

Ocena chemooporności zależnej od NOTCH1 i NOTCH3 w modelu 2D i 3D raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC)

Celem projektu jest określenie roli wzajemnego oddziaływania sygnałów NOTCH1 i NOTCH3 w lekooporności w raku płaskonabłonkowym głowy i szyi (HNSCC).

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (HNSCC) jest jednym z najczęstszych nowotworów na świecie, jednak rokowania dla pacjentów z tym typem nowotworu pozostają złe. Wskaźnik 5-letniego przeżycia pacjentów z HNSCC utrzymuje się na poziomie około 65%, pomimo lepszego zrozumienia mechanizmów progresji tego nowotworu i opracowania nowych celów terapeutycznych. HNSCC charakteryzują się wysokim wskaźnikiem proliferacji i inwazji, któremu często towarzyszy chemooporność. Dlatego HNSCC jest istotnym globalnym problemem zdrowotnym, charakteryzującym się wysoką śmiertelnością i zachorowalnością, z zaledwie kilkoma lekami, często w połączeniu z chirurgią i radioterapią, jako opcjami leczenia. Poszukiwanie kluczowych ścieżek sygnałowych związanych z proliferacją, inwazją i zmniejszeniem lekooporności jest jednym z celów spersonalizowanych strategii leczenia, które mogą poprawić przeżywalność pacjentów z HNSCC.

Szlaki sygnałowe Notch odgrywają kluczową rolę w rozwoju guzów pierwotnych i ich przerzutach w wielu typach nowotworów. Na pierwszy rzut oka sygnalizacja NOTCH-3 jest najwyraźniej podobna do sygnalizacji NOTCH1, niemniej jednak niektóre badania wykazały, że te 2 receptory mogą mieć przeciwne reakcje komórkowe. Dodatkowo, zarówno aktywność NOTCH1 jak i NOTCH3 wpływa również na wrażliwość na środki chemioterapeutyczne. Mimo to nadal nie jest jasne, jaki może być funkcjonalny wpływ tych zmian na progresję i inwazję raka oraz jaki może to mieć wpływ na terapię i rozwój medycyny spersonalizowanej.

Zamierzamy wykorzystać opracowany w naszym laboratorium system optogenetyczny do kontroli specyficznej aktywności NOTCH w komórkach HNSCC. Ten system optogenetyczny pozwala nam kontrolować aktywność NOTCH za pomocą impulsów niebieskiego światła. Za pomocą tego narzędzia biologii molekularnej będziemy badać wpływ aktywności NOTCH1 i NOTCH3 na proces onkogenezy, proliferację, migrację, inwazję i chemooporność komórek nowotworowych. Mimo swoich zalet, klasyczne hodowle komórek 2D mają wiele ograniczeń, z których najistotniejszym jest to, że ich odpowiedź na leki przeciwnowotworowe nie jest predykcyjna dla nowotworów u pacjentów, co w konsekwencji obniża ich wartość kliniczną. W związku z tym istnieje potrzeba naśladowania hodowli w warunkach zbliżonych do naturalnego mikrośrodowiska guza (TME). Postępy w technologiach hodowli 3D, takich jak sferoidy i organoidy, przyniosły więcej predykcyjnych modeli nowotworów. Z tego powodu planowane badania będą prowadzone w hodowlach 2D (monowarstwa) i 3D (organoid), aby jak najbardziej zbliżyć się do naturalnego środowiska guza. Dodatkowo, hodowle 3D będą prowadzone w towarzystwie komórek takich jak fibroblasty związane z rakiem (CAF), makrofagi towarzyszące guzowi (TAM) oraz komórki śródbłonna. Ponadto wszystkie komórki będą hodowane w macierzy ludzkiego guza (Myogel).

Wierzimy, że nasze badania przyczynią się do pogłębienia wiedzy na temat rozwoju nowotworów głowy i szyi. Zatem ustalenie związku między aktywnością wzajemnej zależności sygnalizacyjnej NOTCH1 i NOTCH3 a lekoopornością w HNSCC przyczyni się do opracowania nowych strategii terapeutycznych.