

Analiza porównawcza systemów hodowli tkanek ludzkich naśladujących mikrośrodowisko guza

Rak jamy ustnej i gardła, zwany także rakiem głowy i szyi, jest trudny do wyleczenia. Pacjenci często nie reagują na leczenie radioterapią lub rozwijają oporność. Ponadto w wielu przypadkach pacjenci nie reagują także na leki przeciwnowotworowe, zwłaszcza te stosowane przeciwko bardziej agresywnym formom raka. Część tego problemu wynika z „trudnej” i agresywnej natury samych komórek nowotworowych. Lekarze mają trudności z wyborem pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyści z jednej z dostępnych metod leczenia, ponieważ nie mają żadnych narzędzi, które mogłyby przewidzieć, czy chory zareaguje na daną terapię, czy też nie. Nie ma wyraźnych sygnałów diagnostycznych, które określałyby prawdopodobieństwo, że guz pacjenta zareaguje na potencjalną terapię lub nie, oraz jak długo ta terapia może być skuteczna, zanim nowotwór pacjenta rozwinie oporność. Podobnie trudno jest przewidzieć, czy radioterapia może być korzystna i dla jakich grup pacjentów. Gdyby klinicyści mieli dostęp do niezawodnych metod, które pomogłyby im podejmować bardziej „świadome” decyzje, więcej pacjentów otrzymałoby skuteczniejsze leczenie, więcej z nich mogłoby zostać wyleczonych, a także można by uniknąć nieskutecznych terapii. Ponadto w przypadku chemioterapii raka głowy i szyi lekarze nie mają wielu opcji do wyboru, gdyż stosuje się tylko 3 lub 4 leki. Dlatego ważne jest opracowywanie i przetestowanie nowych koncepcji, takich jak leki skierowane na układ odpornościowy. Stwierdzono, że tylko ułamek pacjentów odnosi korzyści z tych nowatorskich i bardzo kosztownych leków. Podobnie jak w przypadku innych metod leczenia, nie jest jasne, dlaczego u niektórych pacjentów guzy się kurczą, a u innych w ogóle nie reagują. Idea „medycyny spersonalizowanej” ma na celu zmianę tej trudnej sytuacji zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy. Podstawową zasadą medycyny spersonalizowanej jest założenie, że odpowiedź guza na jakąkolwiek terapię powinna być testowana PRZED podjęciem decyzji. Tylko takie zabiegi będą wtedy wykorzystywane do terapii, które są przewidywane przez test jako skuteczne. W tym celu potrzebujemy bardziej informatywnych i lepszych modeli, które są bliższe guzowi pierwotnemu. Ponadto potrzebujemy lepszych testów, które odzwierciedlają to, co dzieje się w rzeczywistych tkankach nowotworowych. Takie testy „in vitro” mają również tę zaletę, że można testować kombinacje leków lub łączyć je z radioterapią. Problem z koncepcją medycyny spersonalizowanej polega jednak na tym, że chociaż takie testy są obecnie opracowywane przez wiele grup badawczych, żaden z nich nie został jeszcze z powodzeniem wykorzystany do kierowania decyzjami terapeutycznymi. Obecnie żaden z tych testów nie jest oficjalnie zalecany do użytku klinicznego. Zanim będzie można je zastosować w klinice, należy w pełni zrozumieć, jak bardzo informatywne, przewidywalne i wiarygodne są te testy.

Wiemy, że nie tylko same komórki nowotworowe mają kluczowe znaczenie w tym, jak dobrze guz reaguje na określoną terapię. Inne typy komórek, które zawsze są obecne w nowotworach, mogą być jeszcze ważniejsze dla odpowiedzi na terapię. Jednak ich liczba, a także funkcje mogą się znacznie różnić pomiędzy pacjentami – a zjawisko to nazywane jest „niejednorodnością guza”. Na przykład w guzach nowotworowych występuje wiele różnych typów komórek odpornościowych, które zwykle nie są uwzględniane w żadnych testach wrażliwości na leki. W większości modeli brane pod uwagę są tylko same komórki nowotworowe, które mogą nam wiele powiedzieć o zmianach genetycznych, takich jak mutacje występujące w guzie. Ale to może nie wystarczyć, aby przewidzieć, jak te komórki nowotworowe zareagują na terapię lub czy te komórki są agresywne i rozprzestrzeniają się na inne narządy poprzez inwazję i przerzuty. Z całą pewnością analiza samych komórek nowotworowych nie powie nam nic o reakcji pacjenta na leki skierowane na układ odpornościowy. W ramach tego projektu zajmiemy się składem różnych modeli oraz porównamy je między sobą oraz z guzem pierwotnym, aby dowiedzieć się, jak dobrze te układy spełniają założone pytania związane z odpowiedzią na leki i terapię.

Postaramy się również zoptymalizować te testy, w których ważne komórki, takie jak komórki układu odpornościowego, nie są tracone oraz określić jaki wpływ te komórki mogą mieć na odpowiedź guza na terapie immunologiczne oraz inne terapie. Następnie możemy wykorzystać ulepszone modele do analizy, które procesy komórkowe i molekularne mogą występować, gdy nowotwór staje się oporny na terapię. Takie badania nie są możliwe z wykorzystaniem samych tkanek nowotworowych, a także trudne do zbadania na modelach zwierzęcych. Informacje o funkcji komórek i genów z badań eksperymentalnych mogą być szczególnie ważne w udoskonalaniu przyszłych terapii. Mogą nas doprowadzić do znalezienia genów, które będą celem nowych leków. Możemy również wykorzystać te same modele do testowania nowych, eksperymentalnych leków. Informacje te mogą nam również pomóc w identyfikacji grup pacjentów, którzy nie odpowiadają na dane terapie – i sugerować alternatywne leki.