

Chorzy z nowotworami regionu głowy i szyi to duża, szósta co do liczebności, grupa pacjentów nowotworowych. Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na tego typu nowotwory są: palenie tytoniu, spożycie alkoholu, czy infekcja wirusem HPV. Mimo rozwoju technik diagnostycznych i terapeutycznych tylko co drugi pacjent przeżywa więcej niż 5 lat, a u wielu obserwuje się pojawianie przerzutów odległych po leczeniu. W tej agresywnej chorobie walka o życie prowadzona jest przy użyciu agresywnych technik leczenia – są to techniki wykorzystujące promieniowanie jonizujące, takie jak radioterapia oraz chemo-radioterapia, w której pacjent dodatkowo otrzymuje silnie toksyczne leki przeciwnowotworowe.

Techniki te niszczą komórki nowotworowe, lecz także komórki zdrowe są przez nie uszkodzane, a ponieważ nowotwory regionu głowy i szyi rozwijają się w obszarze jamy ustnej, języka, gardła, krtani – a więc w narządach niezwykle ważnych dla prawidłowego oddychania, przyjmowania pokarmów, komunikacji werbalnej i generalnie dla pełnienia funkcji społecznych – toksyczne leczenie przekłada się na bardzo poważne utrudnienia podstawowego funkcjonowania człowieka.

Już od dawna naukowcy szukają molekularnych znaczników, które ułatwią wgląd w proces nowotworowy, przebieg leczenia i pozwolą przewidzieć indywidualną reakcję organizmu na toksyczną terapię. Te poszukiwania są ważne, bowiem wiedza o molekularnym stanie organizmu musi przełożyć się na szybszą diagnostykę i precyzyjny monitoring leczenia. Dla pacjenta oznacza to lepszą tolerancję leczenia i jego wyższą skuteczność. Znacznik molekularny lub, co bardziej prawdopodobne, zestaw znaczników – tak zwany biomarker, jest kluczem do tego, by dostosować proces leczenia do rzeczywistych potrzeb organizmu chorego. W poszukiwaniach biomarkera ważne jest to, aby procedura jego oznaczania nie była dla pacjentów inwazyjna i kłopotliwa. Dlatego właśnie nie krew obwodowa od lat pozostaje „złotym standardem”, jako źródło nowych czynników diagnostycznych. Dla pewnych typów nowotworów poszukiwania biomarkerów są bardziej efektywne, dla innych cięgle brak dobrze zweryfikowanych kandydatów – tak jest właśnie w przypadku nowotworów regionu głowy i szyi. O ile jednak poszukiwania biomarkerów aktywnie cię nowotworowej – a więc odpowiedzi na pytanie o obecność nowotworu w organizmie – nabierają rozpędu w ostatnich latach, to problem toksyczności towarzyszącej leczeniu oraz monitorowania odpowiedzi na leczenie pozostaje otwarty. Dostępne są bardzo nieliczne prace dotyczące tych zagadnień w terapii ludzi. Natomiast wyniki badań zwierzęcego materiału biologicznego (mocz, surowica krwi) wskazują, że można powziąć aktualny stan molekularny systemu biologicznego (czyli jego fenotyp) z otrzymanymi różnymi przedziałami czasowymi dawkami promieniowania.

Podjęcie takiego wyzwania wymaga zastosowania zaawansowanych technologicznie metod badawczych, znanych jako „omiki”: genomika, transkryptomika, proteomika czy najmłodsza z „omik” – metabolomika. Ta ostatnia jest rozwijana intensywnie od dziesięciu lat i bazuje na idei, że to metabolom – kompletny zestaw metabolitów obecnych w komórce czy tkance, w najlepszym stopniu odzwierciedla fenotyp, a analiza zmian profilu metabolicznego powinna ułatwić zidentyfikowanie czynników determinujących i/lub odzwierciedlających kluczowe procesy zaangażowane w odpowiedź na leczenie. W badaniach metabolomicznych podstawowymi technikami badawczymi są techniki spektroskopowe, w tym przede wszystkim spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego oraz spektrometria mas, a analiza danych przeprowadzana jest za pomocą specjalistycznych technik statystycznych, tak zwanych metod multiwariacyjnych, które pozwalają modelować duże zestawy złożonych danych. My także chcemy w naszym projekcie zastosować te techniki do analizy unikatowego zestawu danych, który powstanie z połączenia informacji molekularnych pochodzących z analiz spektroskopowych profilu metabolicznego surowicy krwi chorych z rakami regionu głowy i szyi z rozbudowanym zestawem danych klinicznych zawierających wyniki badań endoskopowych, obrazowych, laboratoryjnych i psychologicznych zebranych na dużej grupie chorych i w wielu punktach czasowych.

Założenia naszego projektu oparte są na dwóch hipotezach:

I. Odpowiedź organizmu na leczenie znajduje odzwierciedlenie w zmianach funkcjonalnych, morfologicznych i molekularnych, wykrywanych zarówno w obszarze napromienionych tkanek, jak i na poziomie ogólnoustrojowym. Efekty leczenia, szczególnie te o charakterze ogólnoustrojowym, związane są ze zmianami (jakościowymi i ilościowymi) metabolizmu nowotworu i tkanek prawidłowych, a zmiany te można wykrywać również w płynach fizjologicznych (przede wszystkim we krwi).

II. Integracja i wielowymiarowa analiza danych klinicznych i molekularnych, i uzyskiwanych w czasie rzeczywistym leczenia, dostarcza kompleksowych informacji o reakcji chorego na leczenie – w aspekcie tolerancji leczenia i wyleczenia. Otwiera to możliwość identyfikacji nowych czynników molekularnych, których analiza pozwoli na lepsze monitorowanie i przewidywanie efektów leczenia, mając niewątpliwie znaczenie dla optymalizacji i personalizacji leczenia.

Prace naszego zespołu, zarówno te dotyczące zastosowania spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego, jak i spektrometrii mas, wskazują, że oboma technikami można skutecznie uzyskać informacje molekularne o odpowiedzi na radioterapię u chorych z nowotworami regionu głowy i szyi. Jeśli jednak chcemy wyjaśnić metaboliczne konsekwencje długotrwałej i złożonej terapii przeciwnowotworowej, konieczne jest pójście o krok dalej – chodzi o dołączenie do technik spektroskopowych, metabolomicznych, pełnych danych klinicznych i dopiero na tej podstawie zamodelowanie przy pomocy wielowymiarowej analizy danych modelu odpowiedzi na radioterapię w aspekcie regresji guza oraz tolerancji/toksyczności leczenia. Model oparty na kombinacji parametrów klinicznych i molekularnych – zmian w profilach metabolicznych krwi indukowanych leczeniem, powinien pozwolić na przewidywanie indywidualnej odpowiedzi na leczenie. Będzie to możliwe zidentyfikowanie biomarkerów nowotworowych oraz biomarkerów skuteczności i tolerancji leczenia.

Ponadto, po zebraniu danych dotyczących odległych efektów leczenia (przebieg wieloletnie i późne odczyny popromienne) planowana jest całościowa analiza związków pomiędzy wczesnymi i późnymi efektami leczenia a zmianami profilu metabolitów krwi w trakcie i po zakończeniu terapii.

Zakładamy, że wiedza zebrana w proponowanym projekcie przyczyni się do opracowania narzędzi i modeli badawczych o możliwym zastosowaniu w innych badaniach z dziedziny nauk biomedycznych, oraz potencjalnym zastosowaniu w diagnostyce.