии рака. Онколитические вирусы.	6	2					2	4		4
Современные мышинные модели для "блокады контрольных точек".	10	2					2	8		8
Современные мышинные модели для идентификации индивидуальных мутантных опухолевых пептидов.	6	2					2	4		4
Промежуточная аттестация - зачет										
Итого	108	28					28	80		80

10. Учебно-методические материалы для самостоятельной работы аспирантов.

Конспекты лекций, аудио- и видеозаписи лекций, файлы презентаций лекций, основная и дополнительная учебная литература (см. п.11)

11. Ресурсное обеспечение:

Основная литература

1. Ярилин А.А. Иммунология. М.: "Гэотар- Медиа", 2010. 752 с.
2. Janeway, Charles A.; Travers, Paul; Walport, Mark; Shlomchik, Mark New York and London: Garland Science; 8th edition (2012).
3. H.Schreiber. Tumor Immunology. In: Fundamental Immunology 5th edition (August 2003), W.E.Paul (Editor).
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-674.

Дополнительная литература

1. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. Annu Rev Immunol. 2011 Apr 23;29:235-271.
2. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011 Mar 25;331(6024):1565-1570.
3. Blankenstein T, Coulie PG, Gilboa E, Jaffee EM. The determinants of tumour immunogenicity. Nat Rev Cancer. 2012 Mar 1;12(4):307-313.
4. Matsushita et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. Nature. 2012 Feb 8;482(7385):400-404.
5. Yadav et al. Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. Nature. 2014 Nov 27;515(7528):572-576.
6. Gubin et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. Nature. 2014 Nov 27;515(7528):577-581.

Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»

Перечень используемых информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса, включая программное обеспечение, информационные справочные системы (при необходимости):

Описание материально-технической базы.

Кафедра иммунологии биологического факультета МГУ располагает необходимым аудиторным фондом, компьютерами, проекторами и экранами, аудиоаппаратурой.

12. Язык преподавания: русский

13. Преподаватель (преподаватели): профессор кафедры иммунологии Д.В. Купраш



**Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине (модулю) «Онкоиммунология»
на основе карт компетенций выпускников**

РЕЗУЛЬТАТ ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)	КРИТЕРИИ и ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю), баллы БРС					ОЦЕНОЧНЫЕ СРЕДСТВА
	1,	2	3	4	5	
Владеть: навыками анализа методологических проблем, возникающих при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях Код В1 (УК-1)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, реферат, зачет
Владеть: навыками критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях Код В2 (УК-1)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- - индивидуальное собеседование, реферат, зачет
Знать: методы научно-исследовательской деятельности Код З1(УК-2)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, реферат, зачет
Владеть:	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, реферат,

технологиями оценки результатов коллективной деятельности по решению научных и научно-образовательных задач, в том числе ведущейся на иностранном языке Код В2(УК-3)						<i>зачет</i>
Знать: стилистические особенности представления результатов научной деятельности в устной и письменной форме на государственном и иностранном языках Код 32(УК-4)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, реферат, <i>зачет</i>
Владеть: навыками анализа научных текстов на государственном и иностранном языках Код В1(УК-4)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, реферат, <i>зачет</i>
Уметь: собирать, отбирать и использовать необходимые данные и эффективно применять количественные методы их анализа	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, реферат, <i>зачет</i>

Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения

Примеры вопросов к промежуточному контролю (темы рефератов, вопросы для индивидуального собеседования):

1. Адоптивная клеточная терапия с применением генетически модифицированных лимфоцитов.
2. Аргументы в пользу существования иммунного надзора у человека.
3. Вакцины на основе дендритных клеток на примере Provenge.
4. Вирус папилломы человека и рак шейки матки.
5. GM-CSF как системный адъювант. Критерии оценки эффективности противораковой вакцинации на примере пептидных вакцин против меланомы.
6. Гипотеза иммунного надзора над опухолями. Иммунный контроль над опухолями вирусного происхождения. Концепция иммуноредактирования опухолей.
7. Забарьерные антигены как частный случай дифференцировочных антигенов, паранеопластические синдромы.
8. Иммунитет к химически индуцированным опухолям у мышей.
9. Имуногенная клеточная гибель, известные молекулярные маркеры.
10. Использование эндогенного и экзогенного ФНО в современных протоколах лечения злокачественных новообразований.
11. Ключевая роль эффективного Т-клеточного узнавания в подавлении опухолевого роста.
12. Механизмы противоопухолевого действия антител.
13. Молекулярный анализ процесса иммуноредактирования экспериментальных опухолей при помощи глубокого секвенирования.
14. Моноклональная гаммапатия неустановленной значимости и множественная миелома как пример фазы равновесия.
15. Онкогенные вирусы. Вирусогенетическая теория рака. Статистика связи инфекций и рака.
16. Онкогенные вирусы.
17. Опухолевые антигены. Классификация и причины иммуногенности.
18. Связь рака и воспаления, различные «источники» воспаления, роль NF- κ B и IL-6 в развитии опухолей.
19. Предварительное кондиционирование реципиента при адоптивной клеточной терапии: цель, методы, происходящие при кондиционировании молекулярные и клеточные события.

20. Примеры терапевтических антител к мишеням на иммунных клетках; спектр возможных мишеней. Примеры терапевтических антител к опухолевым мишеням.
21. Рациональный подход к выбору пептидов и биомаркеров для пептидной вакцинации на примере вакцины IMA901.
22. Роль дендритных клеток в противоопухолевом иммунитете.
23. Роль Т клеток и макрофагов в индукции и поддержании или в подавлении воспаления в жировой ткани. Роль хронического воспаления в различных заболеваниях.
24. Современные примеры внедрения иммунотерапевтических подходов в онкологическую практику.
25. Спонтанные злокачественные опухоли у иммунодефицитных мышей.
26. Т- и В-клеточные раковые антигены, «epitope spreading».
27. Токсины Коли. Открытие фактора некроза опухоли (ФНО).
28. Экспериментальная демонстрация иммуноредактирования опухолей и фазы равновесия между опухолью и иммунитетом.

ПРОГРАММА

зачета по спецкурсу «Онкоиммунология»

Тема № 1. Введение в онкоиммунологию

Предмет онкоиммунологии. История онкоиммунологии. Феномен регрессии злокачественных опухолей после перенесенного инфекционного заболевания. Токсины Коли, история Cancer Research Institute (CRI). Открытие фактора некроза опухоли (ФНО). Использование эндогенного и экзогенного ФНО в современных протоколах лечения злокачественных новообразований. Онкогенные вирусы. Вирусогенетическая теория рака. Статистика связи инфекций и рака. Гипотеза иммунного надзора над опухолями. Роль иммунной системы в контроле канцерогенеза. Концепция иммуноредактирования опухолей. Современные примеры внедрения иммунологических подходов в онкологическую практику: (checkpoint blockade) и вакцины на основе дендритных клеток.

Тема № 2. Иммунный надзор над опухолями человека

Противоопухолевый иммунный надзор в рамках концепции "трех Е". Аргументы в пользу существования иммунного надзора у человека. Иммунный контроль над опухолями вирусного происхождения. Вирус папилломы человека и рак шейки матки. Моноклональная гаммапатия неустановленной значимости и множественная миелома как пример фазы равновесия.

Тема № 3. Экспериментальные доказательства иммунного редактирования опухолей на мышинных моделях

Иммунитет к химически индуцированным опухолям у мышей. Спонтанные злокачественные опухоли у иммунодефицитных мышей. Экспериментальная демонстрация иммуноредактирования опухолей и фазы равновесия. Молекулярный анализ процесса иммуноредактирования экспериментальных опухолей при помощи глубокого секвенирования.

Тема № 4. Опухолевые антигены. Классификация, причины иммуногенности

Системы классификации опухолевых антигенов. Структурные мотивы белков, предрасполагающие к аутоантигенности. Т- и В-клеточные антигены, кооперация Т- и В-клеток при осуществлении иммунного ответа, «epitope spreading». Уникальные, групповые (shared), опухолеспецифичные и опухолеассоциированные антигены.

Тема № 5. Использование опухолевых антигенов для диагностики

Опухолеассоциированные изменения структуры, тканевой локализации, количества и «временных рамок» экспрессии белков как иммуногенные стимулы. Механизмы возникновения и особенности иммунного ответа на забарьерные, сверхэкспрессированные, мутационные антигены и антигены с aberrantными пост-трансляционными модификациями. Диагностическое использование иммунного ответа на опухолеассоциированные антигены.

Тема № 6. Фундаментальные основы адоптивной клеточной терапии

Ключевая роль эффективного Т-клеточного узнавания в подавлении опухолевого роста. Мышиная модель опухоли, управляемо чувствительной как к Т-клеточной, так и к химиотерапии. Адоптивная клеточная терапия (АКТ): общие представления, история, базовая методика и модификации процедуры.

Предварительное кондиционирование реципиента: цель, методы, происходящие при кондиционировании молекулярные и клеточные события. Кратковременная селективная деплеция Т-лимфоцитов у раковых больных как самостоятельный терапевтический фактор.

Тема № 7. Современные подходы к адоптивной клеточной терапии.

АКТ с применением генетически модифицированных лимфоцитов. Клинически значимые успехи АКТ. РТПХ как возможный побочный эффект АКТ вследствие формирования гетеродимеров с эндогенными цепями TCR. Современные представления о направлениях совершенствования метода.

Тема № 8. Противораковые вакцины

Противораковые вакцины на основе дендритных клеток. Способы получения зрелых дендритных клеток *in vitro* и способы "нагрузки" на них антигена. Иммунотерапия гормоннезависимого РПЖ. Критерии оценки эффективности противораковой вакцинации на примере пептидных вакцин против меланомы. GM-CSF как системный адъювант. Сопутствующие аутоиммунные реакции и другие благоприятные прогностические признаки при терапевтической вакцинации. Ускользание от иммунного надзора в региональных метастазах. Корреляция гуморального ответа на вакцинацию с клеточным. Платформа XPRESIDENT как пример удачной пептидной противораковой вакцинации.

Тема № 9. Воспаление и рак

Роль воспаления на различных стадиях раковой трансформации. Инфильтрация иммунных клеток в опухоль как прогностический признак. Пространственная и временная динамика инфильтрации лимфоцитов в опухоль, понятие об "Immunoscore". Аргументы в пользу проканцерогенной роли воспаления. Хронические инфекции как предшественник канцерогенного воспаления. Роль системы NFκB и провоспалительных цитокинов в контроле канцерогенного воспаления. Канцерогенная роль хронического воспаления, вызванного ожирением. Воспаление, вызванное опухолевым процессом. Использование воспалительных реакций в противоопухолевой терапии.

Тема № 10. Противоопухолевый иммунный ответ на фоне цитотоксической терапии

Негативные и позитивные эффекты цитотоксической терапии на противоопухолевый иммунный ответ. Клинические и экспериментальные примеры (на концептуальном уровне, подробности не обязательны). Абскопальный ("bystander") эффект лучевой терапии. Механизмы стимулирующего действия цитотоксической терапии на иммунную систему. Концепция иммуногенной клеточной гибели. Молекулярные факторы, необходимые для индукции ICD и их рецепторы. Теоретические способы «конверсии» неиммуногенной клеточной гибели в иммуногенную. Концепция иммунохимиотерапии.

Тема № 11. Антитела в иммунотерапии рака

Механизмы противоопухолевого действия антител: прямая цитотоксичность. усиление специфического иммунного ответа на опухоль, подавление ангиогенеза. Использование моноклональных антител для вторичного таргетинга раковых клеток: радиоизотопы, токсины, биспецифические реагенты. Примеры терапевтических антител к опухолевым мишеням (в том числе VEGF). Примеры существующих терапевтических антител к мишеням на иммунных клетках; спектр возможных мишеней.

Тема № 12. Современные успехи антительной терапии рака. Онколитические вирусы.

Безопасность терапевтических антител на примере антитела TGN1412 против CD28. Онколитические вирусы. Успехи в блокаде иммунологических чекпойнтов и идентификации индивидуальных мутантных пептидов. CB8+PD-L1+ Т-клетки как прогностический маркер успеха "блокады контрольных точек".

Тема № 13. Современные мышинные модели для "блокады контрольных точек".

По материалам Yadav et al. Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. Nature. 2014 Nov 27;515(7528):572-576.

Тема № 14. Современные мышинные модели для идентификации индивидуальных мутантных опухолевых пептидов.

По материалам Gubin et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. Nature. 2014 Nov 27; 515(7528):577-581. (072)