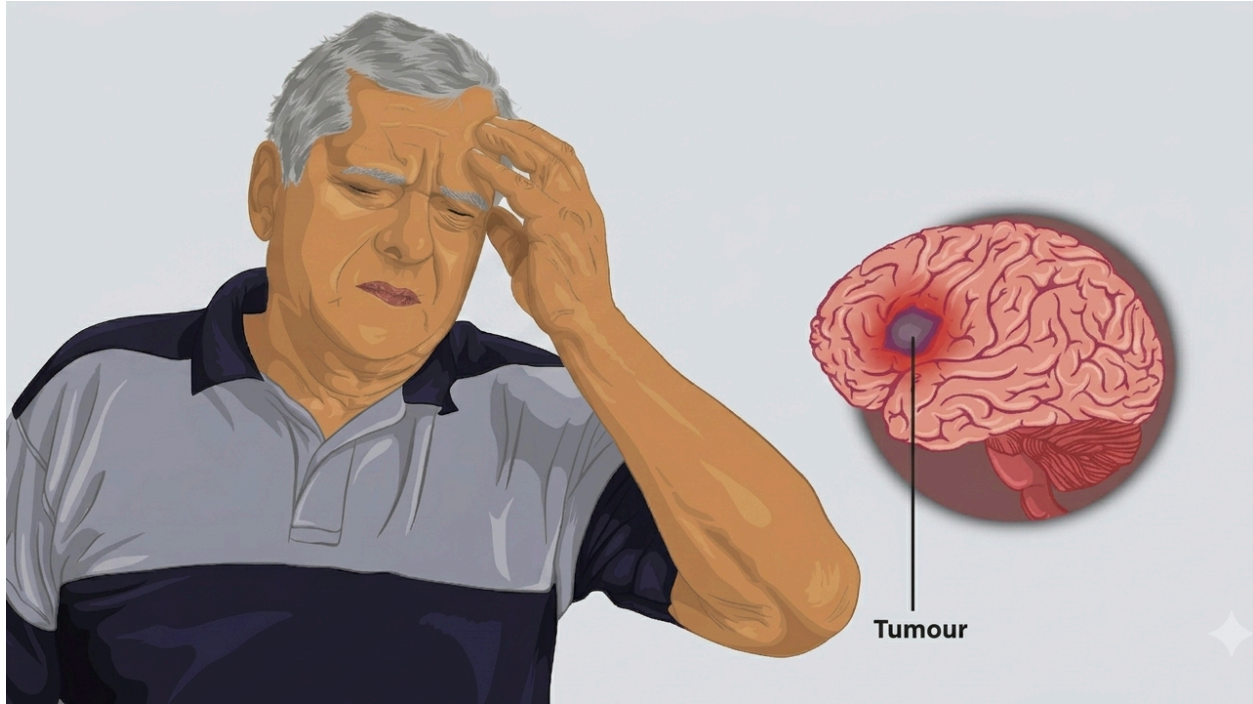


मस्तिष्क कैंसर की पुनरावृत्ति एवं मृदु ऊतकों की भूमिका का वास्तव प्रयोगशाला में मस्तिष्क की मृदुता का अनुकरण करके शोधकर्ताओं ने इस बात की खोज की है कि मस्तिष्क कैंसर की पुनरावृत्ति क्यों होती है, एवं प्रयोगशाला के साहित्य के कारण प्रयोग में कौनसी सीमाएं होती हैं।



श्रेय: <https://www.myupchar.com/en>, CC BY-SA 4.0 , via [Wikimedia Commons](#) (जेमिनी द्वारा परिवर्तित)

ग्लाइओब्लास्टोमा मस्तिष्क कैंसर के सबसे आक्रामक रूपों में से एक है क्योंकि इसका प्रसार अत्यंत तीव्र गति से होता है। यह उपचार के प्रति प्रतिरोधी होता है एवं शल्य चिकित्सा द्वारा इसे निकालना अत्यंत जटिल होता है। यह उपचार के दृष्टिकोण से भी सबसे कठिन रोगों में से एक है क्योंकि शल्य चिकित्सा, विकिरण चिकित्सा (रेडिएशन) एवं केमोथेरापी के उपरांत भी रोगी सामान्यतः केवल छह महीने से एक वर्ष तक ही जीवित रह पाते हैं। यह ट्यूमर यानी अर्बुद लगभग पुनः प्रकट होता ही है एवं तब प्रायः अधिक तीव्र गति से बढ़ने वाला, उपचार का अधिक कड़ा प्रतिरोध करनेवाला एवं मस्तिष्क में आसपास के ऊतकों में फैलने के प्रति अधिक प्रवृत्त होता है।

भारतीय प्रौद्योगिकी संस्थान मुंबई के प्राध्यापक अभिजीत मजूमदार की मेकेनोबायोलॉजी प्रयोगशाला से प्राप्त अध्ययनों की एक श्रृंखला यह संकेत देती है कि इस समस्या का एक कारण इन ट्यूमर के अध्ययन करने की पद्धतियों में निहित हो सकता है। उनके अध्ययन के निष्कर्ष रोग की आक्रामक पुनरावृत्ति होने के एक ऐसे स्पष्टीकरण की ओर इंगित करते हैं जो जीन संबंधित कारणों से परे है। ये निष्कर्ष दर्शाते हैं कि ट्यूमर के आसपास के ऊतकों की भौतिक मृदुता कैंसर को बढ़ावा देने वाले जीन को सक्रिय कर सकती है। प्रयोगशाला

में कठिन सतह पर संवर्धित कोशिकाओं में ये जीन सक्रिय न होने के कारण संभावित औषधीय लक्ष्य छिप सकते हैं। जब कोशिकाओं का अध्ययन वास्तविक मस्तिष्क के ऊतकों के समान परिस्थितियों में किया जाता है, केवल तब ये पहलू देखे जा सकते हैं।

प्रा. मजूमदार के दल द्वारा टाटा मेमोरियल सेंटर के कैंसर उपचार, अनुसंधान एवं शिक्षा के प्रगत केंद्र (एक्ट्रेक) की प्राध्यापिका शिल्पी दत्त के नेतृत्व में किए गए पहले अध्ययन में शोधकर्ताओं ने प्रयोगशाला में मस्तिष्क ट्यूमर की पुनरावृत्ति होने की स्थिति को निर्मित किया तथा अपने परिणामों को *मैट्रिक्स बायोलॉजी विज्ञानपत्रिका* में प्रकाशित किया। प्रयोगशाला में शोधकर्ताओं ने मस्तिष्क कैंसर की कोशिकाओं को विकिरण के संपर्क में लाया जिससे उनमें से लगभग 90% कोशिकाएं नष्ट हो गईं। इसके पश्चात जीवित बची कोशिकाओं का संवर्धन किया गया एवं उन्हें प्रयोगशाला में पुनः बढ़ने दिया गया। यह ठीक वैसी ही परिस्थिति है जैसी उपचार पश्चात ट्यूमर के पुनः प्रकट होने पर होती है।

इन पुनः प्रकट हुई कोशिकाओं को मूषक के मस्तिष्क में प्रत्यारोपित किया गया, तो उन्होंने मूल ट्यूमर कोशिकाओं (जिन्हें जनक कोशिकाएं भी कहा जाता है) की तुलना में अधिक आक्रामक व्यवहार प्रदर्शित किया। यह ठीक उसी स्थिति को दर्शाता है जिसका अवलोकन रोगियों में होता है। तथापि, जब प्रयोगशाला में मूल एवं पुनः प्रकट हुए दोनों कोशिका समूहों को पारंपरिक कठोर प्लास्टिक के संवर्धन पात्रों (डिश) पर अलग-अलग विकसित किया गया, तो ट्यूमर की वृद्धि, आक्रमणशीलता (वे कितनी दूर तक फैलते हैं) एवं उपचार के प्रति उनके प्रतिरोध की क्षमता में दोनों समूहों का व्यवहार एक समान था।

“हमें संदेह था कि इस प्रयोगात्मक मॉडल में कुछ समस्या निहित थी। यद्यपि मस्तिष्क जेली की भांति होता है और शरीर के सबसे मृदु ऊतकों में से एक है, किंतु कैंसर कोशिकाओं का अध्ययन सामान्यतः कठोर प्लास्टिक की सतहों पर किया जाता है, क्योंकि वे प्रयोगशालाओं में उपयोग के लिए सुविधाजनक तथा प्रमाणित होती हैं। इनके उपयोग के साथ किये गए प्रयोग पुनरावर्तनीय होते हैं,” प्रा. मजूमदार स्पष्ट करते हैं।

शोधकर्ताओं ने यह जांचने की योजना बनाई कि क्या यह विसंगति महत्वपूर्ण जैविकी को प्रकट होने से रोक रही थी। उन्होंने पॉलीएक्रिलामाइड हाइड्रोजेल पर ट्यूमर कोशिकाओं को विकसित किया जिसे मस्तिष्क के ऊतकों की मृदुता के समान निर्मित किया गया था। इस मृदु जेल पर, पुनः प्रकट हुई रोगी कोशिकाओं ने एक आक्रामक, दीर्घकृत एवं तीव्र गति से बढ़ने वाला रूप प्रदर्शित किया जो सामान्य प्लास्टिक पात्र पर विकसित की गई उन्ही कोशिकाओं के रूप में नहीं दिखाई दिया था।

प्रा. दत्त बताती हैं, *“इस कठोर (प्लास्टिक) सतह के कारण कोशिकाओं की आक्रामकता कम हो गई थी। इसके अतिरिक्त, नैदानिक दृष्टी से रोग की पुनरावृत्ति को निर्देशित करने वाला, मूल एवं पुनः प्रकट हुई रोगी कोशिकाओं के मध्य का अंतर संपूर्णतः मिट गया था।”*

शोधकर्ता किन औषधीय लक्ष्यों की खोज कर सकते हैं इस पर भी इस विसंगति के परिणाम उपस्थित थे। दोनों सतहों पर संवर्धित मस्तिष्क कैंसर कोशिकाओं के जीन अभिव्यक्ति की तुलना करते समय शोधकर्ताओं ने पाया कि एक प्रोटीन, पीएलईकेएचए7 (PLEKHA7) के स्तर में केवल मस्तिष्क के समान व्यवहार करने वाले जेल पर ही वृद्धि हुई थी। पुनः प्रकट हुए ग्लाइओब्लास्टोमा से पीड़ित रोगियों की बायोप्सी (ऊतकों का परीक्षण) में भी इसके स्तर में वृद्धि पाई गई थी। पारंपरिक प्रयोग पद्धति में उपयोग होने वाले प्लास्टिक पर यह कभी प्रदर्शित ही नहीं हुआ। पीएलईकेएचए7 को अवरुद्ध करने से ट्यूमर कोशिकाओं का जीवित रहना एवं उनका प्रसार दोनों सफलतापूर्वक कम हो गए।

प्रा. दत्त कहती हैं, "इस प्रकार, अधिकांश प्रयोगशालाएं जिस पारंपरिक संवर्धन पद्धति पर आज भी निर्भर हैं, उसका उपयोग करने से एक वास्तविक एवं कार्यात्मक रूप से सत्यापित औषधीय लक्ष्य (ड्रग टारगेट) सहज छूट सकता है।"

मृदु एवं कठोर सतहों की तुलना पहले भी कई शोधदलों द्वारा हो चुकी है, परंतु जैसा कि प्रा. मजूमदार उल्लेख करते हैं, *"इस शोधकार्य की विशिष्टता ट्यूमर की मूल कोशिकाओं एवं पुनरावर्ती रोगी कोशिकाओं की तुलना करने तथा यह प्रदर्शित करने में थी कि आधारभूत सतह की कठोरता के प्रति उनकी अनुक्रियाएं भिन्न होती हैं—एक ऐसा अंतर जो प्लास्टिक पर नहीं दिखाई देता है।"*

ऊतकों की कठोरता जैसे भौतिक संकेतों की ट्यूमर के व्यवहार में भूमिका का परीक्षण करते समय, प्रा. मजूमदार की प्रयोगशाला ने यह खोजना शुरू किया कि क्या ग्लाइओब्लास्टोमा की वृद्धि को प्रोत्साहित करने वाले कुछ प्रोटीन एवं आरएनए (RNA) भी इन भौतिक संकेतों को प्रतिसाद दे सकते हैं।

आगे के दो अध्ययनों की प्रमुख लेखिका डॉ. अर्पिता घोष ने नीट1 (NEAT1) नामक जीन-नियामक आरएनए (RNA) अणु पर अपना ध्यान केंद्रित किया, जिसे लॉन्ग नॉन-कोडिंग आरएनए (lncRNA) के रूप में जाना जाता है। यह अणु ट्यूमर की वृद्धि, आक्रामकता, उपचार के प्रति प्रतिरोध एवं ट्यूमर कोशिकाओं के नए स्थानों पर विस्थापन से जुड़ा हुआ है। डॉ. अर्पिता कहती हैं, *"यद्यपि भौतिक बलों के प्रति प्रतिक्रिया व्यक्त करने वाले प्रोटीनों का व्यापक रूप से अध्ययन किया गया है, परंतु नीट1 जैसे लॉन्ग नॉन-कोडिंग आरएनए अणुओं का भौतिक संकेतों के संभावित संवेदकों के रूप में पहले कभी परीक्षण नहीं किया गया था।"*

भारतीय विज्ञान संस्थान, बेंगलुरु के प्रा. मोहित कुमार जॉली के समूह के साथ काम करते हुए प्रा. मजूमदार के दल ने विभिन्न कठोरता वाले जेलों पर मस्तिष्क कैंसर कोशिकाओं को विकसित किया। 'बायोआर्काइव' (bioRxiv) प्रीप्रिंट में प्रस्तुत उनके निष्कर्षों ने यह प्रदर्शित किया कि कठोर प्लास्टिक की तुलना में मृदु एवं मस्तिष्क जैसी सतहों पर कोशिकाओं के भीतर नीट1 (NEAT1) का स्तर तीन से चार गुना तक बढ़ गया। जब

इस शोधदल ने विशेष रूप से मृदु तथा मस्तिष्क जैसी जेलों पर विकसित कोशिकाओं में नीट¹ के स्तर को कम करने के लिए आरएनए इंटरफेरेंस तकनीक का उपयोग किया, तो उनके कई आक्रामक लक्षण कम हो गए। डॉ. अर्पिता कहती हैं, "कैंसर कोशिकाओं की स्वयं को नवीनीकृत करने, ऊतकों में फैलने तथा रूप बदलने वाले, अधिक गतिशील आकार को अपनाने की क्षमता में कमी आई। यह हमारे सबसे महत्वपूर्ण परिणामों में से एक था जिसने हमें यह बताया कि नीट¹ अणु यांत्रिक बल का संवेदन कर सकता है एवं भौतिक संकेतों के आधार पर ट्यूमर के व्यवहार में परिवर्तन उत्पन्न करने में सक्षम है।"

मैक्रोमोलेक्युलर बायोसाइंस में प्रकाशित एक सहवर्ती अध्ययन में शोधकर्ताओं ने मानक प्रयोगशाला मॉडल की एक और सीमा का परीक्षण किया। प्रा. मजूमदार बताते हैं, "वास्तव में ट्यूमर की संरचना गेंद की भांति त्रि-आयामी (थ्री-डी) होती है। परंतु अब तक, हम मृदु जेलों सहित सारे अध्ययन द्वि-आयामी (टू-डी) सामग्री पर कर रहे हैं। अब प्रश्न यह है कि क्या इस कारण कोई महत्वपूर्ण तथ्य छुट रहा है?"

ट्यूमर की इस संरचना को पुनर्निर्मित करने के लिए शोधकर्ताओं ने ग्लाइओब्लास्टोमा कोशिकाओं को त्रि-आयामी ट्यूमर के गोल अथवा ट्यूमोरोइड्स के रूप में विकसित किया। इन लघु ट्यूमर में कोशिकाएँ वास्तविक कैंसर के भांति व्यवस्थित हो सकती हैं एवं परस्पर क्रिया कर सकती हैं। इन त्रि-आयामी मॉडलों में नीट¹ का स्तर द्वि-आयामी मृदु जेलों पर विकसित कोशिकाओं की तुलना में लगभग साढ़े तीन गुना अधिक था। जब आरएनए इंटरफेरेंस तकनीक का उपयोग करके नीट¹ को क्षीण किया गया, तो कोशिका विभाजन प्रक्रिया धीमी हो गई एवं ट्यूमर की वृद्धि कम हो गई। सूक्ष्मदर्शी से देखे जाने पर, नीट¹ के स्तर क्षीण न किये गए ट्यूमोरोइड्स ने विषम एवं उभरे हुए किनारे प्रदर्शित किए, जो कि कैंसर कोशिकाओं के फैलने हेतु अलग होने का एक प्रमुख लक्षण है। इसके विपरीत, क्षीण किए गए नीट¹ वाले ट्यूमोरोइड्स ने समतल एवं सघन सीमाएँ बनाई, जिससे यह संकेत मिलता है कि कैंसर के आसपास के ऊतकों पर आक्रमण करने की संभावना बहुत कम थी। डॉ. अर्पिता का कहती हैं, "हमारे निष्कर्ष यह सुझाव देते हैं कि स्वयं ट्यूमर की संरचना भी इस बात को प्रभावित कर सकती है कि कैंसर से जुड़े अणु कैसा व्यवहार करते हैं।"

इसके पश्चात शोधकर्ताओं ने यह खोज की कि क्या यह अवलोकन मस्तिष्क कैंसर के अतिरिक्त अन्य प्रकार के कैंसर में भी पाए जाते हैं। स्तन, गर्भाशय ग्रीवा, यकृत एवं फेफड़ों के कैंसर की कोशिकाओं में द्वि-आयामी एवं त्रि-आयामी संवर्धनों की तुलना करते हुए शोधकर्ताओं ने एक ऊतक-विशिष्ट प्रतिरूप पाया। स्तन, फेफड़े एवं मस्तिष्क कैंसर की कोशिकाओं को जब त्रि-आयामी परिवेश में विकसित किया गया, तो नीट¹ एवं उससे संबंधित एक अन्य लॉन्ग नॉन-कोडिंग आरएनए, मलाट¹ (MALAT¹), दोनों में वृद्धि देखी गई। परंतु गर्भाशय ग्रीवा एवं यकृत के कैंसर में यह भिन्न पायी गई। इन निष्कर्षों के आधार पर शोधकर्ता इस बात पर बल देते हैं कि रोग की जैविकी को सटीक रूप से समझने हेतु प्रयोगशाला के मॉडलों को प्रत्येक कैंसर के विशिष्ट भौतिक वातावरण के अनुरूप होना चाहिए।

प्रा. मजूमदार के अनुसार, “यह शोध कार्य अन्य कार्यों की तुलना में विशेष है क्योंकि इसमें यांत्रिकी, लॉग नॉन-कोर्डिंग आरएनए की जैविकी तथा कैंसर की वृद्धि की प्रक्रिया को आपस में जोड़ा गया है। ऐसा पहले कभी नहीं किया गया था।”

ये निष्कर्ष यह सुझाव देते हैं कि किसी ट्यूमर का भौतिक वातावरण उसके व्यवहार को उतने ही गहन रूप से प्रभावित कर सकता है जितना कि उसके जेनेटिक्स। निष्कर्ष यह भी बताते हैं कि प्रयोगशाला में कठोर प्लास्टिक के पात्रों का प्रयोग महत्वपूर्ण औषधीय लक्ष्यों की अनदेखी का कारण बन सकता है।

प्रा. मजूमदार कहते हैं, “केवल (कैंसर कोशिकाओं को संवर्धित करने के माध्यम की) कठोरता में परिवर्तन करके हम नैदानिक लक्षणों को उत्पन्न करने में सफल रहे, जिसे प्लास्टिक के पात्रों पर देखना संभव नहीं था। यदि किसी के पास कैंसर रोधी औषधीय लक्ष्य है, तो उन्हें अब प्रारंभिक प्रयोग के रूप में इसे (मृदु जेल एवं ट्यूमोरोइड) अवश्य सम्मिलित करना चाहिए।” इनका प्रयोग न करने के परिणाम पहले से ही स्पष्ट रूप से दिखाई दे रहे हैं, क्योंकि आशाजनक प्रारंभिक परिणामों के उपरांत भी मानव परीक्षणों में लगभग दस में से नौ कैंसर औषधियां विफल हो जाती हैं।

VETTED / UNVETTED	Vetted
Title of Research Paper	1. Substrate stiffness regulates the recurrent glioblastoma cell morphology and aggressiveness. 2. Mechano-sensing role of oncogenic lncRNA NEAT1 on soft vs. stiff substrates and its implications for glioblastoma progression. 3. Differential Expression of LncRNA NEAT1 in 3DTumoroids Compared to 2D Cultures Highlights Its Role in Glioblastoma Progression.
DOI of the Research Paper as a link	1. 10.1016/j.matbio.2022.12.002 2. 10.1101/2024.11.20.624463 3. 10.1002/mabi.202500636
List of all researchers with affiliations	Anagha Acharekar - Advanced Centre for Treatment, Research and Education in Cancer, Tata Memorial Centre, Navi Mumbai; Homi Bhabha National Institute, Training School Complex, Mumbai Ketaki Bachal - Department of Chemical Engineering, Indian Institute of Technology Bombay, Mumbai Pallavi Shirke - Department of Chemical Engineering, Indian Institute of Technology Bombay, Mumbai

	Rahul Thorat - Advanced Centre for Treatment, Research and Education in Cancer, Tata Memorial Centre, Navi Mumbai Archisman Banerjee - Advanced Centre for Treatment, Research and Education in Cancer, Tata Memorial Centre, Navi Mumbai; Homi Bhabha National Institute, Training School Complex, Mumbai Nilesh Gardi - Department of Medical Oncology, Tata Memorial Hospital, Tata Memorial Centre, Navi Mumbai; Homi Bhabha National Institute, Training School Complex, Mumbai Abhijit Majumder - Department of Chemical Engineering, Indian Institute of Technology Bombay, Mumbai Shilpee Dutt - Advanced Centre for Treatment, Research and Education in Cancer, Tata Memorial Centre, Navi Mumbai; Homi Bhabha National Institute, Training School Complex, Mumbai and School of Life Sciences, Jawaharlal Nehru University, New Delhi Arpita Ghosh - Department of Chemical Engineering, Indian Institute of Technology Bombay, Mumbai; Nitte University Centre for Science Education and Research, Department of Molecular Genetics & Cancer, Nitte, Mangalore; K.S.Hegde Medical Academy, Department of Radiation Oncology, Nitte, Mangalore Soundharya R - Department of Bioengineering, Indian Institute of Science, Bengaluru Mohit Kumar Jolly - Department of Bioengineering, Indian Institute of Science, Bengaluru
Email of researcher/s	arpita.ghosh@nitte.edu.in abhijitm@iitb.ac.in shilpeedutt@jnu.ac.in
Writer name	Manjeera Gowravaram
Transcreator name	Shilpa Inamdar-Joshi
Credits to Graphic:	https://www.myupchar.com/en , CC BY-SA 4.0 , via Wikimedia Commons (adapted)

Subject [FOR EDITOR] - Please Highlight in RED (Multiple allowed)	Science/Technology/Engineering/Ecology/Health/Society
Article to be Sectioned Under [FOR EDITOR] - Please Highlight in RED	Deep Dive/Friday Features/Fiction Friday/Joy of Science/News+Views/News/Scitoons/Catching up/OpEd/Featured/Sci-Qs/Infographics/Events
Social Media TAGS separated by Comma	#braincancer, #glioblastoma, #cancerresearch, #mechanobiology, #rnabiology
Social Media Posts Suggestions/ Links to interesting relevant content [optional] [writer]	
Social Media Handles to be added	@iitbombay
Social Media handles of writer	https://www.linkedin.com/in/manjeera-gowravaram/
Social Media handles of researchers	
Funding information (Source: Research paper)	DBT, DST-SERB, DAE, DST-IMPRINT, ANRF-NPDF and IIT BombayIPDF, ANRF-SERB
Conflict of Interest/Competing Interest information (Source: Research paper)	None
Co-PI information (Source: Research paper)	Arpita Ghosh - Department of Chemical Engineering, Indian Institute of Technology Bombay, Mumbai; Nitte University Centre for Science Education and Research, Department of Molecular Genetics & Cancer, Nitte, Mangalore; K.S.Hegde Medical Academy, Department of Radiation Oncology, Nitte, Mangalore Shilpee Dutt - Advanced Centre for Treatment, Research and Education in Cancer, Tata Memorial Centre, Navi Mumbai; Homi Bhabha National Institute, Training School Complex, Mumbai
Location:	Mumbai