

TUMORMAP: Wyznaczanie map pod-klonów guzów nowotworowych i ich mikrośrodowiska w ultrawysokiej rozdzielczości przestrzennej i molekularnej

Ewa Szczurek

Scharakteryzowanie oddziaływań między guzem a jego mikrośrodowiskiem umożliwi przełamanie obecnych barier w rozumieniu i leczeniu raka. Rak rozwija się poprzez nabieranie mutacji somatycznych oraz formowanie się genetycznie odrębnych pod-klonów w populacji komórek nowotworowych. Zależnie od ich przestrzennego ułożenia pod-klony nowotworowe mogą przystosowywać się i wymykać atakom ze strony układu odpornościowego. Obecnie nie dysponujemy wysokorozdzielczymi metodami do rejestracji oddziaływań między pod-klonami nowotworu a ich środowiskiem immunologicznym w przestrzeni tkanki nowotworowej.

Niniejszy projekt motywowany jest następującymi pytaniami na temat podstawowych właściwości mikrośrodowiska pod-klonów nowotworowych: *1) jakie typy komórek immunologicznych współwystępują z jakimi mutacjami i dlaczego? 2) Jakie powtarzalne typy przestrzennych konfiguracji mutacji nowotworowych, komórek immunologicznych oraz ich stanów można wyodrębnić?* Aby rozwiązać powyższe problemy proponujemy metodologię obliczeniową integrującą dane z: 1) masowego sekwencjonowania DNA, 2) przestrzennego sekwencjonowania transkryptomu (*ang. spatial transcriptomics*), i 3) sekwencjonowania RNA pojedynczych komórek wraz z analizą 4) obrazu histopatologicznego. Wstępny model probabilistyczny lokalizujący pod-klony, ich genotypy oraz profile poziomu ekspresji genów w guzie nowotworowym został już sformułowany i w tym projekcie zostanie znacząco rozwinięty, tak aby integrować dodatkowe źródła danych. Skonstruujemy też model służący do lokalizacji różnych typów komórek (w tym immunologicznych) oraz estymacji poziomu ekspresji genów. Następnie, połączymy wyniki otrzymane dzięki tym dwóm metodom do zlokalizowania interakcji pomiędzy pod-klonami i mikrośrodowiskiem komórek immunologicznych. Zaproponowane metody będą sprawdzone na opublikowanych danych dla raka prostaty oraz zastosowane do nowo generowanych danych dla raka piersi. Wykonanie zadań projektu da nam bezprecedensowy wgląd w oddziaływanie guz-mikrośrodowisko.

Podsumowując, TUMORMAP dostarczy narzędzi wyznaczania mapy pod-klonów, mikrośrodowiska komórek immunologicznych oraz ich interakcji w tkance nowotworowej, po raz pierwszy w bardzo wysokiej rozdzielczości przestrzennej (2 -100 mikronów) i komórkowej. Projekt otworzy nowe ścieżki badawcze, dostarczając innowacyjne narzędzia do badania możliwych mechanizmów stojących za powstawaniem różnych typów mikrośrodowisk w tkance zaatakowanej nowotworem.