

Różnice molekularne między rakiem płaskonabłonkowym skóry a rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej oraz ich mikrośrodowiskami: znaczenie dla progresji i rozsiewu nowotworu

Molecular Differences Between Cutaneous and Oral Cavity Squamous Cell Carcinomas and Their Microenvironments: Implications for Tumor Progression and Dissemination

Promoter:

Agnieszka Kobiela, Associate Professor, Laboratory of the Molecular Biology of Cancer, Centre of New Technologies, Faculty of Medicine, University of Warsaw

Płk Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Witold Owczarek, Dermatology Department, Military Institute of Medicine - National Research Institute, Warsaw, Poland.

Streszczenie:

Rak płaskonabłonkowy (SCC) obejmuje odrębne jednostki chorobowe w zależności od lokalizacji anatomicznej. Skórny rak płaskonabłonkowy (cSCC) jest drugim pod względem częstości występowania nieczerniakowym nowotworem skóry, natomiast rak płaskonabłonkowy jamy ustnej (oSCC) zajmuje szóste miejsce wśród najczęściej występujących nowotworów na świecie. oSCC wykazuje na ogół większą skłonność do tworzenia przerzutów regionalnych i odległych niż cSCC, mimo że oba nowotwory wywodzą się z komórek nabłonka płaskiego i mają podobne cechy histopatologiczne. Są to jednak nowotwory biologicznie odmienne, co wynika z różnic w ich lokalizacji anatomicznej, narażeniu na czynniki etiologiczne, architekturze tkanek oraz mikrośrodowisku guza.

Agresywny przebieg kliniczny oSCC jest prawdopodobnie uwarunkowany współdziałaniem wielu czynników, w tym dostępem do rozległej sieci naczyń limfatycznych szyi, częstszym naciekaniem okołonerwowym oraz naczyń limfatycznych i krwionośnych, aktywacją programów przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego, immunosupresyjnym mikrośrodowiskiem sprzyjającym tworzeniu niszy przerzutowej, a także zmianami molekularnymi nasilającymi inwazyjność i plastyczność komórek nowotworowych. Natomiast cSCC częściej charakteryzuje się powierzchownym i miejscowo inwazyjnym wzrostem, chociaż wybrane guzy wysokiego ryzyka również mogą dawać przerzuty. Określenie mechanizmów molekularnych i mikrośrodowiskowych leżących u podstaw tych różnic zależnych od lokalizacji ma zasadnicze znaczenie dla opracowania skuteczniejszych metod oceny ryzyka, wczesnego wykrywania oraz leczenia.

W celu zbadania tych mechanizmów wykorzystamy opracowany w naszym laboratorium genetycznie modyfikowany model myszy, w którym komórki macierzyste nabłonka wykazujące ekspresję Bmi1 stanowią komórki pochodzenia zarówno raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, jak i skóry. Model ten łączy allele Bmi1-CreER, Tgfr2fl/fl, LSL-KrasG12D oraz Rosa26tdTomato, umożliwiając śledzenie losów linii komórkowych oraz analizę porównawczą inicjacji i progresji nowotworu w obu lokalizacjach anatomicznych.

Zintegrujemy jednokomórkowe analizy multiomiczne z metodami profilowania przestrzennego, aby scharakteryzować stany komórek nowotworowych, programy regulacji genów oraz skład mikrośrodowiska guza. Analiza Chromium Single Cell Multiome ATAC + Gene Expression umożliwi jednoczesny pomiar dostępności chromatyny i ekspresji genów w tych samych komórkach, natomiast transkryptomika przestrzenna pozwoli określić lokalizację oraz wzajemne oddziaływania populacji komórek nowotworowych, zrębowych i immunologicznych w każdym typie guza. Analizy te zostaną uzupełnione o immunofenotypowanie oraz walidację wyników w ludzkich próbkach oSCC i cSCC.

Potencjalne markery molekularne i szlaki regulacyjne zidentyfikowane w toku badań zostaną ocenione pod kątem ich związku z cechami kliniczno-patologicznymi oraz wynikami leczenia pacjentów. Poprzez integrację danych epigenomicznych, transkryptomicznych, przestrzennych, immunologicznych i klinicznych pochodzących z różnych lokalizacji anatomicznych projekt ma na celu identyfikację biomarkerów agresywnego przebiegu choroby oraz poznanie mechanizmów, które mogą stanowić cele terapeutyczne. Obejmuje to potencjalne cele terapii ukierunkowanych na nowotworowe komórki macierzyste oraz komórki mikrośrodowiska guza, a także spersonalizowane leczenie raka płaskonabłonkowego.

Abstract:

Squamous cell carcinoma (SCC) represents distinct disease entities depending on anatomical origin, with cutaneous SCC (cSCC) being the second most common non-melanoma skin cancer, while oral cavity squamous cell carcinoma (oSCC) ranks as the sixth most prevalent cancer globally. Oral squamous cell carcinoma (oSCC) generally exhibits a greater propensity for regional and distant metastasis than cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC), despite both tumors arising from squamous epithelial cells and sharing similar histopathological features. These malignancies are nevertheless biologically distinct, reflecting differences in their anatomical sites, etiological exposures, tissue architecture, and tumor microenvironments.

The aggressive clinical behavior of oSCC is likely driven by a combination of factors, including access to the extensive cervical lymphatic network, increased perineural and

lymphovascular invasion, activation of epithelial - mesenchymal transition programs, an immunosuppressive microenvironment that supports metastatic niche formation, and molecular alterations that promote invasion and tumor-cell plasticity. By contrast, cSCC more commonly displays superficial and locally invasive growth, although selected high-risk tumors can also metastasize. Defining the molecular and microenvironmental mechanisms underlying these site specific differences is essential for developing improved strategies for risk assessment, early detection, and treatment.

To investigate these mechanisms, we will use a genetically engineered mouse model developed in our laboratory in which Bmi1-positive epithelial stem cells serve as the cells of origin for both oral and cutaneous squamous cell carcinomas. The model combines Bmi1-CreER, Tgfr2 fl/fl, LSL-KrasG12D, and Rosa26tdTomato alleles, enabling lineage tracing and comparative analysis of tumor initiation and progression at both anatomical sites.

We will integrate single - cell multiomics and spatial profiling approaches to characterize tumor cell states, gene regulatory programs, and microenvironmental composition. Chromium Single Cell Multiome ATAC + Gene Expression analysis will provide simultaneous measurements of chromatin accessibility and gene expression within the same cells, while spatial transcriptomics will define the localization and interactions of malignant, stromal, and immune-cell populations within each tumor type. These analyses will be complemented by immunophenotyping and validation in human oSCC and cSCC specimens.

Candidate molecular markers and regulatory pathways identified through these studies will be evaluated for their associations with clinicopathological features and patient outcomes. By integrating epigenomic, transcriptomic, spatial, immunological, and clinical data across anatomical sites, this project aims to identify biomarkers of aggressive disease and uncover therapeutically actionable mechanisms, including potential targets for cancer stem cells, tumor microenvironment, and directed therapies and precision treatment of squamous cell carcinoma.