

DOKTORANTŪROS STUDIJŲ DALYKO SANDAS

Dalyko pavadinimas	Mokslo kryptis (šaka) kodas	Fakultetas	Katedra
Prognostiniai ir predikciniai imunologiniai žymenys 6 kreditai (160 val.)	Medicina (06 B) Imunologija, serologija, transplantacija (B500)	Medicinos	Patologijos, teismo medicinos ir farmakologijos katedra
Studijų būdas	Kreditų (valandų) skaičius	Studijų būdas	Kreditų (valandų) skaičius
Paskaitos	-	Seminarai	-
Konsultacijos	0,5 kredito (13 val.)	Individualus darbas	5,5 kredito (147 val.)

Dalyko anotacija:

Dalyko tikslas yra įgyti žinių ir suprasti šiuolaikinės vėžio ir autoimuninių ligų imunoterapijos principus bei prognostinių ir predikcinių imunologinių žymenų reikšmę.

Tematika.

Fundamentinės ir klinikinės imunologijos pagrindai. Imuninės sistemos ląstelės ir organai. Monocitai, makrofagai, dendritinės ląstelės, T, B ir NK limfocitai, plazminės ląstelės. Imuninės sistemos ląstelių fenotipai. Limfocitų subpopuliacijos, jų fenotipai. Fenotipo nustatymo metodai. Informaciją pernešančios imuninės sistemos molekulės, citokinai (interferonai, interleukinai, hemopoetiniai augimo faktoriai). Įgimtos ir adaptyvinės imuninės sistemos reakcijos. Efektoriniai įgimtų ir adaptyvinių imuninių reakcijų mechanizmai. Antigenai, žmogaus leukocitų antigenų (ŽLA) molekulės, antigeno pateikimo mechanizmai. Antigeną pateikiančios ląstelės. B limfocitų aktyvacija, imunoglobulinų funkcijos. T limfocito receptoriai. T helperių aktyvacija. Citotoksiniai T limfocitai. Imuninio atsako iniciacija. Imuninio atsako palaikymas, atminties T ląstelės. Imuninio atsako reguliacija, T reguliaciniai limfocitai. Neuroendokrininės ir imuninės sistemos ryšys. Imuninės sistemos reakcijos į piktybinius navikus: navikiniai antigenai, navikų imunogeniškumas, efektoriniai priešnavikiniai mechanizmai. Vėžio imunostimuliacijos teorija. Tolerancijos mechanizmai. Autoimuninės reakcijos. Hiperjautrumas (I, II, III, IV tipai). Atopija ir alerginis uždegimas. Autoimuninės endokrinopatijos. Autoimuniniai hematologiniai sutrikimai. Autoimuniniai virškinamojo trakto, kepenų pakenkimai. Autoimuninės neurologinės ligos. Autoimuninės odos ligos. Autoimuninės inkstų ligos. Reumatinės ligos ir spondilioartropatijos. Autoimuninės jungiamojo audinio ligos. Vaskulitai.

Personalizuotos ir predikcinės medicinos samprata. Ląstelės ciklo kritinių periodų reikšmė senėjimui, širdies ir kraujagyslių ligoms, neiroid degeneracinėms ligoms ir vėžiui. Plazmoje ir serume cirkuliuojančios nukleorūgštys; jų reikšmė ligų diagnostikai ir prognozės nustatymui. Farmakogenetika ir atsako į gydymą numatymas (predikcija). Naujų technologijų reikšmė predikcinei ir personalizuotai medicinai. Omikos apibūdinimas (genomika, transkriptomika, epigenomika, proteomika, metabolomika, interaktomika, citomika, bioinformatika). Aukšto pajėgumo technologijų reikšmė naujų gydymo taikinių ir vaistų paieškai, vaistų veikimo mechanizmų, šalutinio poveikio ir nepageidaujamos tarpusavio sąveikos tyrimams. Citomikos (molekulinės ląstelių sistemų analizės) panaudojimas atsako į

gydymą numatymui. Negenominiai veiksniai personalizuotoje medicinoje. Imunologiniai prognostiniai ir predikciniai žymenys.

Vėžio imunoterapija, prognostiniai ir predikciniai imunologiniai žymenys.

Citokinių panaudojimas vėžio gydymui. Interferonas- α , interleukinas-2, naviko nekrozės faktorius- α . Šių citokinių veikimo mechanizmai, šalutiniai poveikiai. Išplitusio inkstų vėžio gydymas citokiniais. Metastazavusios melanomos gydymas citokiniais. Adjuvantinis melanomos gydymas interferonu- α . Autoantikūnų susidarymo ligonio organizme gydymo citokiniais metu reikšmė. Teigiami ir neigiami vėžio imunoterapijos citokiniais aspektai. Potencialūs atsako į citokinus biožymenys (infiltruojančios naviką imuninės sistemos ląstelės, periferinio kraujo limfocitai, dendritinės ląstelės, T reguliaciniai limfocitai).

Monokloninių antikūnų panaudojimas vėžio gydymui. Monokloninių antikūnų veikimo mechanizmai. Tiesiogiai vėžines ląsteles veikiantys antikūnai, antiangiogeniniai antikūnai, imuninį atsaką moduluojantys antikūnai. Nuo antikūnų priklausomas ląstelių citotoksiškumas (ADCC), nuo komplemento priklausomas citotoksiškumas (CDC). Imunoglobulino G receptorių ($Fc\gamma RIIa$, $Fc\gamma RIIb$, $Fc\gamma RIIIa$) genų polimorfizmo reikšmė atsako į gydymo monokloniniais antikūnais predikcijai. T limfocitų subpopuliacijų pokyčiai gydant monokloniniais antikūnais. T limfocitų reikšmė terapinio efekto predikcijai.

Terapinės vėžio vakcinos. Vėžinių ląstelių vakcinos, antigenų vakcinos, dendritinių ląstelių vakcinos, DNR vakcinos, vektorių panaudojimas kuriant vakcinas. T reguliacinių limfocitų kiekio reikšmė terapiniam atsakui į vėžio vakcinas.

Adoptyvinė ląstelių terapija. Alogeninė hematopoetinių ląstelių transplantacija, donoro limfocitų infuzijos, T limfocitų transplantacija imunosupresuotiems ligoniams. Transplanuojamų limfocitų fenotipo reikšmė terapiniam efektui.

Autoimuninių ligų imunoterapija, galimi prognostiniai ir predikciniai imunologiniai žymenys. Į B ir į T limfocitus nukreipta autoimuninių ligų terapija. Nemieloablacinė kamieninių ląstelių transplantacija. Prognostiniai ir predikciniai imunologiniai žymenys autoimuninių ligų imunoterapijoje.

Rekomenduojama literatūra:

1. Mary Louise Turgeon. Immunology & Serology in Laboratory Medicine, 4th Edition, Elsevier, 2008, ISBN: 9780323043823
2. Jain, Kewal K. Textbook of Personalized Medicine. Springer, 2009, 419 p., ISBN: 978-1-4419-0768-4
3. Mark Peakman, and Diego Vergani. Basic and Clinical Immunology, 2nd Edition, Elsevier, 2009, ISBN: 9780443100826
4. Abul K. Abbas , and Andrew H. Lichtman. Basic Immunology Updated Edition, 3rd Edition, Elsevier, 2010, ISBN: 9781416055693
5. Charoentong P, Angelova M, Efremova M, Gallasch R, Hackl H, Galon J, Trajanoski Z. Bioinformatics for cancer immunology and immunotherapy. Cancer Immunol Immunother. 2012 Nov;61(11):1885-903
6. Paczesny S. Discovery and validation of graft-versus-host disease biomarkers. Blood. 2013 Jan 24;121(4):585-94.
7. Gubin MM, Artyomov MN, Mardis ER, Schreiber RD. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. J Clin Invest. 2015 Sep;125(9):3413-21.
8. Tsang JS. Utilizing population variation, vaccination, and systems biology to

Konsultuojantys dėstytojai:

1. Dainius Characiejus (prof. dr.):

1. **Characiejus D.**, Pašukonienė V., Jonušauskaitė R., Kazlauskaitė N., Aleknavičius, E., Mauricas M., Den Otter W. Peripheral blood CD8^{high}CD57⁺ lymphocyte levels may predict outcome in melanoma patients treated with adjuvant interferon-alpha. *Anticancer Research*. 2008, vol. 28, ISSN 0250-7005 p. 1139-1142.
2. **Characiejus D.**, Jacobs, J.J.L., Pašukonienė V., Kazlauskaitė N., Danilevičiūtė V., Mauricas M., Den Otter W. Prediction of response in cancer immunotherapy. *Anticancer Research*. 2011, vol. 31, ISSN 0250-7005 p. 639-647.
3. **Characiejus D.**, Pašukonienė V., Jacobs J. J.L., Eidukevičius R., Jankevičius F., Dobrovolskienė N., Mauricas M., Van Moorselaar, R. J. A., Den Otter W. Prognostic significance of peripheral blood CD8^{high}CD57⁺ lymphocytes in bladder carcinoma patients after intravesical IL-2. *Anticancer Research*. 2011, vol. 31, ISSN 0250-7005 p. 699-703.
4. Strioga M., Pašukonienė V., **Characiejus D.** CD8⁺CD28⁻ and CD8⁺CD57⁺ T cells and their role in health and disease. *Immunology*. 2011, vol.134, ISSN 0019-2805 p. 17-32.
5. Juršėnaitė J., Girkontaitė I., Mauricas M., Eidukevičius R., Šiaurys A., **Characiejus D.** Bioluminescence imaging of adoptively transferred lymphocytes during allogeneic tumor rejection. *Anticancer Research*. 2015, vol. 35, no. 12. p. 6573-6576, ISSN 0250-7005.

2. Virginija Grabauskienė (prof. dr.):

1. Čelutkienė J, Zakarkaitė D, Skorniakov V, Žvironaitė V, Grabauskienė V, Burca J, Ciparytė L, Laucevičius A. Quantitative approach using multiple single parameters versus visual assessment in dobutamine stress echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound* 2012, 10:31, ISSN 1476-7120 **Impact Factor 1.265**
<http://www.cardiovascularultrasound.com/content/pdf/1476-7120-10-31.pdf>
2. Daunoravičius D, Besusparis J, Žurauskas E, Laurinavičienė A, Bironaitė D, Pankuweit S, Plancoulaine B, Herlin P, Bogomolovas J, **Grabauskienė V**, Laurinavičius A. Quantification of myocardial fibrosis by digital image analysis and interactive stereology. *Diagnostic pathology*. ISSN 1746-1596 2014, vol. 9. Art. no. 114 (10 p.). **Impact Factor 2.41**
<http://www.diagnosticpathology.org/content/9/1/114>
3. Bogomolovas J, Brohm K, Čelutkienė J, Balčiūnaitė G, Bironaitė D, Bukelskienė V, Daunoravičius D, Witt C C, Fielitz J, **Grabauskienė V**, Labeit S. Induction of Ankrd1 in Dilated Cardiomyopathy Correlates with the Heart Failure Progression.. *BioMed Research International*. Received 19 August 2014, Accepted 8 October 2014 ; Article ID 273936, 9 pages. **Impact Factor 2.71.**
<http://www.hindawi.com/journals/bmri/aa/273936/>
4. Daiva Bironaitė, Dainius Daunoravičius, Julius Bogomolovas, Sigitas Cibiras, Dalius Vitkus, Edvardas Zurauskas, Ieva Zasytyte, Kestutis Rucinskis, Siegfried Labeit, Algirdas Venalis, **Virginija Grabauskienė**. Molecular mechanisms behind progressing chronic inflammatory dilated cardiomyopathy. *BMC Cardiovascular Disorders* (2015)15:26.

doi:10.1186/s12872-015-0017-1 Published: 26 March 2015 ISSN 1471-2261. **Impact Factor 1.5**. <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-015-0017-1>

5. Bogomolovas J, Gasch A, Bajoras V, Karčiauskaite D, Šerpytis P, **Grabauskiene V**, Labeit D, Labeit S. Cardiac specific titin N2B exon is a novel sensitive serological marker for cardiac injury. *International Journal of Cardiology* 212 (2016) 232–234. **Impact Factor 4.638** <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.045>

Vilniaus universiteto Medicinos, Odontologijos ir Visuomenės sveikatos kryptių mokslo doktorantūros komitetų ir Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Mokslo komiteto teikimu patvirtinta Medicinos fakulteto Taryboje 2016-10-18 d. protokolo Nr. (1.1.)-150000-TP-7(618).

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Dekanas Prof. (HP) dr. Algirdas Utkus: