

Mokymo programa *Paveldimas vėžys gydytojo praktikoje*

Klausytojai: visų specialybių gydytojai, medicinos genetikai, medicinos biologai. Vienoje grupėje – 10 klausytojų.

Trukmė: 5 d. po 8 val. per dieną. Viso 40 akad. val.

Kursų turinys: 1) Kursų pristatymas. Bazinių žinių anketinė apklausa. Rezultatų aptarimas (1 akad. val.); 2) Paskaitų 15 (36 akad. val.); 3) Žinių patikrinimas. Rezultatų įvertinimas ir aptarimas. Kursų apibendrinimas (3 akad. val.).

Piktybinių navikų epidemiologija, patogenezė

Paskaita. 2 val. Piktybinių navikų paplitimas Lietuvoje ir pasaulyje. Sporadiniai ir šeiminiai navikai. Genomo mutacijos – vėžio patogenezės pagrindas. Egzogeniniai ir endogeniniai mutagenai. DNR pažeidimų taisymo sistemos. Daugiapakopis onkogenozės procesas. Sporadiniai ir šeiminiai navikai. Piktybinės ląstelės savybės. Navikinio audinio procesai. Onkogenozės mechanizmai. Genų, dalyvaujančių onkogenozės procese, grupės (onkogenai, auglių slopinantys genai, genomo stabilumo kontrolės genai). Onkogenų aktyvacijos mechanizmai. Knudson'o teorija. Ląstelių apoptozės valdymas. Chromosomų, DNR, epigenomo nestabilumas navikinėse ląstelėse.

Rekomenduojama literatūra.

- 1) Strachan Tom, Read Andrew. Human Molecular Genetics 5th Edition. Garland Science, 2018.

Genetinio konsultavimo dėl paveldimo polinkio sirgti piktybiniais navikais principai

Paskaita. 1 val. Sindrominiai ir nesindrominiai piktybiniai navikai. Genetinės anamnezės rinkimas, šeimos medžio braižymas ir analizė. Asmens tautybės reikšmė. Tikslios sergančių / sirgusių šeimos narių diagnozės reikšmė. Paveldimo polinkio sirgti piktybiniais navikais požymiai šeimoje. Paciento empirinės rizikos sirgti paveldimu piktybiniu naviku nustatymas. Genetinių tyrimų tikslingumo įvertinimas. Psichologinės konsultacijos reikšmė.

Rekomenduojama literatūra.

- 1) Turnpenny, Peter D., and Sian Ellard. Emery's Elements of Medical Genetics E-Book. Elsevier Health Sciences, 2016.
- 2) Eng, C., Foulkes, W. D., Maher, E. R., & Hodgson, S. V. (2014). A Practical Guide to Human Cancer Genetics.

Centrinės nervų organų sistemos navikų genetika

Paskaita. 1 val. Vestibulinė švanoma (akustinė neuroma). Choroidinio rezginio auglys. Ependimoma. Glioma (astrocitoma ir glioblastoma). Hemangioblastoma. Hemangioma. Meduloblastoma. Meningioma. Nervų šaknelių auglys. Neuroblastoma. Epifizės auglys. Neuroektodermos auglys.

Rekomenduojama literatūra.

- 1) Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., Von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., & Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*, 131(6), 803-820.
- 2) Hemminki K, Tretli S, Sundquist J, Johannesen TB, Granström C. Familial risks in nervous-system tumours: a histology-specific analysis from Sweden and Norway. *Lancet Oncol.* 2009;10:481–8.
- 3) Hemminki K, Tretli S, Olsen JH, Tryggvadottir L, Pukkala E, Sundquist J, Granström C. Familial risks in nervous system tumours: joint Nordic study. *Br J Cancer.* 2010;102:1786–90.
- 4) Smith MJ, O’Sullivan J, Bhaskar SS, Hadfi eld KD, Poke G, Caird J, Sharif S, Eccles D, Fitzpatrick D, Rawluk D, du Plessis D, Newman WG, Evans DG. Loss-of-function mutations in *SMARCE1* cause an inherited disorder of multiple spinal meningiomas. *Nat Genet.* 2013;45:295–8.

Regos organų sistemos navikų genetika

Paskaita. 1 val. Retinoblastoma. Tinklainės astrocitinė hamartoma. Optinė glioma. Akių choristoma. Krumplyno meduloepitelioma. Kaverninė hemangioma. Hemangioblastoma. Melanoma. Meningioma.

Rekomenduojama literatūra.

- 1) Lohmann D, Gallie B, Dommering C, Gauthier-Villars M. Clinical utility gene card for: retinoblastoma. *Eur J Hum Genet.* 2011;19. doi:10.1038/ejhg.2010.200.
- 2) Sachdeva R, Rothner DA, Traboulsi EI, Hayden BC, Rychwalski PJ. Astrocytic hamartoma of the optic disc and multiple café-au-lait macules in a child with neurofi bromatosis type 2. *Ophthalmic Genet.* 2010;31(4):209–14.

Galvos, kaklo, krūtinės ląstos navikų genetika

Paskaita. 1 val. Ragėjančių ląstelių karcinoma. Nosiaryklės karcinoma. Gerklų vėžys. Čiobrialiaukės vėžys. Plaučių augliai. Mesotelioma. Širdies augliai.

Rekomenduojama literatūra.

- 1) Brennan P, Hainaut P, Boffetta P. Genetics of lung-cancer susceptibility. *Lancet Oncol.* 2011;12(4):399–408.
- 2) Zeng YX, Jia WH. Familial nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2002;12(6):443–50.
- 3) Boedeker, C. C., Hensen, E. F., Neumann, H. P., Maier, W., van Nederveen, F. H., Suárez, C., ... & Rinaldo, A. (2014). Genetics of hereditary head and neck paragangliomas. *Head & neck*, 36(6), 907-916.

Endokrininės organų sistemos navikų genetika.

Paskaita. 2 val. Skydliaukės navikai: papilinė skydliaukės karcinoma, folikulinė skydliaukės karcinoma, medulinė skydliaukės karcinoma. Gerybiniai skydliaukės augliai. Prieskydinių liaukų navikai. Hipofizės navikai. Antinksčių navikai: feochromocitoma, antinksčių žievės adenoma ir karcinoma. Nechromafininė paraganglioma. Kasos endokrininiai augliai.

Rekomenduojama literatūra.

- 1) Persani, L., De Filippis, T., Colombo, C., & Gentilini, D. (2018). Genetics in endocrinology: Genetic diagnosis of endocrine diseases by NGS: novel scenarios and unpredictable results and risks. *European journal of endocrinology*, 179(3), R111-R123.
- 2) Goudie, C., Hannah-Shmouni, F., Kavak, M., Stratakis, C. A., & Foulkes, W. D. (2018). 65 years of the double helix: Endocrine tumour syndromes in children and adolescents. *Endocrine-related cancer*, 25(8), T221-T244.

Virškinimo organų sistemos navikų genetika.

Paskaita. 3 val. Seilių liaukų augliai. Stemplės augliai. Gerybiniai skranžio navikai. Skrandžio vėžys. Gerybiniai kepenų navikai. Hepatoblastoma. Hepatoceliulinė karcinoma. Kepenų cholangiokarcinoma. Hepatinė angiosarkoma. Tulžies pūslės navikai. Kasos vėžys. Plonųjų žarnų navikai. Gastrointestininė polipozė. Storosios žarnos augliai. Aukštos rizikos šeimų identifikavimas, jų sveikatos priežiūros strategijos. Chemoprofilaktika.

Rekomenduojama literatūra.

- 1) Vander Poorten, V., Triantafyllou, A., Skalova, A., Stenman, G., Bishop, J. A., Hauben, E., ... & Mäkitie, A. A. (2018). Polymorphous adenocarcinoma of the salivary glands: reappraisal and update. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 275(7), 1681-1695.

- 2) Walker, R. C., & Underwood, T. J. (2018). Molecular pathways in the development and treatment of oesophageal cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*;
- 3) Iorio, N., Sawaya, R. A., & Friedenberg, F. K. (2014). the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 39(12), 1376-1386.
- 4) Van der Post, R. S., Oliveira, C., Guilford, P., & Carneiro, F. (2019). Hereditary gastric cancer: what's new? Update 2013–2018. *Familial Cancer*, 1-5.
- 5) Gil-García, B., & Baladrón, V. (2016). The complex role of NOTCH receptors and their ligands in the development of hepatoblastoma, cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Biology of the Cell*, 108(2), 29-40.
- 6) Idachaba, S., Dada, O., Abimbola, O., Olayinka, O., Uma, A., Olunu, E., & Fakoya, A. O. J. (2019). A Review of Pancreatic Cancer: Epidemiology, Genetics, Screening, and Management. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(4), 663.
- 7) Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al.; British Society of Gastroenterology, Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59: 666–89.
- 8) Dunlop MG. Guidance of large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. *Gut* 2002; 51(Suppl V): v17– 20.
- 9) Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta- analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2992– 3003.
- 10) Valle, L., de Voer, R. M., Goldberg, Y., Sjursen, W., Försti, A., Ruiz-Ponte, C., ... & Castellvi-Bel, S. (2019). Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis. *Molecular aspects of medicine*.

Reprodukcinės organų sistemos navikų genetika.

Paskaita. 4 val. Krūties vėžys. Epidemiologija ir genealogija. Veiksniai, turintys įtakos krūties vėžiui išsivystyti. Genetinio polinkio požymiai. Vyrų krūties vėžys. *BRCA1* ir *BRCA2* genai. BRCA baltymo funkcijos. Krūties vėžio rizika dėl *BRCA1* ir *BRCA2* genų patogeninių variantų. Kiti genai, siejami su polinkiu krūties vėžiui. Krūties vėžio histopatologija ir sąsajos su genetiniais veiksniais. Kiaušintakių karcinoma. Kiaušidžių vėžys: kiaušidžių karcinoma, kiti kiaušidžių navikai. Kiaušidžių vėžio rizika dėl *BRCA1* ir *BRCA2* genų patogeninių variantų. Genetinis konsultavimas. Krūties ir kiaušidžių vėžio rizikos įvertinimas. Genetiniai tyrimai. *BRCA1* ir *BRCA2* genų patogeninių variantų nešiotojų profilaktikos ir gydymo ypatybės: profilaktinė mastektomija, profilaktinė salpingo-ooforektomija. Aukštos ir vidutinės krūtų ir kiaušidžių vėžio rizikos moterų sveikatos priežiūra. Gimdos navikai: gimdos lejomiona, gimdos karcinoma, choriocarcinoma. Gimdos kaklelio vėžys. Kiti moters reprodukcinės sistemos

navikai: išorinių lyties organų navikai, makšties karcinoma. Prostatos vėžys. Sėklidžių navikai. Sėklidžių navikai fenotipinės ir genetinės lyties nesutapimo atveju. Epididimio augliai.

Rekomenduojama literatūra.

- 1) De Silva, S., Tennekoon, K. H., & Karunanayake, E. H. (2019). Overview of the genetic basis toward early detection of breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 11, 71.
- 2) Roddy, E., & Chapman, J. (2017). Genomic insights in gynecologic cancer. *Current problems in cancer*, 41(1), 8-36.
- 3) Isaacs, W. B., & Xu, J. (2018). Current progress and questions in germline genetics of prostate cancer. *Asian journal of urology*.
- 4) Van Nyen, T., Moiola, C., Colas, E., Annibali, D., & Amant, F. (2018). Modeling endometrial cancer: past, present, and future. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2348.
- 5) Rajpert-De Meyts, E., McGlynn, K. A., Okamoto, K., Jewett, M. A., & Bokemeyer, C. (2016). Testicular germ cell tumours. *The Lancet*, 387(10029), 1762-1774.

Šlapimo organų sistemos navikų genetika.

Paskaita. 1 val. Inkstų navikai: Wilms'o navikai, WAGR sindromas (Wilms'o navikas, aniridija, genitalijų anomalijos, raidos atsilikimas), inkstų karcinoma (adenokarcinoma, hipernefroma). Šlapimtaklių ir geldelių vėžys. Šlapimo pūslės vėžys.

Rekomenduojama literatūra.

- 1) Hsieh, J. J., Purdue, M. P., Signoretti, S., Swanton, C., Albiges, L., Schmidinger, M., ... & Ficarra, V. (2017). Renal cell carcinoma. *Nature reviews Disease primers*, 3, 17009.
- 2) Jonasch, E., Gao, J., & Rathmell, W. K. (2014). Renal cell carcinoma. *Bmj*, 349, g4797.
- 3) Dome, J. S., Graf, N., Geller, J. I., Fernandez, C. V., Mullen, E. A., Spreafico, F., ... & Pritchard-Jones, K. (2015). Advances in Wilms tumor treatment and biology: progress through international collaboration. *Journal of Clinical Oncology*, 33(27), 2999.
- 4) Miyazaki, J., & Nishiyama, H. (2017). Epidemiology of urothelial carcinoma. *International Journal of Urology*, 24(10), 730-734.

Kraujodaros organų sistemos navikų genetika.

Paskaita. 1 val. Leukemija: ūminė limfoblastinė leukemija, ūminė mieloleukemija, lėtinė mieloleukemija, lėtinė limfocitėmija. Policitemija. Trombocitemija. Limfoma. Hodgkin'o liga. Ne Hodgkin'o limfoma. Mieloma. Waldenstrom makroglobulinemija. Histiocitozė.

Rekomenduojama literatūra.

- 1) Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, ir kt. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2336–46.
- 2) Matsui H. Familial predisposition of myeloid malignancies: biological and clinical significance of recurrent germ line mutations. *Int J Hematol.* 2017;106(2):160–2.
- 3) Godley LA. Inherited Predisposition to Acute Myeloid Leukemia. *Seminars in Hematology.* 2014;51(4):306–21.
- 4) Cada M, Segbefia CI, Klaassen R, Fernandez CV, Yanofsky RA, Wu J, ir kt. The impact of category, cytopathology and cytogenetics on development and progression of clonal and malignant myeloid transformation in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2015;100(5):633–42.
- 5) Feurstein S, Drazer MW, Godley LA. Genetic predisposition to leukemia and other hematologic malignancies. *Seminars in Oncology.* 2016;43(5):598–608.
- 6) Borchmann, S., & Engert, A. (2017). The genetics of Hodgkin lymphoma: an overview and clinical implications. *Current opinion in oncology*, 29(5), 307-314.
- 7) Jardin, F. (2014). Next generation sequencing and the management of diffuse large B-cell lymphoma: from whole exome analysis to targeted therapy. *Discovery medicine*, 18(97), 51-65.
- 8) Sacco, A., Fenotti, A., Affò, L., Bazzana, S., Russo, D., Presta, M., ... & Rossi, G. (2017). The importance of the genomic landscape in Waldenström's Macroglobulinemia for targeted therapeutical interventions. *Oncotarget*, 8(21), 35435.

Skeleto ir raumenų organų sistemos navikų genetika.

Paskaita. 1 val. Kaulų navikai. Osteosarkomos.

Rekomenduojama literatūra.

- 1) Botter, S. M., Neri, D., & Fuchs, B. (2014). Recent advances in osteosarcoma. *Current opinion in pharmacology*, 16, 15-23.
- 2) Osteosarcoma: Molecular Pathogenesis and iPSC Modeling. Lin YH, Jewell BE, Gingold J, Lu L, Zhao R, Wang LL, Lee DF.

Odos navikų genetika.

Paskaita. 3 val. Specifiniai odos navikai. Genetinis polinkis melanomai. Šeimninė melanoma. Gigantinis įgimtas melanocitinis apgamas. Bazinių ląstelių carcinoma. *Bazex* sindromas (*Bazex–Dupré–Christol* sindromas). *Rombo* sindromas. Rągėjančių ląstelių karcinoma. Epidermodisplazija *verruciformis*. *Ferguson-Smith* epitelioma (dauginė savaime išnykstanti rągėjančių ląstelių epitelioma). Paveldimos ligos su polinkiu odos navikams: albinizmas, *Birt–Hogg–Dubé* sindromas, *Brooke–Spiegler* sindromas (dauginė cilindromatozė), liaukų cheilitas,

lėtinės gleivinių ir odos kandidozės sindromas, įgimta generalizuota fibromatozė, įgimta diskeratozė, ektoderminė displazija, pūslinė epidermolizė, KID sindromas, dauginė cilindromatozė, juvenilinė hialininė fibromatozė, *Klippel–Trenaunay* sindromas, *Mibelli* porokeratozė, *Proteus* sindromas, sklerotilozė (skleroatrofinė ir keratotinė galūnių dermatozė; skleroatrofinis *Huriez* sindromas), dauginė steatocistoma, siringomos, trichoepiteliomos, tilozė, dauginės odos lejomijos, dauginė lipomatozė, NAME sindromas: *Carney* kompleksas, įgimta pachionichija, delnų keratozės, pilomatriksoma (gerybinė kalcifikuojanti *Malherbe* epitelioma).

Rekomenduojama literatūra.

- 1) Fogel, A. L., Sarin, K. Y., & Teng, J. (2017). Genetic diseases associated with an increased risk of skin cancer development in childhood. *Current opinion in pediatrics*, 29(4), 426-433.
- 2) Hawkes, J. E., Truong, A., & Meyer, L. J. (2016, October). Genetic predisposition to melanoma. In *Seminars in oncology* (Vol. 43, No. 5, pp. 591-597). WB Saunders.
- 3) De Wijn, R. S., Zaal, L. H., Hennekam, R. C., & van der Horst, C. M. (2010). Familial clustering of giant congenital melanocytic nevi. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 63(6), 906-913.
- 4) Schierbeck, J., Vestergaard, T., & Bygum, A. (2019). Skin cancer associated genodermatoses: A literature review. *Acta dermato-venereologica*, 99(3), 360-369.
- 5) Que, S. K. T., Weston, G., Suchecki, J., & Ricketts, J. (2015). Pigmentary disorders of the eyes and skin. *Clinics in dermatology*, 33(2), 147-158.
- 6) Parekh, V., & Seykora, J. T. (2017). Cutaneous squamous cell carcinoma. *Clinics in laboratory medicine*, 37(3), 503-525.
- 7) Imahorn, E., Yüksel, Z., Spoorri, I., Gürel, G., Imhof, C., Saraçoğlu, Z. N., ... & Itin, P. H. (2017). Novel TMC 8 splice site mutation in epidermodysplasia verruciformis and review of HPV infections in patients with the disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(10), 1722-1726.
- 8) Dubois, A., Hodgson, K., & Rajan, N. (2017). Understanding inherited cylindromas: clinical implications of gene discovery. *Dermatologic clinics*, 35(1), 61-71.
- 9) Reyes-Realí, J., Mendoza-Ramos, M. I., Garrido-Guerrero, E., Méndez-Catalá, C. F., Méndez-Cruz, A. R., & Pozo-Molina, G. (2018). Hypohidrotic ectodermal dysplasia: clinical and molecular review. *International journal of dermatology*, 57(8), 965-972.
- 10) Youssefian, L., Vahidnezhad, H., Touati, A., Ziaee, V., Saeidian, A. H., Pajouhanfar, S., ... & Uitto, J. (2018). The genetic basis of hyaline fibromatosis syndrome in patients from a consanguineous background: a case series. *BMC medical genetics*, 19(1), 87.
- 11) Blatt, J., Finger, M., Price, V., Crary, S. E., Pandya, A., & Adams, D. M. (2019). Cancer Risk in Klippel–Trenaunay Syndrome. *Lymphatic research and biology*.

- 12) Le, C., & Bedocs, P. M. (2017). Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- 13) Biesecker LG, Sapp JC. Proteus Syndrome. 2012 Aug 9 [Updated 2019 Jan 10]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99495/>.
- 14) Ellis, A., Risk, J. M., Maruthappu, T., & Kelsell, D. P. (2015). Tylosis with oesophageal cancer: diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet journal of rare diseases*, 10(1), 126.
- 15) Brown, S., Brennan, P., & Rajan, N. (2017). Inherited skin tumour syndromes. *Clinical Medicine*, 17(6), 562-567.
- 16) Stratakis, C. A., Salpea, P., & Raygada, M. (2015). Carney complex. In GeneReviews®[Internet]. University of Washington, Seattle.

Įgimti sindromai su polinkiu piktybiniams navikams.

Paskaita. 11 val. Ataksija-telangiektazija (MIM# 208900). Panaši į ataksiją-telangiektaziją liga (MIM# 604391). *Beckwith–Wiedemann* sindromas (MIM#130650). *Birt–Hogg–Dubé* sindromas (MIM#135150). *Blackfan–Diamond* sindromas (MIM#105650). *Bloom* sindromas (MIM#210900). Melsvo cistinio apgamo (*Blue Rubber Bleb Nevus*) sindromas (MIM#112200). *Carney–Stratakis* sindromas (Carney diada; paragangliomų ir stromos auglių diada) (MIM#606864). *Carney* kompleksas (NAME sindromas, LAMB sindromas, *Carney* sindromas) (MIM#160980). *Cocayne* sindromas (MIM# 216400). Celiakija. Konstitucinis DNR sintezės klaidų taisymo sutrikimas (autosominis recesyvus vaikystės polinkio piktybiniams navikams sindromas (MIM#276300). PTENopatijos: *Cowden* sindromas (dauginių hamartomų sindromas) (MIM#158350), *Bannayan–Riley–Ruvalcaba* sindromas (*Bannayan–Zonana* sindromas, *Ruvalcaba–Riley–Smith* sindromas). *Denys–Drash* sindromas (MIM#194080). *Down* sindromas (MIM#190685). Šeiminė adenopolipozė (MIM#175100). Fankoni anemija (MIM#227650). *Frasier* sindromas (MIM#136680). *Gorlin* sindromas (bazinių ląstelių karcinomos sindromas) (MIM#109400). Hemihipertrofija/hemihiperplazija. Paveldimas nepolipinis storosios žarnos vėžys (*Lynch* sindromas) (MIM#120435). Ekstrakoloninis vėžys *Lynch* sindromo atveju. Skriningas. Genetinis konsultavimas dėl *Lynch* sindromo. Hiperparatiroidizmo–žandikaulio naviko sindromas (MIM#145001). Juvenilinės polipozės sindromas (JPS) (MIM#174900). *Klinefelter* sindromas. *Kostmann* sindromas (*Kostmann* vaikų agranulocitozė) (MIM#610738). *Li–Fraumeni* sindromas (MIM#151623). *Maffucci* sindromas (MIM#166000). *McCune–Albright* sindromas (MIM#174800). Mozaikinės margosios aneuploidijos sindromas, 1 tipas (MIM#257300). Mozaikinės margosios aneuploidijos sindromas, 2 tipas (MIM#614114). Dauginė endokrininė neoplazija, 1 tipas (MIM#131100) ir CDKN-patijos. Dauginė endokrininė

neoplazija, 2 tipas (MIM#171400): dauginė endokrininė neoplazija, 2A tipas, dauginė endokrininė neoplazija, 2B tipas. Šeiminė medulinė skydliaukės karcinoma. *Muir–Torre* sindromas (MIM#158320). *N* sindromas (MIM#310465). NAME sindromas. Neurofibromatozė, 1 tipas (NF1) (*Von Recklinghausen* liga, periferinė neurofibromatozė) (MIM#162200). Specifiniai auglių tipai, sergant NF1. Neurofibromatozė, 2 tipas (NF2) (centrinė neurofibromatozė ir abipusė akustinė neuroma) (MIM#607379). Netipinė neurofibromatozė. *Nijmegen* lūžių chromosomų sindromas, NBS (*Seemanova* sindromas II) (MIM#251260). *Noonan* sindromas (MIM#163950) ir RASopatijos. *Costello* sindromas (MIM#218040). *Perlman* sindromas (MIM#267000). *Peutz–Jeghers* sindromas (MIM#602216, MIM#175200). Pleuropulmoninė blastoma – šeiminis displazijos sindromas (MIM#601200, MIM#138800). Porfirija. Polinkio rabdoidiniams navikams sindromas, 1 tipas (MIM#609322). Polinkio rabdoidiniams navikams sindromas, 2 tipas (MIM#613325). *Rothmund–Thomson* sindromas (MIM#268400). Sunkus kombinuotas imunodeficitas (MIM#102700). *Shwachman–Diamond* sindromas (MIM#260400). *Simpson–Golabi–Behmel* sindromas (MIM#312870). *Sotos* sindromas (MIM#117550). Tuberozinė sklerozė (MIM#191100 ir MIM#191092). *Turcot* sindromas (MIM#276300 ir MIM#175100). *Turner* sindromas. Tilozė (delnų keratozė) (MIM#148500). *Von Hippel–Lindau* sindromas (MIM#193300): smegenėlių hemangioblastoma, nugaros smegenų hemangioblastoma, smegenų kamieno hemangioblastoma, tinklainės angiomatozė, inkstų karcinoma, feochromocitoma, kasos vėžys, endolimfinio maišo augliai. *Werner* sindromas (MIM#277700). *Wiskott–Aldrich* sindromas (MIM#301000): su X chromosoma susijusi trombocitopenija, (MIM#313900); protarpinė su X chromosoma susijusi trombocitopenija (MIM#313900); su X chromosoma susijusi neutropenija, (MIM#300299), su X chromosoma susijusi limfoproliferacinė liga (*Duncan* liga) (MIM#308240). Pigmentinė kseroderma (MIM#278700, MIM#610651, MIM#278720, MIM#278730, MIM#278740, MIM#278760, MIM#278780 ir MIM#278750).

Rekomenduojama literatūra.

- 1) Amirifar, P., Ranjouri, M. R., Yazdani, R., Abolhassani, H., & Aghamohammadi, A. (2019). Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatric Allergy and Immunology*.
- 2) Yehia, L., & Eng, C. (2018). 65 YEARS OF THE DOUBLE HELIX: One gene, many endocrine and metabolic syndromes: PTEN-opathies and precision medicine. *Endocrine-related cancer*, 25(8), T121-T140.
- 3) Brioude, F., Kalish, J. M., Mussa, A., Foster, A. C., Bliet, J., Ferrero, G. B., ... & Cocchi, G. (2018). Expert consensus document: clinical and molecular diagnosis, screening and management

of Beckwith–Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(4), 229.

- 4) Steinlein, O. K., Ertl-Wagner, B., Ruzicka, T., & Sattler, E. C. (2018). Birt-Hogg-Dubé syndrome: an underdiagnosed genetic tumor syndrome. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 16(3), 278-283.
- 5) Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Alter BP, Lipton JM. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood*. 2012;119(16):3815–9.
- 6) Flanagan M, Cunniff CM. Bloom Syndrome. 2006 Mar 22 [Updated 2019 Feb 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1398/>
- 7) Sangwan, A., Kaur, S., Jain, V. K., & Dayal, S. (2015). Blue rubber bleb nevus syndrome: a rare multisystem affliction. *Dermatology online journal*, 21(7).
- 8) Oshima, J., Kato, H., Maezawa, Y., & Yokote, K. (2018). RECQ helicase disease and related progeroid syndromes: RECQ2018 meeting. *Mechanisms of ageing and development*, 173, 80-83.
- 9) Hutson, J. M., Grover, S. R., O'connell, M., & Pennell, S. D. (2014). Malformation syndromes associated with disorders of sex development. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(8), 476.
- 10) Aghabozorgi, A. S., Bahreyni, A., Soleimani, A., Bahrami, A., Khazaei, M., Ferns, G. A., ... & Hassanian, S. M. (2018). Role of adenomatous polyposis coli (APC) gene mutations in the pathogenesis of colorectal cancer; current status and perspectives. *Biochimie*.
- 11) Kee Y, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *J Clin Invest*. 2012;122(11):3799–806.
- 12) John, A. M., & Schwartz, R. A. (2016). Basal cell naevus syndrome: an update on genetics and treatment. *British Journal of Dermatology*, 174(1), 68-76.
- 13) Duraturo, F., Liccardo, R., De Rosa, M., & Izzo, P. (2019). Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: Old lessons and current challenges. *Oncology letters*, 17(3), 3048-3054.
- 14) Syngal, S., Brand, R. E., Church, J. M., Giardiello, F. M., Hampel, H. L., & Burt, R. W. (2015). ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *The American journal of gastroenterology*, 110(2), 223.
- 15) Kanakis, G. A., & Nieschlag, E. (2018). Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*, 86, 135-144.
- 16) Valdez, J. M., Nichols, K. E., & Kesserwan, C. (2017). Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *British journal of haematology*, 176(4), 539-552.
- 17) Boyce AM, Florenzano P, de Castro LF, et al. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. 2015 Feb 26 [Updated 2018 Aug 16]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors.

- GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274564/>
- 18) Al-Salameh, A., Baudry, C., & Cohen, R. (2018). Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2. *La Presse Médicale*, 47(9), 722-731.
 - 19) Karaconji, T., Whist, E., Jamieson, R. V., Flaherty, M. P., & Grigg, J. R. (2018). Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*.
 - 20) Ardern-Holmes, S., Fisher, G., & North, K. (2017). Neurofibromatosis type 2: Presentation, major complications, and management, with a focus on the pediatric age group. *Journal of child neurology*, 32(1), 9-22.
 - 21) Varon R, Demuth I, Chrzanowska KH. Nijmegen Breakage Syndrome. 1999 May 17 [Updated 2017 Feb 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1176/>.
 - 22) Liao, J., & Mehta, L. (2019). Molecular Genetics of Noonan Syndrome and RASopathies. *Pediatric endocrinology reviews: PER*, 16(Suppl 2), 435-446.
 - 23) Villani, A., Greer, M. L. C., Kalish, J. M., Nakagawara, A., Nathanson, K. L., Pajtler, K. W., ... & Kratz, C. P. (2017). Recommendations for cancer surveillance in individuals with RASopathies and other rare genetic conditions with increased cancer risk. *Clinical Cancer Research*, 23(12), e83-e90.
 - 24) Daniell, J., Plazzer, J. P., Perera, A., & Macrae, F. (2018). An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: A review. *Familial cancer*, 17(3), 421-427.
 - 25) Giordano, C. N., Yew, Y. W., Spivak, G., & Lim, H. W. (2016). Understanding photodermatoses associated with defective DNA repair: syndromes with cancer predisposition. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(5), 855-870.
 - 26) Myers KC, Davies SM, Shimamura A. Clinical and molecular pathophysiology of Shwachman-Diamond syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(1):117–28.
 - 27) Tenorio, J., Arias, P., Martínez-Glez, V., Santos, F., García-Miñaur, S., Nevado, J., & Lapunzina, P. (2014). Simpson-Golabi-Behmel syndrome types I and II. *Orphanet journal of rare diseases*, 9(1), 138.
 - 28) Sotos, J. F. (2014). Sotos syndrome 1 and 2. *Pediatric endocrinology reviews: PER*, 12(1), 2-16.
 - 29) Randle, S. C. (2017). Tuberous sclerosis complex: a review. *Pediatric annals*, 46(4), e166-e171.
 - 30) Oshima J, Martin GM, Hisama FM. Werner Syndrome. 2002 Dec 2 [Updated 2016 Sep 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1514/>

- 31) Massaad, M. J., Ramesh, N., & Geha, R. S. (2013). Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1285(1), 26-43.
- 32) Shanbhogue, K. P., Hoch, M., Fatterpaker, G., & Chandarana, H. (2016). von Hippel-Lindau disease: review of genetics and imaging. *Radiologic Clinics*, 54(3), 409-422.
- 33) Moriwaki, S., Kanda, F., Hayashi, M., Yamashita, D., Sakai, Y., Nishigori, C., & Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee. (2017). Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines. *The Journal of dermatology*, 44(10), 1087-1096.

Aukštos rizikos asmenų sveikatos stebėjimo principai. Genetiniai žymenys ir tyrimai onkologijoje.

Paskaita. 1 val. Aukštos rizikos asmenų sveikatos stebėjimo būdai, pradžia, periodiškumas. Paveldimo polinkio sirgti piktybiniais navikais tyrimas pagal genetinės rizikos įvertinimo rezultatus ir fenotipo bei instrumentinių tyrimų duomenis. Ištyrimo apimties pasirinkimas. Genų, siejamų su paveldimais navikais, grupių tyrimas, viso egzomo / viso genomo sekoskaita. Genetiniai tyrimai sporadinių navikų atveju: diagnozei, prognozei, taikininei terapijai parinkti, gydymui stebėti.

Rekomenduojama literatūra.

- 1) Firth, H. V., & Hurst, J. A. (2017). *Oxford Desk Reference: Clinical Genetics and Genomics*. Oxford University Press.
- 2) Codori AM, Zawacki KL, Petersen GM, et al. Genetic testing for hereditary colorectal cancer in children: long- term psychological effects. *Am J Med Genet A* 2003; 116A: 117– 28.
- 3) General Medical Council. *Consent: patients and doctors making decisions together*, 2008. http://www.gmc-uk.org/Consent_English_1015.pdf_48903482.pdf.
- 4) Schubert, M., Junker, K., & Heinzemann, J. (2016). Prognostic and predictive miRNA biomarkers in bladder, kidney and prostate cancer: Where do we stand in biomarker development?. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 142(8), 1673-1695.
- 5) Zamborsky, R., Kokavec, M., Harsanyi, S., & Danisovic, L. (2019). Identification of Prognostic and Predictive Osteosarcoma Biomarkers. *Medical Sciences*, 7(2), 28.

Onkogenomikos reikšmė piktybinių navikų gydymo procese.

Paskaita. 1 val. Biologinė terapija – genomikos žiniomis paremtas piktybinių navikų gydymo būdas. Imunoterapijos taikymas vėžiui gydyti. Terapija inhibuojančiomis medžiagomis. Ląstelinės vakcinos. Genų terapija. Genų redagavimas.

Rekomenduojama literatūra.

- 1) Gevaert, T., Montironi, R., Lopez-Beltran, A., Van Leenders, G., Allory, Y., De Ridder, D., ... & Netto, G. (2018, October). Genito-urinary genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatment. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 52, pp. 216-227). Academic Press.
- 2) Van Kessel, K. E., Zuiverloon, T. C., Alberts, A. R., Boormans, J. L., & Zwarthoff, E. C. (2015). Targeted therapies in bladder cancer: an overview of in vivo research. *Nature reviews Urology*, 12(12), 681.
- 3) Oluwole, O. O., & Davila, M. L. (2016). At The Bedside: Clinical review of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for B cell malignancies. *Journal of leukocyte biology*, 100(6), 1265-1272.
- 4) Anti-angiogenesis target therapy for advanced osteosarcoma (Review). Xie L, Ji T, Guo W.