

Zintegrowana analiza genomowej, fenotypicznej i przestrzennej heterogeniczności nowotworów

Ewa Szczurek

W trakcie rozwoju raka, guzy robią się coraz bardziej zróżnicowane. Zróżnicowanie to można obserwować na kilku poziomach. Populacja komórek w danym guzie tworzy zbiór pod-populacji (pod-klonów), które noszą różne zmiany genetyczne. Ten rodzaj różnorodności guzów nazywamy *heterogenicznością genomową* i mierzymy ją na podstawie obserwowanych mutacji w DNA komórek nowotworowych. Dodatkowo, różnorodność nowotworów widoczna jest również na poziomie fenotypicznym: komórki rakowe są wymieszane z wieloma innymi rodzajami komórek. Ta *heterogeniczność fenotypiczna* może być określana na podstawie danych ekspresji genów, przy użyciu metod, które rozdzielają mierzony sygnał ekspresji na sygnały pochodzące z różnych rodzajów komórek. Na przykład, można w ten sposób ustalić rodzaje komórek układu immunologicznego, otaczających guza. Dodatkowo, heterogeniczność fenotypiczna może być badana za pomocą algorytmów analizy obrazu, które potrafią segmentować obrazy w regiony zaklasyfikowane jako poszczególne tkanki rakowe lub typy komórek. Organizacja przestrzenna guzów i ich mikro-otoczenia może być również różnorodna, i zależy od położenia komórek rakowych, zrębu, komórek immunologicznych czy komórek w stanie nekrozy. Taką różnorodność nazywamy *heterogenicznością przestrzenną*. Heterogeniczność przestrzenna może być określana na podstawie albo obrazowania histologicznego, bądź z pomiarów przestrzennej ekspresji genów.

Heterogeniczność guzów ma znaczenie prognostyczne i diagnostyczne w leczeniu raka. Zwiększona różnorodność guza jest skorelowana z gorszym przeżyciem pacjentów i komplikuje leczenie, jako że różne pod-klony mogą inaczej reagować na terapię. Uważa się, że heterogeniczność guzów to tak naprawdę wynik ewolucyjnych zmagania między narastającym guzem a jego otoczeniem. W związku z niedawnymi postępami w dziedzinie immunoterapii, obecne badania skupiają się głównie na interakcjach guz-układ immunologiczny. Analiza heterogeniczności przestrzennej wykazała jej wagę w progresji nowotworów i pozwoliła na rozwój nowych biomarkerów. Zintegrowana analiza tych różnych typów heterogeniczności guza daje możliwość znacznego pogłębienia naszego obecnego zrozumienia nowotworów. Rozwój nowych metod zintegrowanej analizy heterogeniczności jest obecnie problemem otwartym. W tym projekcie chcemy zaproponować i zaimplementować nowe metody obliczeniowej w celu zintegrowanej analizy heterogeniczności i zastosować ją do danych raków jelita grubego, płuc i prostaty. Możemy oczekiwać, że ta nowa, pełna perspektywa na heterogeniczność guzów poprowadzi do rozwoju nowych, prognostycznych i predykcyjnych biomarkerów i znajdzie zastosowanie w personalizowanej terapii tej choroby.