

Wzrost guzów oraz populacji komórek nowotworowych wynika z akumulacji zmian mutacyjnych nabywanych w okresie wielu lat poprzedzających wykrycie nowotworu. Zmutowane komórki rozrastają się w niekontrolowany sposób, co prowadzi do rozwoju chorób nowotworowych.

Od wielu lat wiadomo, że bardzo istotnym czynnikiem charakteryzującym nowotwory jest genetyczna różnorodność w populacji komórek nowotworowych, którą nazywa się strukturą klonalną. Nazwa pochodzi stąd, że każda z zmutowanych komórek może dać początek rozwojowi i rozrostu całej pod-populacji komórek potomnych, którą nazywa się klonem. Różnorodność genetyczna (klonalna) komórek nowotworowych powoduje, że jako populacja nabierają one bardziej złośliwego charakteru oraz stają się odporne na terapię.

Teoria klonalna rozwoju nowotworów została sformułowana już w latach 70-tych przez P. Nowella. W ostatnich latach, na bazie nowych technik sekwencjonowania DNA komórek nowotworowych, teoria klonalna została w pełni potwierdzona. Rozwijają się badania mające na celu dokładną charakterystykę struktur klonalnych nowotworów i wykorzystanie jej w diagnostyce i terapii. Badania te mają w sobie wiele elementów modelowania matematycznego oraz technik informatycznych, z uwagi na charakterystykę metodologii sekwencjonowania DNA.

Tkanka nowotworowa jest rozwijającą się populacją komórek nowotworowych, których różnorodność wzrasta wraz ze wzrostem guza. Badanie struktury oraz mechanizmów rozwoju tkanek nowotworowych na bazie analiz sekwencji genomowego DNA nowotworów oraz rozwijanie odpowiednich modeli matematycznych, jest zarówno bardzo interesującym jak i ważnym z praktycznego punktu widzenia kierunkiem prac naukowych. Jednak kryje w sobie wiele wyzwań dla naukowców. Dane sekwencjonowania DNA guzów dostępne w bazie danych TCGA (The Cancer Genomics Atlas) zawierają w sobie sekwencje DNA bardzo wielkiej liczby komórek nowotworowych. Liczba komórek w jednym centymetrze sześciennym guza jest rzędu miliarda a biopsje mogą zwierać dziesiątki i setki milionów komórek. Rozwijanie metod analiz i modelowania na bazie sekwencji genomowych nowotworów wymaga rozwiązywania problemów związanych nie tylko z wielką liczbą zróżnicowanych komórek nowotworowych lecz także zmierzania się z wieloma innymi problemami specyficznymi dla tego typu danych. Typowe dane sekwencjonowania DNA nowotworów są mieszaniną odczytów z różnych komórek, co wymaga stosowania i rozwijania odpowiednich algorytmów statystycznych. W toku rozwoju guza obserwuje się zdarzenia mutacyjne o różnorodnym charakterze, duplikacje chromosomowe, utraty heterozygotyczności, rearanżacje itd., które oddziałują ze sobą nawzajem. Mutacje, klasyfikuje się jako kierunkowe oraz neutralne. Mutacje kierunkowe dają początek nowym klonom. Uwzględnienie tych faktów wymaga dopracowywania i rozwijania modeli matematycznych i statystycznych.

W planowanym projekcie zostaną zrealizowane prace związane z tworzeniem algorytmów oceny struktur klonalnych oraz oceny tempa rozwoju nowotworów. Badania będą prowadzone przy współpracy grup naukowych bioinformatyków oraz biologów molekularnych. Do weryfikacji stworzonych algorytmów zostaną wykorzystane dane z bazy danych sekwencji genomowych nowotworów. Zostaną także przeprowadzone eksperymenty sekwencjonowania DNA tkanek nowotworów tarczycy. Baza kliniczna tych tkanek została stworzona już wcześniej i zostanie częściowo udostępniona na potrzeby badań.

W ramach prac wstępnych zostało pobrane ponad 5TB danych z bazy TCGA. Na bazie tych danych testowano dostępne publicznie narzędzia analiz odczytów DNA sekwencji genomowych oraz oceniano parametry prostych modeli ewolucji klonalnej nowotworów. Dla 50 pacjentów z diagnozą guza mózgu studiowano korelacje pomiędzy ocenionymi parametrami modeli ewolucji tkanki nowotworowej a przeżywalnością. Uzyskano wstępne potwierdzenie pewnych korelacji. Znacznie dokładniejsze badania zostały zaplanowane w projekcie.