

Zdefiniowanie sygnatur radio-oporności raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC) przy użyciu sztucznej inteligencji i genomowej analizy przestrzennej.

Raki płaskonabłonkowe głowy i szyi (z ang. *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*, HNSCC) to zróżnicowana grupa nowotworów, które mogą rozwijać się w ponad 30 obszarach głowy i szyi, w tym: w jamie ustnej, gardle i krtani. Za najważniejszy czynnik etiologiczny, sprzyjający rozwojowi HNSCC, uznaje się palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu. Częstość występowania tych nowotworów wzrasta również z powodu zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (z ang. *Human Papillomavirus*, HPV). Raki płaskonabłonkowe głowy i szyi są podzielone anatomicznie w zależności od lokalizacji guza pierwotnego, co też determinuje terapię.

Przy diagnozie na wczesnym etapie przeżywalność wzrasta do 80-90%. Jednak u około 50% pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą wystąpi nawrót choroby, który pozostaje główną przyczyną niepowodzenia w leczeniu HNSCC. Pomimo poprawy w leczeniu, rokowanie dla pacjentów z HNSCC pozostaje złe, a dostępne metody leczenia mają często poważne skutki uboczne. Zabieg operacyjny i radioterapia mogą powodować znaczące skutki uboczne, w szczególności powodując upośledzoną zdolność oddychania, przyjmowania pokarmu i artykulacji. Radioterapia może również powodować poważne komplikacje w postaci uszkodzenia naczyń krwionośnych, które odżywiają mięśnie, nerwy i kości, powodując "zespół zwłóknienia popromiennego". Obecne mechanizmy stratyfikacji pacjentów, którzy odniosą korzyści z radioterapii nie są w pełni wystarczające. To prowadzi do nieoptymalnego wykorzystania świadczeń zdrowotnych w zakresie onkologii i opóźnień we wprowadzaniu potencjalnie odpowiedniego leczenia. Ponadto obecnie nie ma żadnych klinicznie użytecznych biomarkerów, które wskazałyby na radio-oporność guza.

Naszym celem jest badanie zdigitalizowanych próbek histopatologicznych, wybarwionych hematoksyliną i eozyną i ich analiza z wykorzystaniem patologii cyfrowej i eksploracyjnych metod sztucznej inteligencji w celu zbadania radio-oporności. Ponadto planujemy zbadać zależności między genami kodującymi białka, stosując zaawansowaną technikę patologii molekularnej z możliwością powiązania informacji genomowej z określonymi populacjami komórek w tkance. W tym projekcie planujemy przeanalizować mechanizmy radio-oporności, a jednocześnie rzucić światło na mechanizm odpowiedzialny za wrażliwość na promieniowanie / chemioterapię w niektórych jednostkach HNSCC. Obie metody patologii cyfrowej i molekularnej są eksperymentalne i przełomowe w podstawowych badaniach biologicznych.

Patomorfologia HNSCC odgrywa ważną rolę w kształtowaniu zjawiska oporności na radioterapię. Zmiany przed-nowotworowe często sięgają marginesów chirurgicznych i nawet po wycięciu guza mogą być źródłem miejscowego nawrotu, jak również nowego guza pierwotnego. Zmiany te zachodzą na tle macierzy zewnątrzkomórkowej, która stanowi strukturalne i biochemiczne wsparcie dla otaczających komórek. Komórkom nowotworowym towarzyszą również inne typy komórek (np. komórki układu immunologicznego, fibroblasty, komórki śródbłonka wyściełające naczynia krwionośne), które są częścią mikrośrodowiska guza i które mogą wpływać na wzrost tkanki nowotworowej poprzez manipulację otaczającego środowiska. Dlatego ważne jest zrozumienie interakcji pomiędzy tymi komórkami i otaczającej je macierzy zewnątrzkomórkowej, która tworzy ich lokalne środowisko. Raki płaskonabłonkowe głowy i szyi charakteryzują się wysoką heterogenicznością (zróżnicowaniem) molekularną i fenotypową, a także obecnością wielu mutacji genowych. **Nasza hipoteza zakłada, że nie tylko komórki nowotworowe, ale także niewielkie zmiany w tym, co wydaje się być „normalnym nabłonkiem”, jak również mikrośrodowisko guza, komórki odpornościowe i komórki zrębowe związane z rakiem – odgrywają kluczową rolę w regulacji funkcji komórek nowotworowych, progresji choroby, oporności lub wrażliwości na radioterapię. Lepsze zrozumienie mechanizmów, jak mikrośrodowisko guza wpływa na zachowanie raka, ostatecznie pozwoli na lepsze zrozumienie i wyjaśnienie zjawiska wrażliwości/oporności/nawrotów. Za pomocą zaawansowanych metod histopatologicznych, takich jak patologia obliczeniowa i molekularna, będziemy w stanie identyfikować cechy histopatologiczne i eksponować interakcje między komórkami, a także badać procesy biologiczne w środowisku guza, które są istotne dla zachowania komórek nowotworowych i radio-oporności.**