

Podłożem procesu nowotworzenia są zmiany genetyczne, zazwyczaj różne rodzaje mutacji, których nagromadzenie prowadzi do ujawnienia fenotypu nowotworowego. Dla wyrażenia podstawowego fenotypu nowotworowego niezbędnych jest współwystępowanie w jednej komórce kilku zmian mutacyjnych. Proces kumulacji tych mutacji jest rozciągnięty w czasie, a jego prawdopodobieństwo zwiększa się dzięki ekspansji klonalnej progenitury komórki, która uzyskała kolejną mutację. Chociaż większość nowotworów rozwija się z jednej komórki (pochodzenie monoklonalne), to finalnym efektem procesu nowotworzenia jest mozaikowy charakter guza, w skład którego wchodzi kłony komórek różniących się genotypem. Zjawisko takie nazywamy heterogennością w obrębie guza (w języku angielskim to *Intra-Tumor Heterogeneity*, ITH). Heterogenność obserwowana na poziomie fenotypu wynika z komponentu „dziedzicznego” (heterogenność genetyczna i epigenetyczna), ale może być również związana z plastycznością fenotypu indukowaną na przykład wpływem zróżnicowanego mikrośrodowiska. Dodatkowym czynnikiem zwiększającym heterogenność guza jest obecność w nim elementów heterotypowych, czyli komórek układu immunologicznego, tkanki łącznej, etc. Zjawisko ITH ułatwia i przyspiesza kolejne etapy progresji nowotworu (na przykład dzięki zwiększeniu różnorodności możliwych odpowiedzi na sygnały z mikrośrodowiska i nabyciu potencjału do przerzutowania). Zakłada się również, że zjawisko ITH wpływa na skuteczność terapii przeciwnowotworowej (dzięki selekcji klonów opornych obecnych wyjściowo w guzie, lub indukcji w trakcie leczenia nowych klonów o podwyższonej oporności). Zjawisko ITH ma więc kluczowe znaczenie dla wszystkich procesów towarzyszących rozwojowi nowotworu i jego leczeniu.

Z naszej obecnej wiedzy na temat nowotworów wynika fundamentalne znaczenie ITH, a obserwacje wskazujące na istnienie tego fenomenu zbierane są od ponad 40 lat. Pomimo to zaskakująco niewiele danych doświadczalnych dotyczy wprost tego zagadnienia, szczególnie w kontekście jego znaczenia dla progresji nowotworu. W przypadku analizy „klasycznego” ITH stosuje się metody obrazowania molekularnego umożliwiające ocenę dystrybucji w guzie pojedynczych genów lub białek, ewentualnie cech takich jak hipoksja czy obecność komponenty heterotypowej. Jednak znajomość zjawiska ITH w aspekcie szerokiego profilu molekularnego komórek nowotworowych (tj. pełnego genomu, transkryptomu, proteomu czy metabolomu) jest bardziej ograniczona. Wiedza na ten temat bazuje zazwyczaj na analizie porównawczej ograniczonej liczby próbek pobieranych z różnych miejsc guza pierwotnego, na przykład w formie powtarzanych biopsji czy też różnych wycinków z materiału pooperacyjnego. Uzyskane w ten sposób informacje, choć hipotetycznie mogą dotyczyć kompletnych profili molekularnych (badanych również metodami „omicznymi”), mają jednak z natury rzeczy charakter wycinkowy, co prowadzi do oczywistego niedoszacowania zjawiska.

Idealne narzędzie badawcze umożliwiające badanie molekularnej ITH guzów litych powinno posiadać następujące cechy: (i) możliwość analizy kompletnego profilu molekularnego (a nie jedynie wybranych składników) w sposób przestrzennie ciągły, (ii) czułość umożliwiającą analizę profilu molekularnego niewielkich skupisk komórek bez konieczności ich fizycznego wyodrębnienia z tkanki, (iii) możliwość ścisłej korelacji mapy molekularnej z cechami morfologicznymi i histopatologicznymi tkanki, (iv) możliwość wykorzystania do badań standardowego materiału archiwalnego czyli preparatów tkankowych utrwalonych w formalinie i zatopionych w blokach parafinowych (materiał FFPE). Obecnie jedyną metodą badawczą, której właściwości zbliżają się do cech takiego „narzędzia idealnego” jest, przynajmniej w zakresie badania heterogenności fenotypowej, obrazowanie molekularne za pomocą spektrometrii mas (ang. *Mass Spectrometry Imaging*, MSI). W metodzie tej profile zarejestrowane dla różnych typów molekuł - białek, peptydów, lipidów, metabolitów czy leków, są zorientowane przestrzennie i mogą być z dużą rozdzielczością odniesione do informacji histopatologicznej. Dzięki temu MSI jest nie tyle uzupełnieniem, ale raczej istotnym rozwinięciem klasycznych metod patologii molekularnej.

Proponowany projekt zakłada opracowanie nowatorskiej, opartej na technice MSI, metody analizy fenotypowej heterogenności klonów komórek nowotworowych, a następnie zbadanie związku między heterogennością molekularną złośliwych guzów litych a progresją nowotworu. W ramach projektu zaplanowane jest zobrazowanie heterogenności fenotypowej raków piersi oraz raków regionu głowy i szyi, w obrębie guzów pierwotnych i przerzutów do węzłów chłonnych, a następnie określenie związku między ITH w guzie pierwotnym a tworzeniem przerzutów do węzłów chłonnych i ryzykiem niepowodzenia leczenia.

Zjawisko ITH ma fundamentalne znaczenie dla rozwoju choroby nowotworowej, oraz możliwości jej poprawnego zdiagnozowania i skutecznego leczenia, czyli dla problematyki o strategicznym znaczeniu zdrowotnym i socjo-ekonomicznym. Realizacja proponowanego projektu dostarczy oryginalnej wiedzy dotyczącej mechanizmów determinowanych przez ITH, a jego potencjalne wyniki mogą mieć istotne znaczenie dla rozwoju onkologii molekularnej i całego obszaru wiedzy związanego z nowotworami.