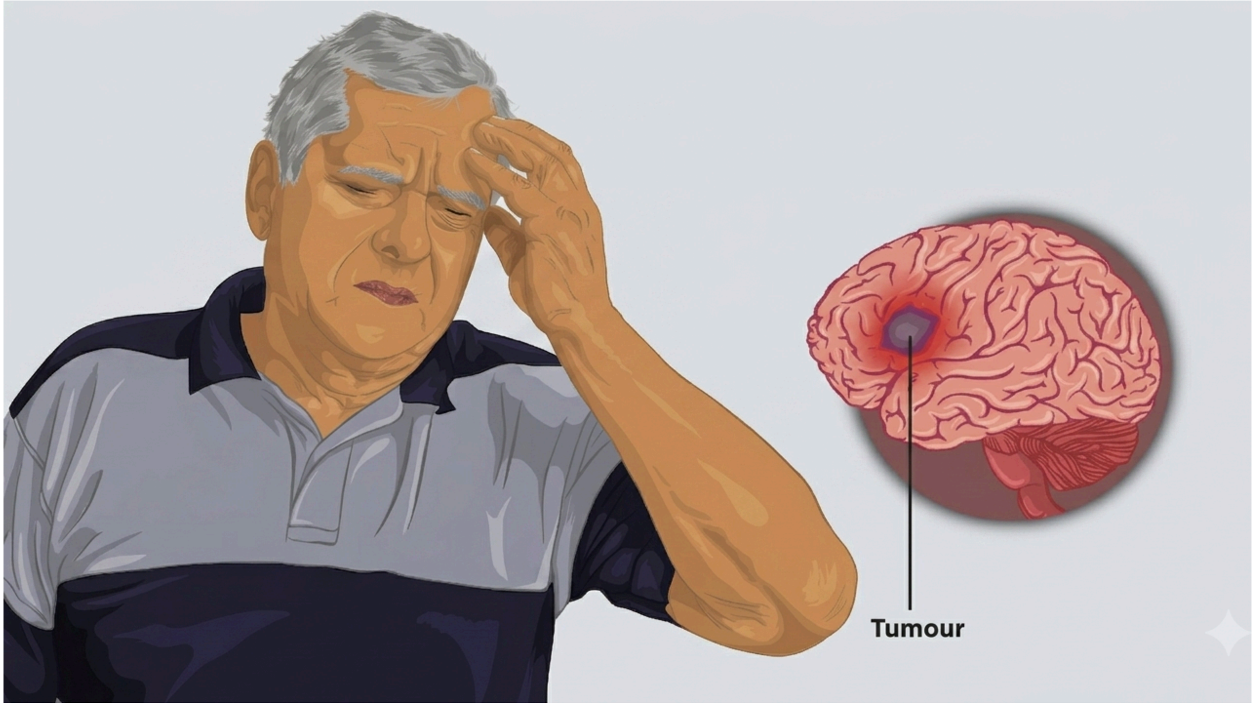
**मेंदूचा कर्करोग पुन्हा का उद्भवतो? संशोधकांनी शोधले प्रयोगांमध्ये दडलेले भौतिक कारण**

***मेंदूच्या ऊतींच्या मऊपणाची प्रयोगशाळेत हुबेहूब निर्मिती करून, संशोधकांनी मेंदूचा कर्करोग उपचारानंतर पुन्हा का उद्भवतो आणि आजवर प्रयोगशाळेतील नेहमीचे साहित्य वापरण्यामुळे प्रयोगात कोणत्या मर्यादा आहेत याचा उलगडा केला आहे.***




**श्रेय:** https://www.myupchar.com/en, CC BY-SA 4.0 , via Wikimedia Commons **(जेमिनी द्वारा परिवर्तित)**

**ग्लिओब्लास्टोमा हा मेंदूच्या कर्करोगाचा एक सर्वात आक्रमक प्रकार आहे– तो वेगाने पसरतो, उपचारांना दाद देत नाही आणि शस्त्रक्रिया करून ह्या कर्करोगाच्या गाठी (ट्यूमर) काढून टाकणे कठीण असते. यावर उपचार करणे सर्वात कठीण मानले जाते, कारण शस्त्रक्रिया, किरणोत्सर्ग (रेडिएशन) आणि केमोथेरपी देऊनही रुग्ण साधारणपणे केवळ सहा महिने ते एका वर्षापर्यंतच जगू शकतात. हे ट्यूमर बहुतांश वेळा पुन्हा उद्भवतात, आणि तेव्हा ते अधिक वेगाने वाढणारे, उपचारांना जास्त विरोध करणारे आणि सभोवताली असलेल्या मेंदूच्या पेशींमध्ये पसरण्याची प्रवृत्ती जास्त असणारे असतात.**

**भारतीय तंत्रज्ञान संस्था (आयआयटी) मुंबई येथील प्राध्यापक अभिजित मजुमदार यांच्या मेकॅनोबायोलॉजी प्रयोगशाळेतील काही संलग्न संशोधनांवरून असे दिसून येते की योग्य उपचार शोधण्यापासून दूर ठेवणारे एक कारण या ट्यूमरचा अभ्यास करण्याच्या पद्धतीमध्ये असू शकते. हा आजार इतक्या आक्रमकपणे उलटण्यामागे जनुकीय घटकांच्या पलीकडील काही घटक असू शकतात असे या अभ्यासांचे निष्कर्ष दाखवतात. ट्यूमरच्या सभोवतालच्या ऊतींच्या (टिश्यूच्या) मऊपणामुळे कर्करोगाच्या वाढीला चालना**

देणारी जनुके सक्रिय होऊ शकतात. मात्र ट्यूमरचा अभ्यास सामान्यपणे प्रयोगशाळेत कडक माध्यमावर ट्यूमरच्या पेशी वाढवून केला जात असल्यामुळे प्रयोगात ही जनुके सक्रिय होत नाहीत व औषधांची संभाव्य लक्ष्ये (ड्रग टार्गेट्स) असलेले ऊतींमधील घटक लपून राहू शकतात. केवळ मेंदूच्या खऱ्या ऊतींसमान असलेल्या परिस्थितीत पेशींचा अभ्यास केल्यावरच ह्या बाबी दिसून येतात, असे त्यांनी दाखवून दिले आहे.

पहिला अभ्यास प्रा. मजुमदार यांच्या गटाने टाटा मेमोरियल सेंटरच्या ॲडवान्स्ड सेंटर फॉर ट्रीटमेंट, रिसर्च अँड एज्युकेशन इन कॅन्सर (ॲक्ट्रेक) मधील प्राध्यापक शिल्पी दत्त यांच्या नेतृत्वाखाली केला. ह्या अभ्यासात, संशोधकांनी प्रयोगशाळेत मेंदूचा ट्यूमर पुन्हा उद्भवण्याच्या प्रक्रियेची नक्कल केली आणि त्याचे निष्कर्ष *मॅट्रिक्स बायोलॉजी* ह्या विज्ञानपत्रिकेमध्ये प्रसिद्ध केले. संशोधकांनी मेंदूच्या कर्करोगाच्या पेशींवर किरणोत्सर्ग केला, ज्यामुळे सुमारे ९० टक्के पेशी नष्ट झाल्या. यातून वाचलेल्या पेशींचे नंतर संवर्धन करण्यात आले आणि प्रयोगशाळेत त्यांची पुन्हा वाढ होऊ दिली गेली, ज्यामुळे उपचारानंतर ट्यूमर कसा परत येतो ह्या वास्तविक प्रक्रियेची प्रयोगशाळेत पुनरावृत्ती झाली.

उपचारातून वाचलेल्या आणि पुन्हा वाढ झालेल्या ह्या पेशी उंदरांच्या मेंदूत प्रत्यारोपित करण्यात आल्या. त्यावेळी ज्याप्रमणे प्रत्यक्ष रुग्णांमध्ये दिसून येते त्याप्रमाणेच, मूळ ट्यूमर पेशींच्या (पॅरेंट सेल्स) तुलनेत ह्या पेशी अधिक आक्रमकपणे वाढल्याचे दिसून आले. मात्र, जेव्हा मूळ पेशी आणि पुन्हा उद्भवलेल्या कर्करोगच्या पेशी ह्या दोन्ही समूहांना प्रयोगशाळेत नेहमीच्या वापरातील कडक प्लॅस्टिकच्या कल्चर डिशेसवर स्वतंत्रपणे वाढवले गेले, तेव्हा ट्यूमरची वाढ, त्याची आक्रमकता, किंवा उपचारांना तो किती प्रमाणात प्रतिकार करतो, ह्या सर्व बाबतीत मूळ ट्यूमर पेशी व पुन्हा उद्भवलेल्या पेशी ह्या दोन्ही समूहांचे वर्तन अगदी एकसारखेच दिसून आले.

प्रा. मजुमदार म्हणाले, *"आम्हाला असा संशय होता की प्रायोगिक मॉडेलचीच काहीतरी मर्यादा आहे. मानवी मेंदू हा शरीरातील अत्यंत मऊ ऊतींपैकी एक असून तो एखाद्या जेलीसारखा असतो. पण कर्करोगाच्या पेशींचा अभ्यास मात्र सामान्यतः कडक प्लास्टिकच्या पृष्ठभागावर केला जातो, कारण प्रयोगशाळांमध्ये असा अभ्यास करणे सोयीचे, पुनरावृत्तीसाठी सोपे आणि प्रमाणित मानले जाते.*"

प्रयोगशाळेतील साहित्य आणि प्रत्यक्ष मेंदूच्या ऊतींमधील हा फरक काही महत्त्वाचे जैविक घटक लपवत आहे का हे तपासण्यासाठी, संशोधकांनी मेंदूच्या ऊतींच्या मऊपणाशी जुळणाऱ्या आणि पॉलीॲक्रिलामाइड हायड्रोजेलपासून तयार केलेल्या पृष्ठभागावर ट्यूमरच्या पेशी वाढवल्या. ह्या मऊ जेलवर वाढवल्यानंतर, रोग पुन्हा उद्भवलेल्या ट्यूमर पेशींचे एक आक्रमक, लांबट आणि वेगाने हलणारे रूप समोर आले, जे यापूर्वी याच पेशी प्लास्टिकवर वाढवल्या असता दिसलेले नव्हते.

**या बाबत स्पष्टीकरण देताना प्रा. दत्त म्हणाल्या, *"कडक पृष्ठभागामुळे पेशींची आक्रमकता तर कमी झालीच, पण ज्याच्या आधारे कर्करोग पुन्हा उद्भवल्याचे ओळखता येते असा मूळ ट्यूमर पेशी आणि रोग पुन्हा उद्भवणाऱ्या पेशींमधील मुख्य फरकच नाहीसा झाला."***

**औषधे ज्यांना लक्ष्य करू शकतील अशा शरीरातील घटकांचा शोध घेण्यावर देखील या विसंगतीमुळे परिणाम झाला. कडक व मऊ अशा दोन्ही पृष्ठभागांवर मेंदूच्या कर्करोगाच्या पेशींच्या जनुकीय अभिव्यक्तीची तुलना केल्यावर संशोधकांना असे आढळले की पीएलईकेएचए७ (PLEKHA7) नावाच्या प्रथिनाचे प्रमाण केवळ मेंदूच्या मऊपणाशी जुळणाऱ्या जेलवरील पेशींमध्येच वाढलेले होते. ग्लिओब्लास्टोमा पुन्हा उद्भवलेल्या रुग्णांच्या बायोप्सीमध्येही (ऊतींच्या चाचणीमध्ये) ह्या प्रथिनाचे प्रमाण वाढलेले आढळले. प्लास्टिकच्या डिशमध्ये वाढवलेल्या पेशींमध्ये मात्र ते कधीच दिसून आले नाही. ह्या पीएलईकेएचए७ प्रथिनाचा मार्ग रोखल्याने ट्यूमरच्या पेशी जगणे आणि त्यांचा प्रसार होणे ह्या दोन्ही गोष्टी यशस्वीरित्या कमी झाल्या.**

**प्रा. दत्त यांनी सांगितले, *"यामुळे आजवर पारंपारिक पेशी संवर्धन पद्धतीवर अवलंबून असलेल्या बहुतांश प्रयोगशाळांच्या नजरेतून औषधाने लक्ष्य करावे असे खरे घटक (ड्रग टार्गेट्स) नकळत सुटले असू शकतील."***

**मऊ आणि कडक पृष्ठभागांमधील अशा तुलनेचा अभ्यास यापूर्वीही अनेक संशोधकांनी केला आहे, परंतु प्रा. मजुमदार यांनी नमूद केले, *"या अभ्यासाचे वेगळेपण ट्यूमरच्या मूळ पेशी आणि रोग पुन्हा उद्भवलेल्या पेशींची तुलना करण्यात होते. याद्वारे आम्ही दाखवून दिले की पृष्ठभागाच्या मऊ किंवा कडकपणाला असणारा ह्या दोन्ही पेशींचा प्रतिसाद वेगवेगळा असतो, जो फरक प्रयोगशाळेतील प्लॅस्टिकच्या साहित्यावर पेशी वाढवल्यास दिसून येत नाही."***

**ऊतींचा मऊपणा किंवा कडकपणा यासारखे भौतिक संकेत ट्यूमरच्या वर्तनात काय भूमिका बजावतात याचा शोध घेत असताना, प्रा. मजुमदार यांच्या गटाने ग्लिओब्लास्टोमा वाढण्यासाठी कारणीभूत म्हणून ज्ञात असणारी काही प्रथिने आणि आरएनए देखील अशा भौतिक संकेतांना प्रतिसाद देऊ शकतात का यावरही संशोधन सुरू केले.**

**यापुढील दोन अभ्यासांच्या प्रमुख लेखिका डॉ. अर्पिता घोष यांनी 'नीट१' (NEAT1) ह्या जनुक-नियमन करणाऱ्या आरएनए रेणूवर आपले लक्ष केंद्रित केले—याला 'लॉन्ग नॉन-कोडिंग आरएनए' (lncRNA) म्हणून ओळखले जाते. ह्या रेणूचा संबंध ट्यूमरची वाढ, तो किती पसरतो, उपचारांना असणारा त्याचा प्रतिकार आणि ट्यूमरच्या पेशींचा नवीन ठिकाणी प्रसार यांच्याशी असतो. डॉ. अर्पिता म्हणाल्या, *"भौतिक बलांना प्रतिसाद देणाऱ्या प्रथिनांचा मोठ्या प्रमाणावर अभ्यास केला गेला असला, तरी नीट१ सारख्या एलएनसी-आरएनए (lncRNA) रेणूंचा भौतिक संकेतांचे संवेदन करू शकणारे संभाव्य 'संवेदक' म्हणून यापूर्वी कधीही अभ्यास केला गेला नव्हता."***

मेंदूच्या कर्करोगाच्या पेशी कमी-जास्त कडक असलेल्या वेगवेगळ्या जेलवर वाढवून त्यांचा अभ्यास करण्यासाठी प्रा. मजुमदार यांच्या गटाने भारतीय विज्ञान संस्था (आयआयएससी), बंगळुरू येथील प्राध्यापक मोहित कुमार जॉली यांच्या गटासोबत काम केले. 'बायोआर्काइव्ह' (bioRxiv) ह्या शोधनिबंधपूर्व संकेतस्थळावर प्रसिद्ध झालेल्या त्यांच्या निष्कर्षांवरून असे दिसून आले की कडक प्लास्टिकच्या तुलनेत मऊ, मेंदूसारख्या पृष्ठभागावर पेशींच्या आतील नीट१ चे प्रमाण तीन ते चार पटीने वाढले. जेव्हा ह्या संशोधक गटाने मेंदूसारख्या जेलवर वाढलेल्या पेशींमधील नीट१ चे प्रमाण कमी करण्यासाठी आरएनए इंटरफेरन्स तंत्राचा वापर केला, तेव्हा पेशींचे अनेक आक्रमक गुणधर्म कमी झाले. याबद्दल माहिती देताना डॉ. अर्पिता म्हणाल्या, *"कर्करोगाच्या पेशींची स्वतःचे पुनरुत्पादन करण्याची, ऊतींमधून पसरण्याची आणि अधिक गतिमान तसेच रूप बदलणारे स्वरूप धारण करण्याची क्षमता याद्वारे कमी झाली. हा आमचा अत्यंत महत्त्वाचा निष्कर्ष होता ज्यामुळे आम्हाला कळले की नीट१ रेणू हा भौतिक संकेतांना संवेदनशील असून ते संकेत मिळाल्यास ट्यूमरचे वर्तन बदलण्यास कारणीभूत ठरू शकतो."*

*मॅक्रोमॉलिक्युलर बायोसायन्स* ह्या नियतकालिकात प्रसिद्ध झालेल्या एका सह-अभ्यासात, संशोधकांनी प्रयोगशाळेत वापरल्या जाणाऱ्या प्रमाणित मॉडेलच्या आणखी एका मर्यादेचे परीक्षण केले. त्या बद्दल अधिक माहिती देताना प्रा. मजुमदार म्हणाले, *"वास्तविक ट्यूमरची रचना एखाद्या चेंडूसारखी त्रिमितीय म्हणजेच थ्री-डी असते. परंतु आतापर्यंत आपण मऊ जेल सह सर्वच गोष्टींचा अभ्यास एका द्विमितीय म्हणजेच टू-डी प्रतलावर करत आलो आहोत. मग प्रश्न असा पडतो की अभ्यास करताना आपल्या हातून काही महत्त्वाचे सुटत तर नाही ना?"*

वास्तविक ट्यूमरसारखी त्रिमितीय रचना तयार करण्यासाठी संशोधकांच्या गटाने ग्लिओब्लास्टोमा पेशींना ट्यूमरचे छोटे त्रिमितीय गोल म्हणजेच 'ट्युमरॉइड्स'मध्ये वाढवले. हे लघुरूपातील ट्यूमर खऱ्या कर्करोगाप्रमाणे पेशींना संघटित होऊ देतात आणि परस्परक्रिया करू देतात. द्विमितीय मऊ जेलवर वाढवलेल्या पेशींच्या तुलनेत ह्या त्रिमितीय मॉडेल्समध्ये नीट१ चे प्रमाण सुमारे ३.५ पटीने जास्त होते. जेव्हा आरएनए इंटरफेरन्स तंत्राचा वापर करून नीट१ चे प्रमाण कमी केले गेले, तेव्हा पेशींचे विभाजन मंदावले आणि ट्यूमरची वाढ कमी झाली. सूक्ष्मदर्शकाखाली पाहिल्यावर, ज्या ट्युमरॉइड्समध्ये 'नीट१' चे प्रमाण कमी केलेले नव्हते, त्यांच्या कडा खडबडीत आणि बाहेर आलेल्या दिसल्या, जे कर्करोगाच्या पेशी मुख्य भागापासून वेगळ्या होऊन पसरण्याचे एक प्रमुख लक्षण आहे. याउलट, नीट१ कमी केलेल्या ट्युमरॉइड्सच्या कडा गुळगुळीत आणि आटोपशीर तयार झाल्या, ज्यावरून हा कर्करोग सभोवतालच्या ऊतींवर आक्रमण करण्याची शक्यता खूपच कमी असल्याचे दिसून आले. डॉ. अर्पिता यावर म्हणाल्या, *"आमचे निष्कर्ष असे सुचवतात की कर्करोगाशी संबंधित रेणूंचे वर्तन ट्यूमरच्या स्वतःच्या रचनेमुळे देखील प्रभावित होऊ शकते."*

संशोधकांनी त्यानंतर ही निरीक्षणे मेंदूच्या कर्करोगापुरतीच मर्यादित आहे की त्यापलीकडे इतर प्रकारच्या

**कर्करोगांमध्ये पण दिसतील हे तपासून पाहिले. स्तनाच्या, गर्भाशय मुखाच्या, यकृताच्या आणि फुफ्फुसाच्या कर्करोगाच्या पेशींच्या द्विमितीय आणि त्रिमितीय संवर्धनाची तुलना करताना संशोधकांना ऊतींनुसार बदलणारा एक विशिष्ट प्रकार आढळला. त्रिमितीय रचनेत वाढवलेल्या स्तनाच्या, फुफ्फुसाच्या आणि मेंदूच्या कर्करोगाच्या पेशींमध्ये नीट१ आणि त्याच्याशी संबंधित 'मलाट१' (MALAT1) ह्या दोन्ही 'एलएनसी-आरएनए'चे प्रमाण वाढलेले दिसले, परंतु गर्भाशयाच्या मुखाच्या आणि यकृताच्या कर्करोगात मात्र यात तफावत आढळली. ह्या निष्कर्षांच्या आधारे संशोधक ह्या गोष्टीवर भर देतात की रोगपेशींचे जैविक वर्तन अचूकपणे समजून घेण्यासाठी प्रयोगशाळेतील मॉडेल्स प्रत्येक कर्करोगाच्या विशिष्ट भौतिक वातावरणाशी सुसंगत असणे आवश्यक आहे.**

**प्रा. मजुमदार यांच्या मते, "*भौतिक बल, एलएनसी-आरएनएचे जीवशास्त्र, आणि कर्करोगाची वाढ ह्या तिन्हींची सांगड घालणे, हे आमच्या संपूर्ण संशोधनाचे सर्वात मोठे वैशिष्ट्य आहे. असे संशोधन यापूर्वी कधीही झाले नव्हते.*"**

**एकत्रितपणे विचार केला असता, ट्यूमरचे वर्तन ठरवण्यात जनुकांइतकीच महत्त्वाची भूमिका ट्यूमरचे भौतिक वातावरण बजावू शकते. शिवाय, प्रयोगशाळेत सर्वसाधारणपणे वापरल्या जाणाऱ्या कडक प्लास्टिकच्या डिशमुळे संशोधकांच्या नजरेतून औषधे ज्यांना लक्ष्य करू शकतील असे महत्वाचे घटक (ड्रग टार्गेट) सुटले असू शकतात.**

**प्रा. मजुमदार शेवटी म्हणतात, "*केवळ प्रयोगाच्या साहित्याच्या मऊपणा मध्ये बदल करून आम्ही रुग्णांमध्ये प्रत्यक्ष दिसणाऱ्या लक्षणांची प्रयोगशाळेत पुनरावृत्ती करू शकलो, जी प्लास्टिकच्या डिशवर पाहणे शक्य नव्हते. जर कोणाकडे कर्करोगाच्या औषधाचे संभाव्य लक्ष्य असेल, तर त्यांनी खरेतर आता प्राथमिक प्रयोग म्हणून ह्या पद्धतीचा, म्हणजेच मऊ जेल आणि ट्युमरॉइड्सचा समावेश केला पाहिजे.*"**

| | |
|---|---|
| **VETTED / UNVETTED** | Vetted |
| **Title of Research Paper** | 1. Substrate stiffness regulates the recurrent glioblastoma cell morphology and aggressiveness.<br>2. Mechano-sensing role of oncogenic lncRNA NEAT1 on soft vs. stiff substrates and its implications for glioblastoma progression.<br>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](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2022.12.002)<br>2. 10.1101/2024.11.20.624463<br>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<br><br>Ketaki Bachal - Department of Chemical Engineering, Indian Institute of Technology Bombay, Mumbai<br><br>Pallavi Shirke - Department of Chemical Engineering, Indian Institute of Technology Bombay, Mumbai<br><br>Rahul Thorat - Advanced Centre for Treatment, Research and Education in Cancer, Tata Memorial Centre, Navi Mumbai<br><br>Archisman Banerjee - Advanced Centre for Treatment, Research and Education in Cancer, Tata Memorial Centre, Navi Mumbai; Homi Bhabha National Institute, Training School Complex, Mumbai<br><br>Nilesh Gardi - Department of Medical Oncology, Tata Memorial Hospital, Tata Memorial Centre, Navi Mumbai; Homi Bhabha National Institute, Training School Complex, Mumbai<br><br>Abhijit Majumder - Department of Chemical Engineering, Indian Institute of Technology Bombay, Mumbai<br><br>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<br><br>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<br><br>Soundharya R - Department of Bioengineering, Indian Institute of Science, Bengaluru<br><br>Mohit Kumar Jolly - Department of Bioengineering, Indian Institute of Science, Bengaluru |
| **Email of researcher/s** | arpita.ghosh@nitte.edu.in<br>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 Bombay IPDF, 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 |