

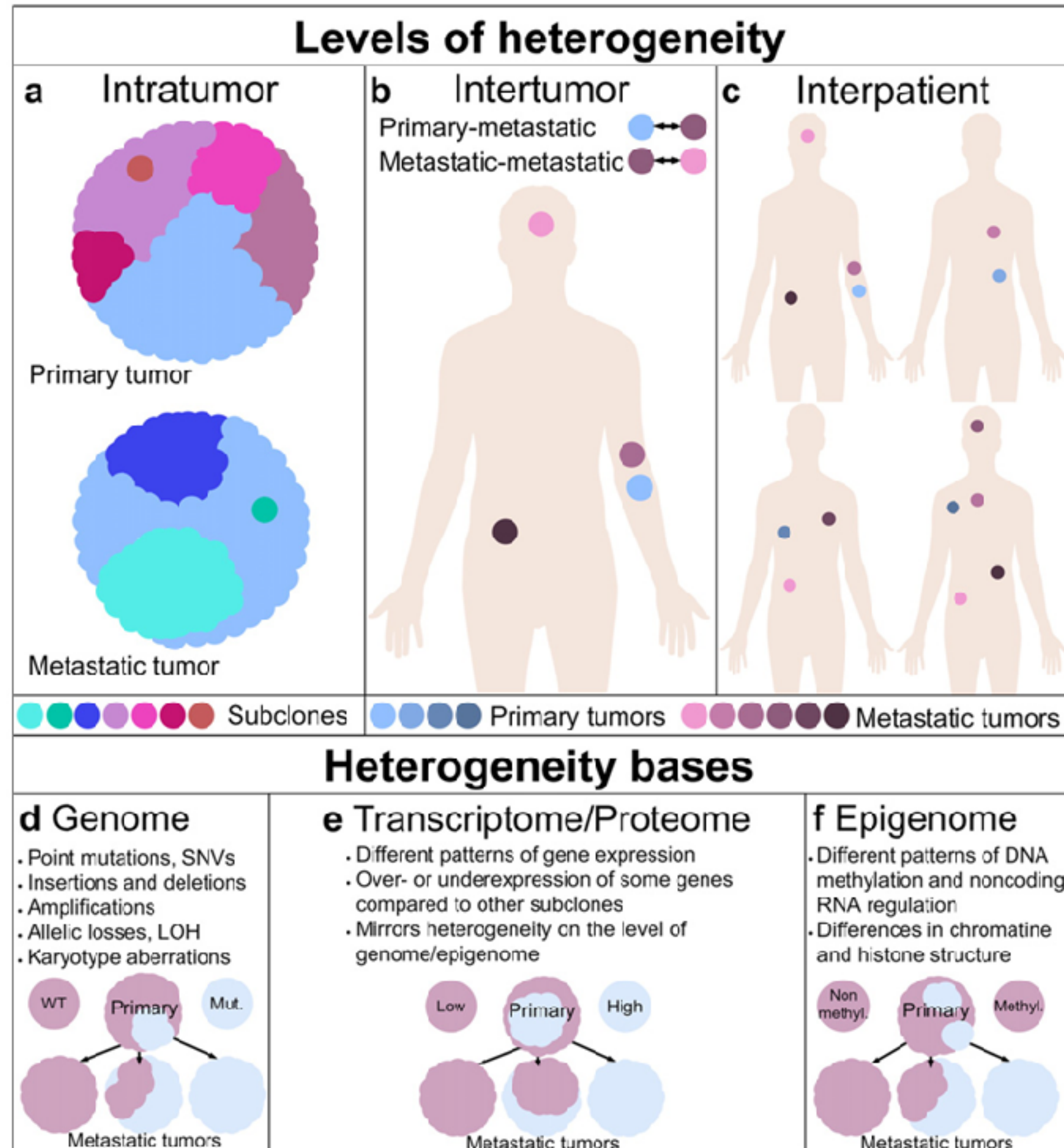
Entstehung und Bedeutung der Tumor-Heterogenität

Medizinische Fakultät
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
30. Juli 2024



altrock@evolbio.mpg.de
<https://paltrock.github.io/>

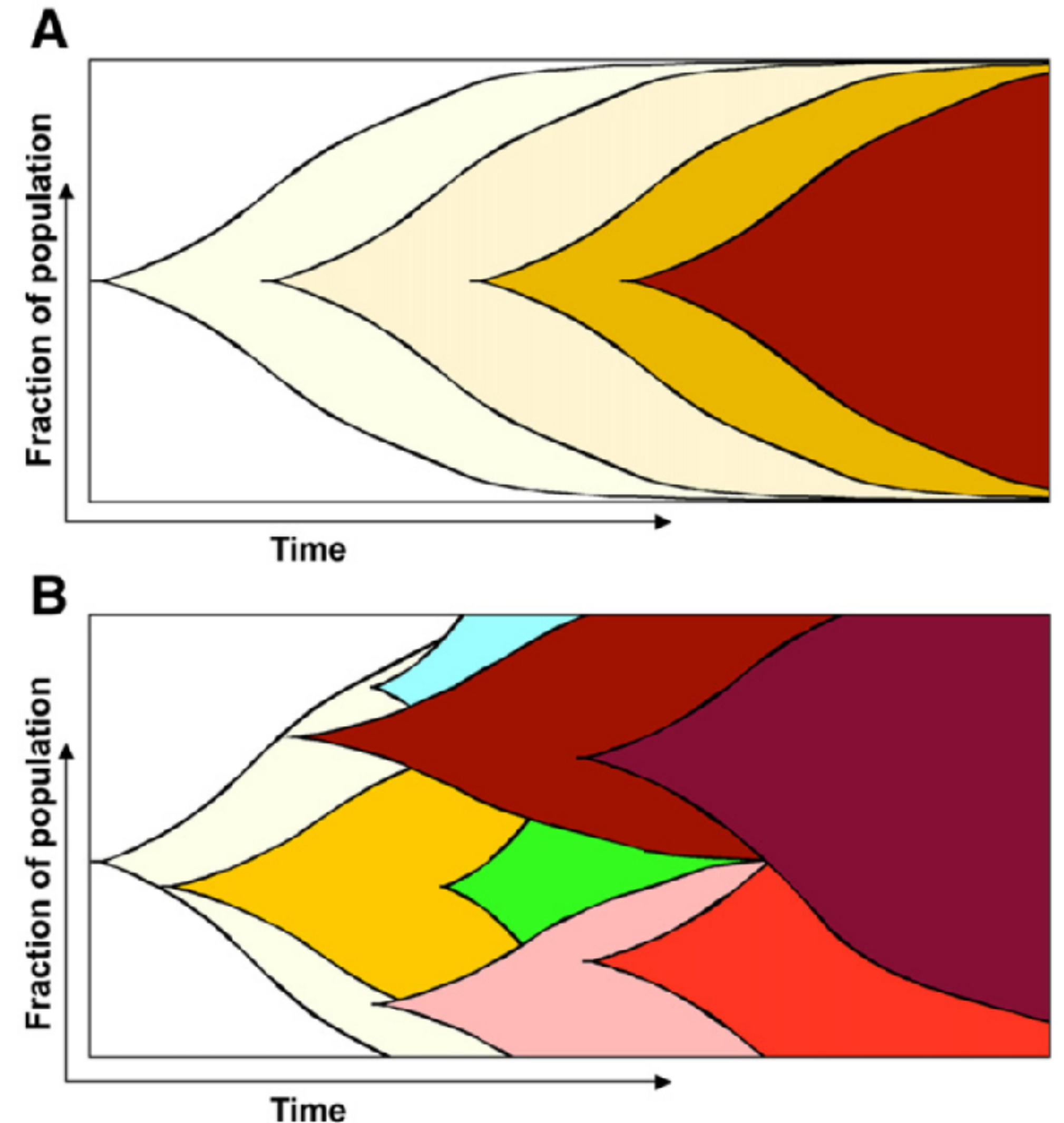
Ebenen der Heterogenität



- Krebszellen verschiedener Patient:innen mit der selben Krankheit können sich dramatisch unterscheiden.
- Krebszellen eines Tumors können sich auch dramatisch unterscheiden.
- Krebszellen eines Tumors und einer Metastase können sich auch unterscheiden.
- Heute reden wir über Zellen im Tumor.

Genetische Aspekte & Evolution

- Somatische Evolution:
Reproduktion (Tumorstrom), Mutation, genomische Instabilität, Selektion
- “Cancer stem cell (CSC) Hypothese”:
Diversität ergibt sich aus CSC Differenzierung
- Tumore häufen Mutationen an:
Klonale Evolution
- Mechanismen:
klonaler Wettbewerb/Kooperation, neutrale Evolution, Immunsystem, punktuierete “Bursts”



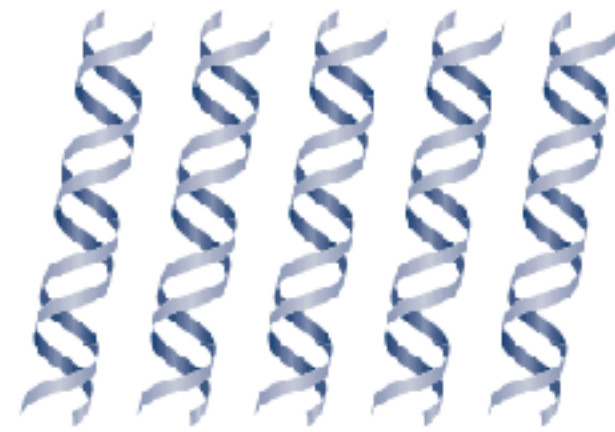
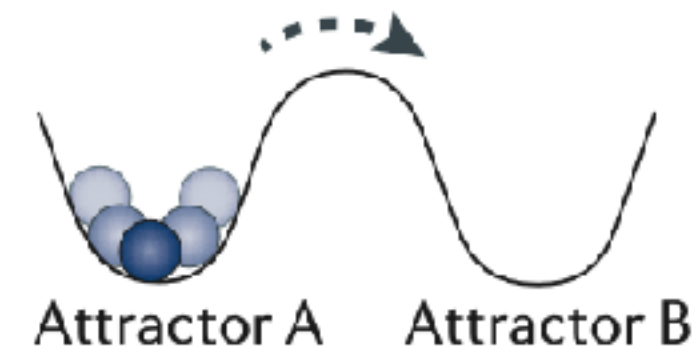
Marusyk & Polyak, Biochimica et Biophysica Acta, 2010

Phänotypische Aspekte

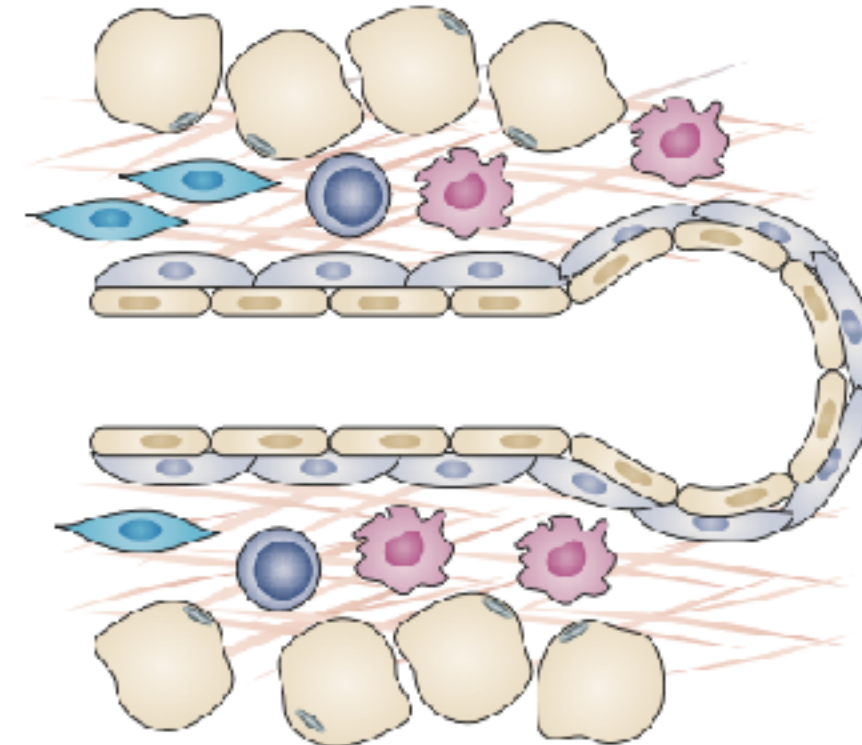
Normal tissue: low phenotypic heterogeneity

Noise: low

Genotypes: homogeneous



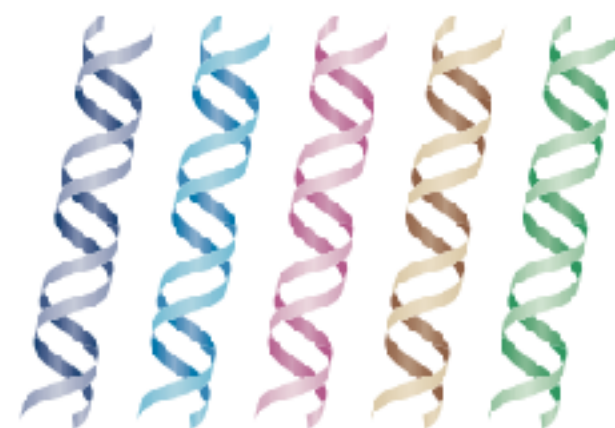
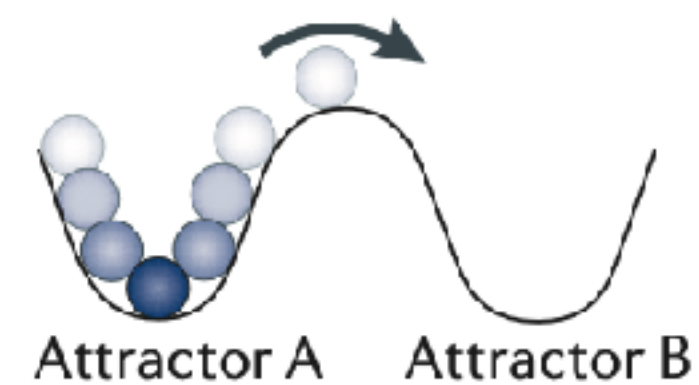
Microenvironment: structured



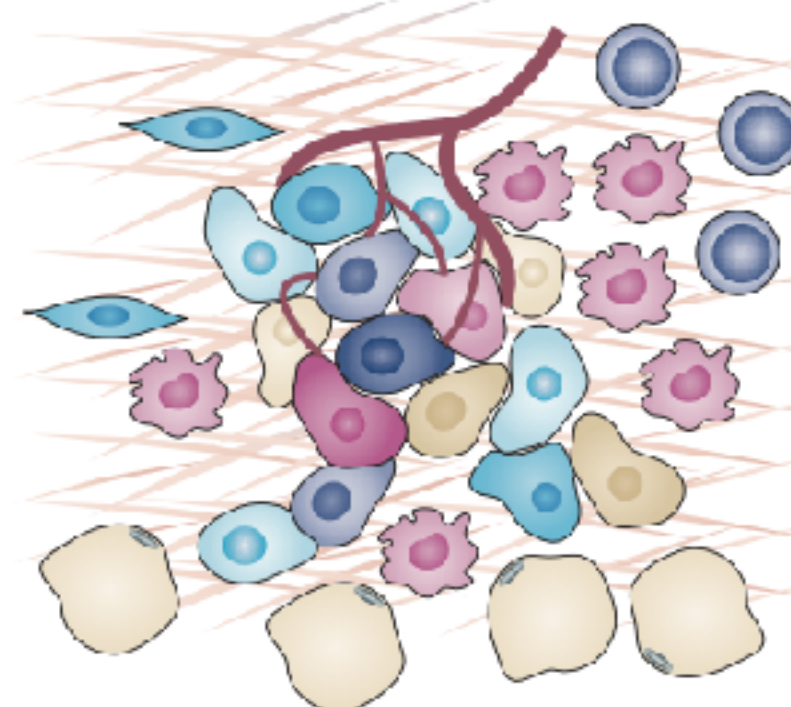
Tumour: high phenotypic heterogeneity

Noise: high

Genotypes: heterogeneous

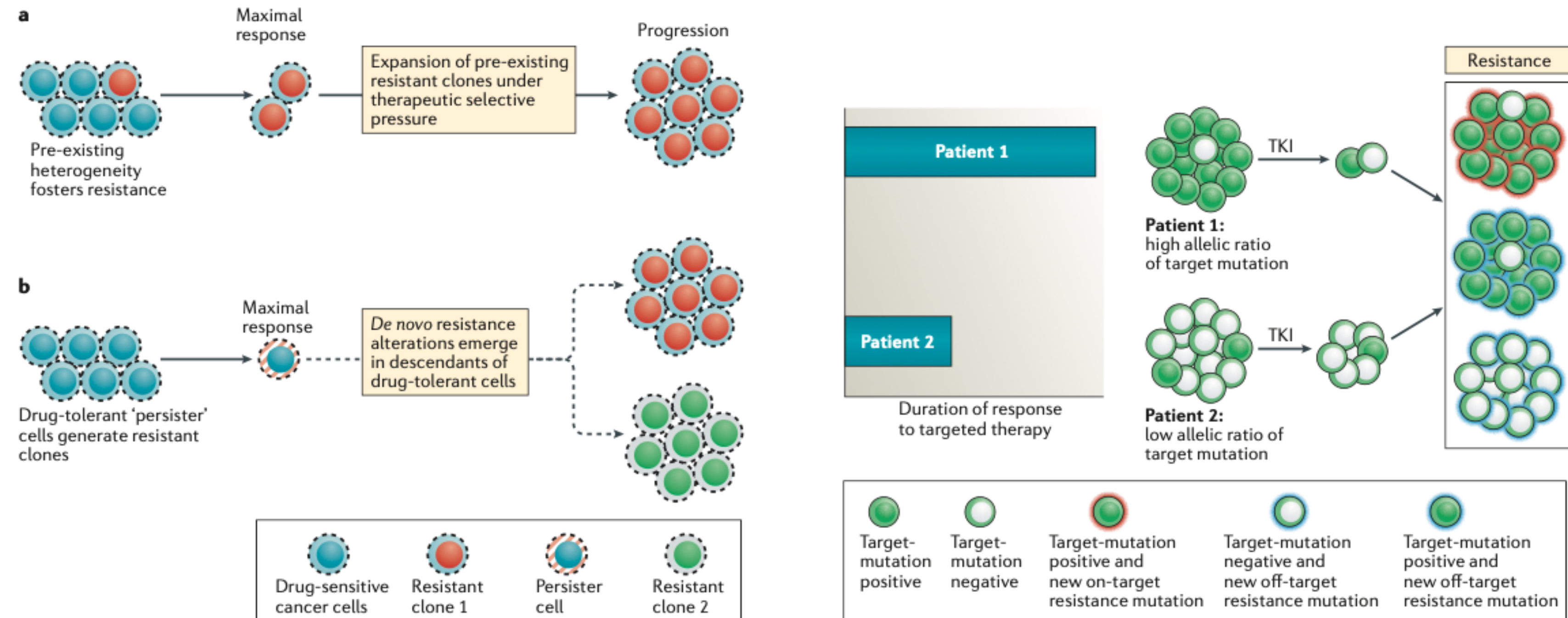


Microenvironment: disorganized



- Durch Selektion erhöht sich die Dichte der Treibermutationen und diversifiziert das Zell-Verhalten.
- Zelluläre Programme in Krebszellen laufen 'rauschender' ab.
- Durch die zunehmende Komplexität wird die Mikroumgebung 'chaotischer' und möglicherweise 'kooperativer'.

Resistenz-Evolution

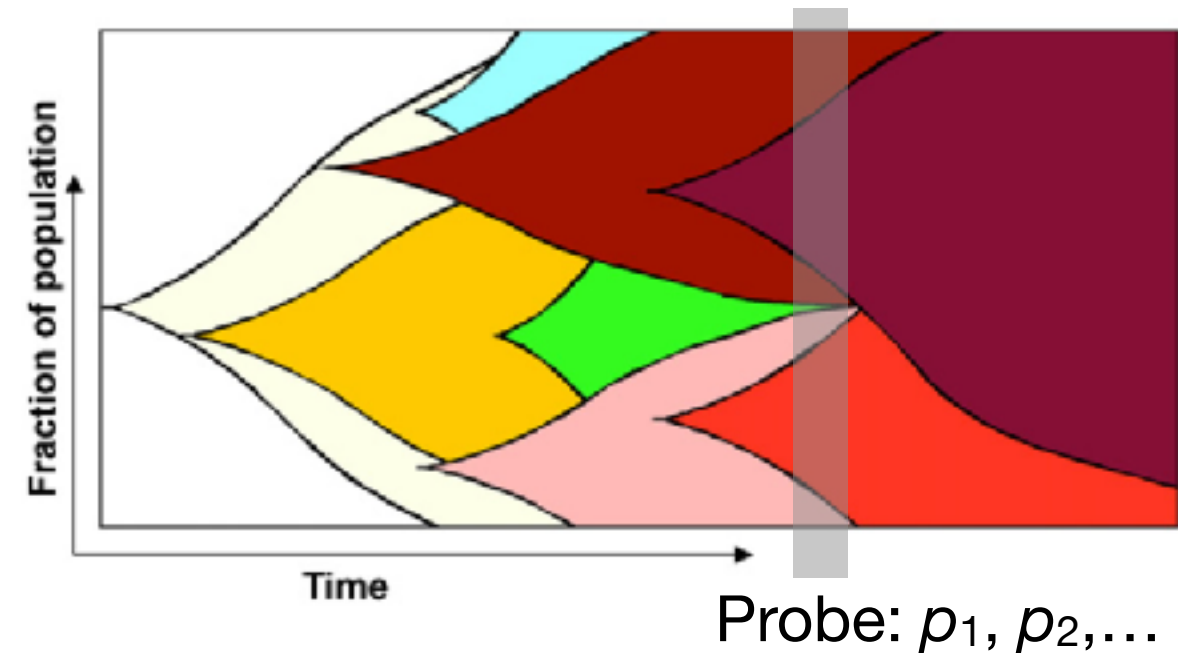
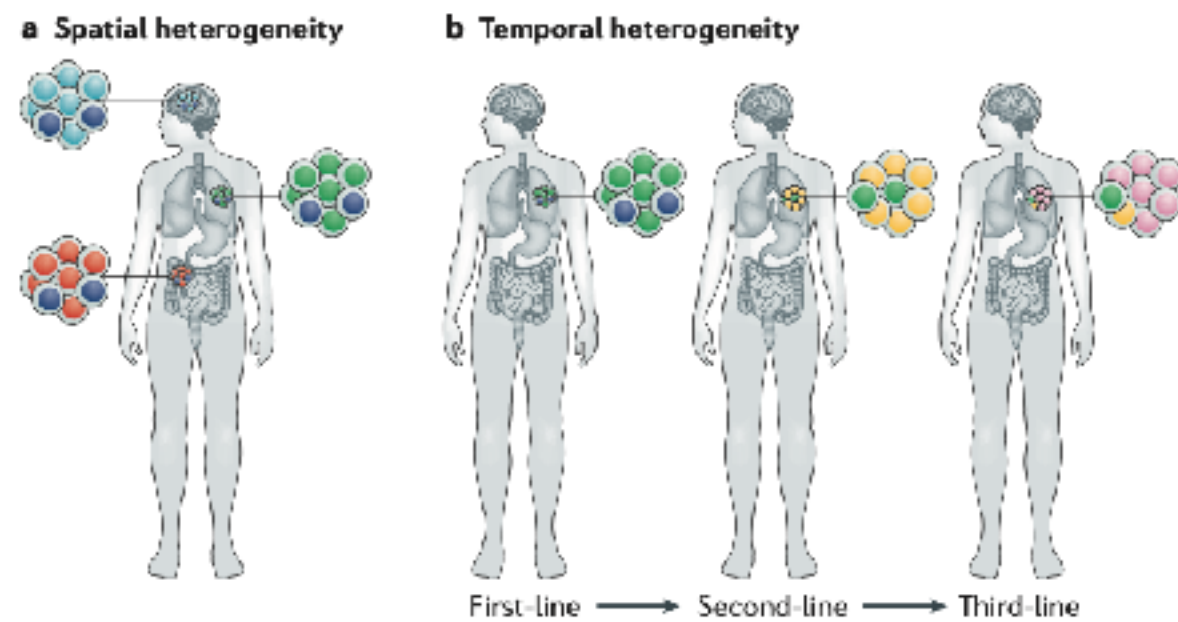


- Krebsrevolution: Resistenzbildung hängt mit der Heterogenität zusammen
- Prä-existierende Variationen werden während der Behandlung selektiert
- *de novo* Resistenz kann durch Toleranz schneller entstehen

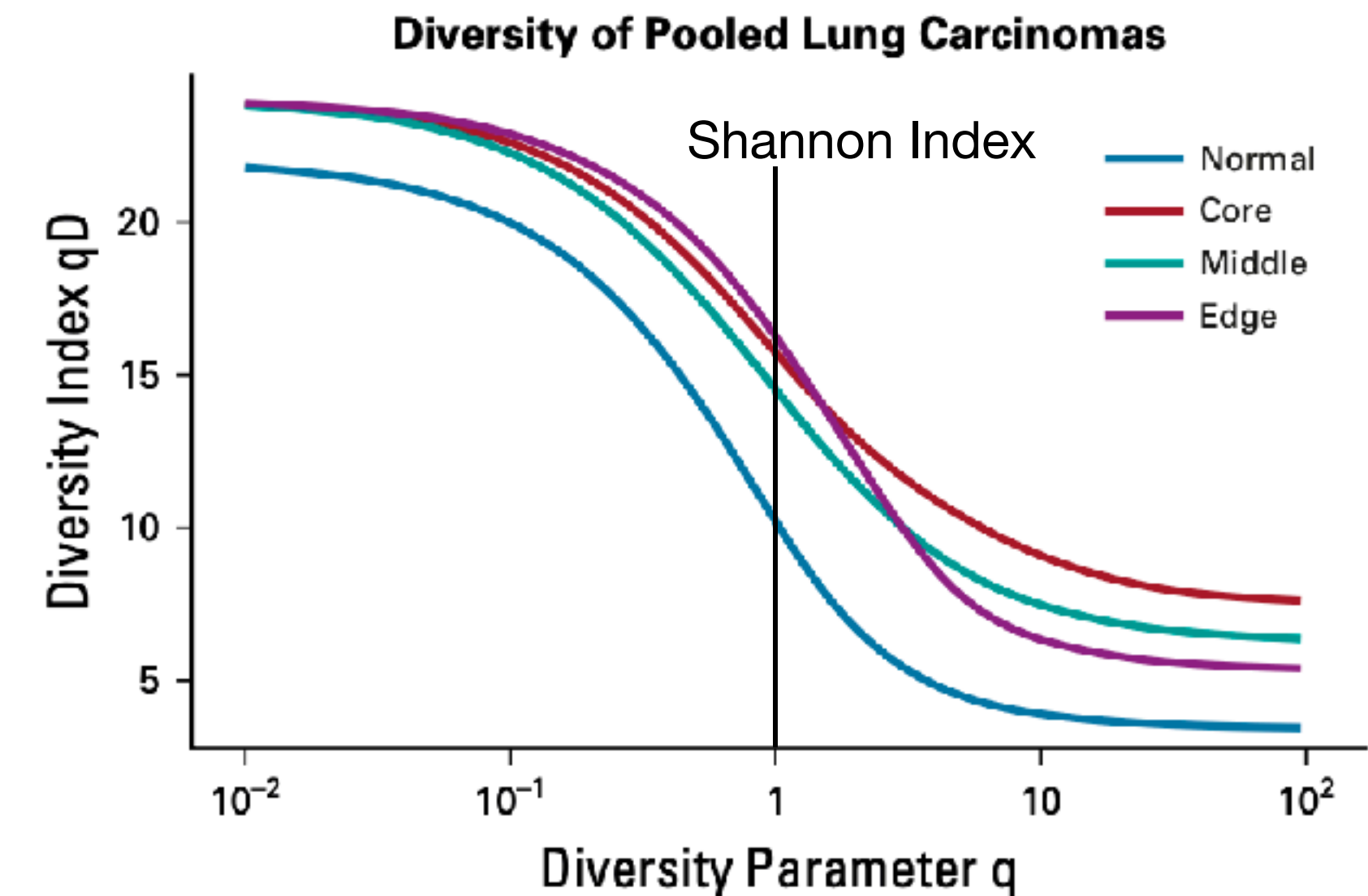
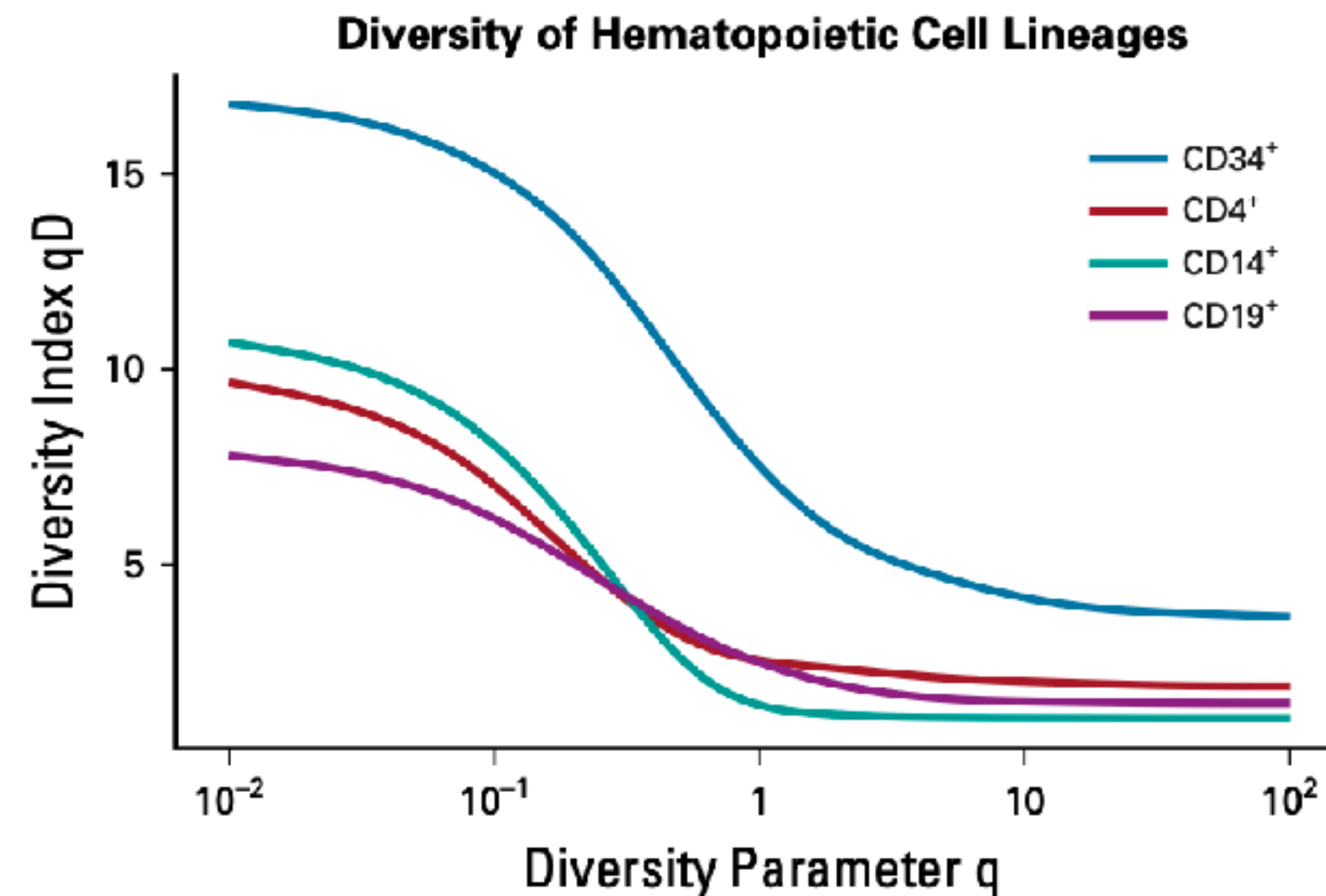
Dagogo-Jack & Shaw, Nature Reviews Clinical Oncology 2018

Messung zellulärer Diversität

- Räumliche & zeitliche Proben, einzel-Zell Methoden
- Stratifizierung von Proben/Tumoren/Patient:Innen
- Messung der Heterogenität mittels Diversitäts-Indices D_q



$$D_q = \left(\sum_{i=1}^n p_i^q \right)^{\frac{1}{1-q}}$$

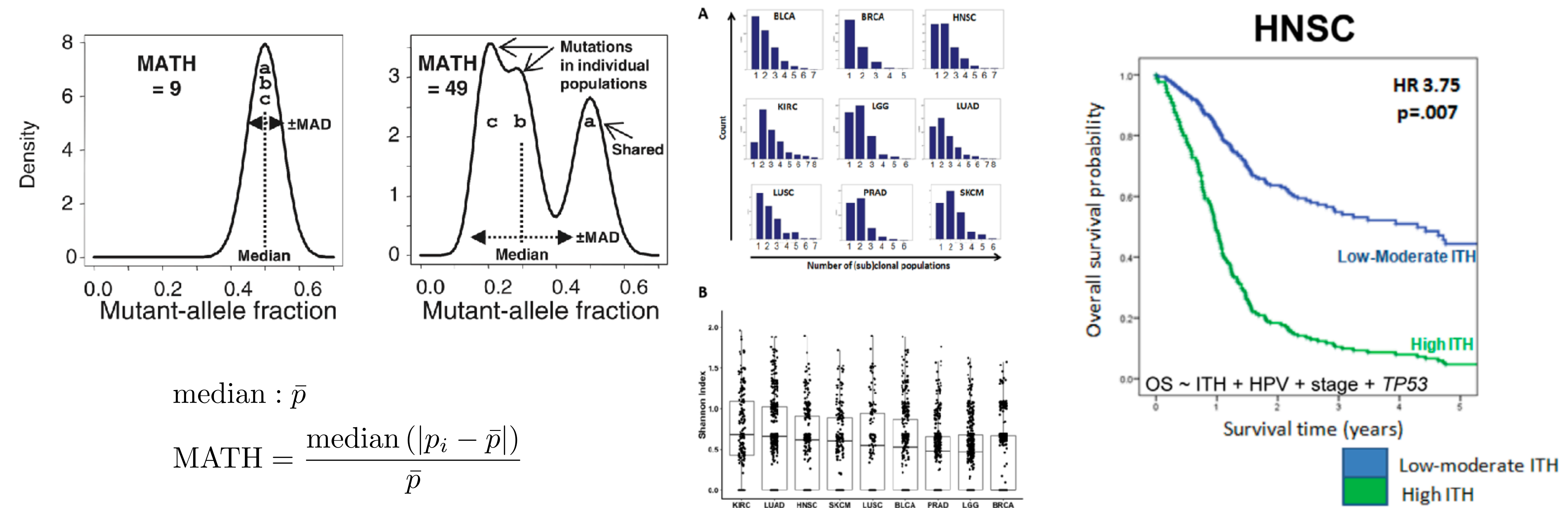


https://en.wikipedia.org/wiki/Diversity_index

single cell RNA seq.-based expression diversity: Ferrall-Fairbanks *et al.* JCO CCI 2019

Messung zellulärer Diversität

- Nicht immer ist Einzelzell Auflösung möglich
- Messung der Heterogenität mittels Allelfrequenzen



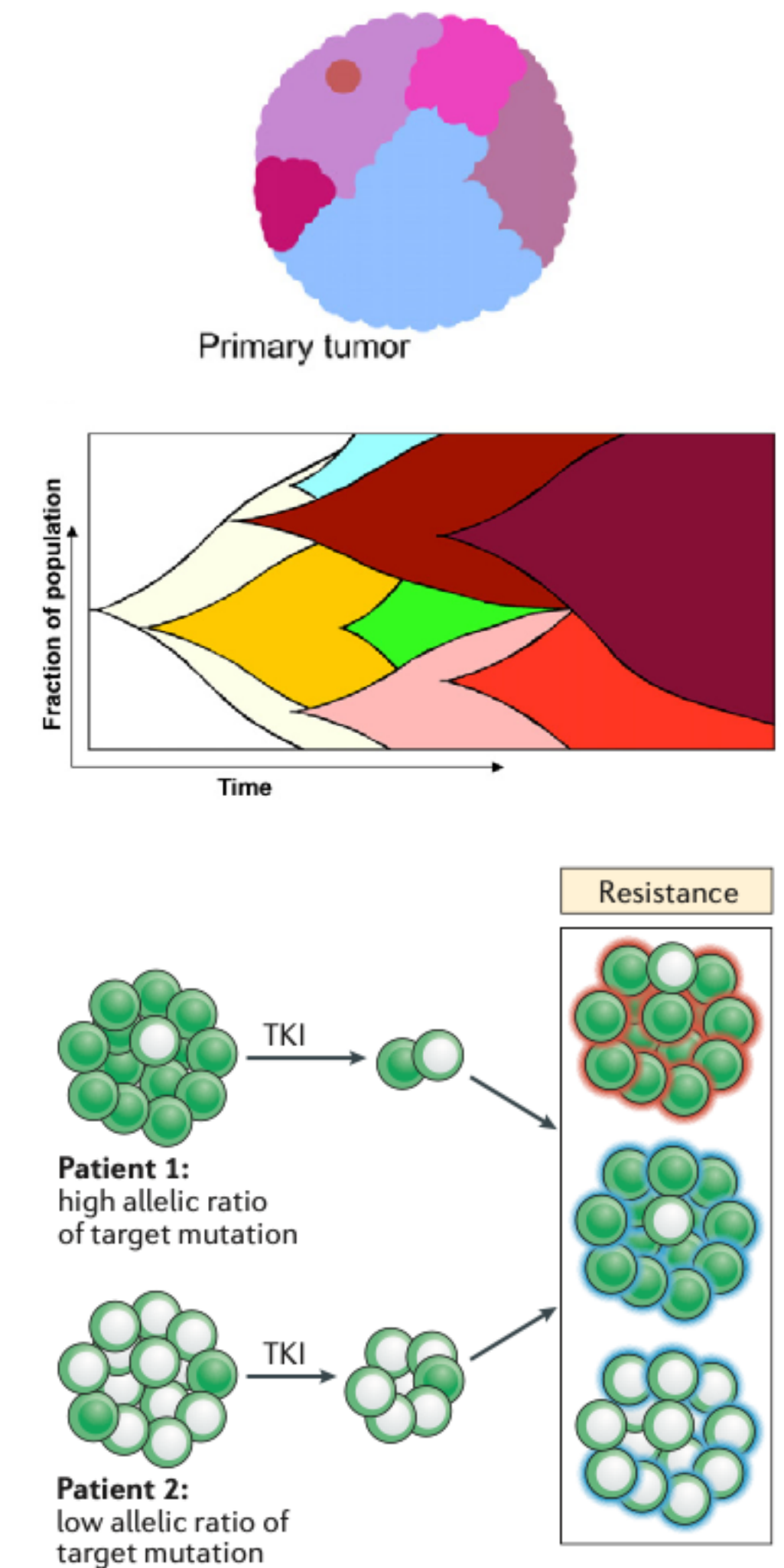
median : \bar{p}

$$\text{MATH} = \frac{\text{median}(|p_i - \bar{p}|)}{\bar{p}}$$

Mutant Allele Tumor Heterogeneity (MATH): Morris *et al.*, Oncotarget 2016

Zusammenfassung

- Tumor Heterogenität ergibt sich aus Diversifizierung und Komplexität während Krebsrevolution.
- Diversifizierung entsteht durch Mutationen und Instabilität.
- Heterogenität ist mitverantwortlich für Resistenz-Evolution.
- Heterogenität messen und vergleichen mittels Diversitäts-Indices (z.B. Shannon), Median-Abweichungen der Allelfrequenzen



Literatur

Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences. Biochim Biophys Acta. 2010. PMID: 19931353

Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. Nature. 2013. PMID: 24048065

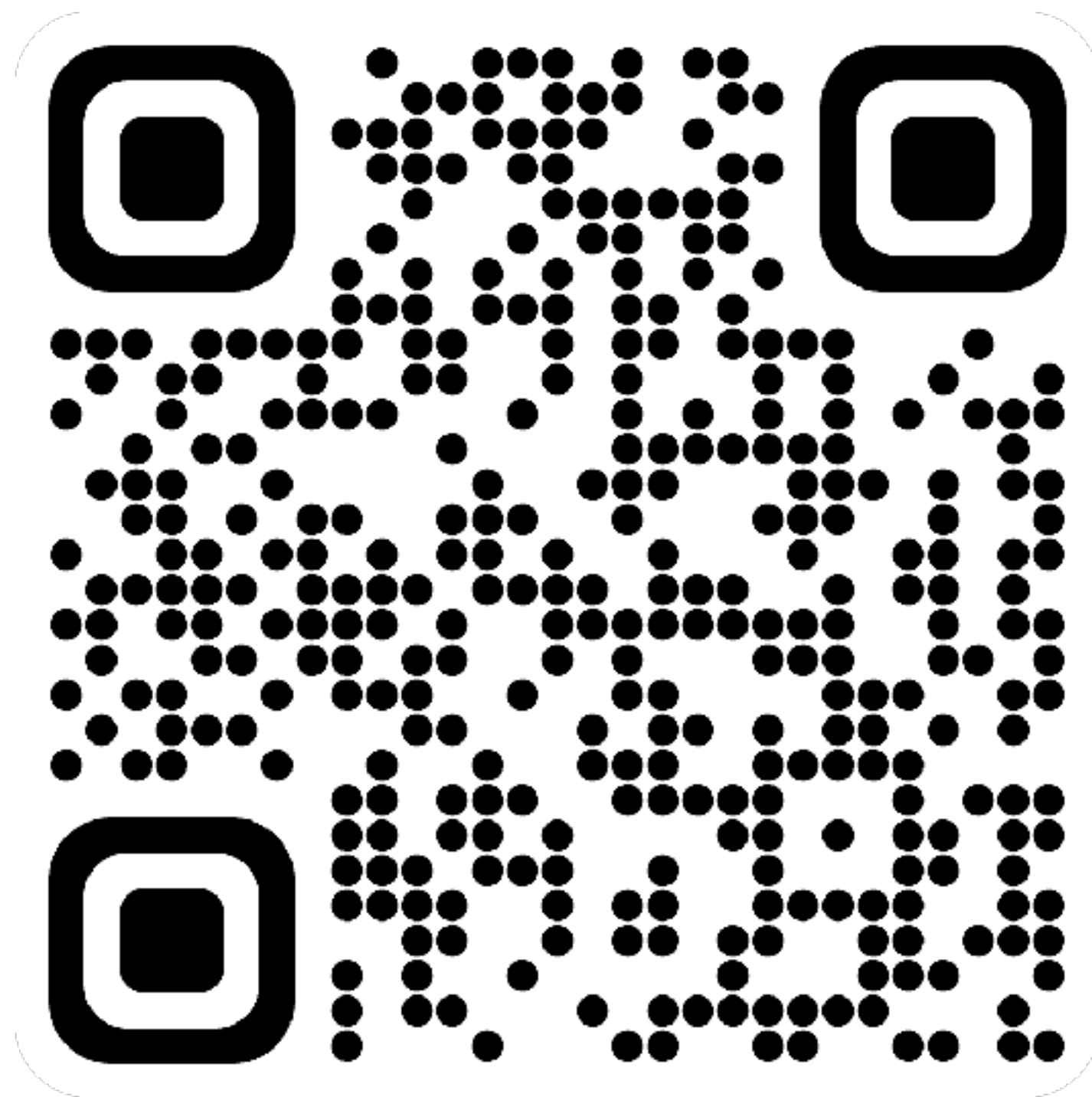
Tabassum DP, Polyak K. Tumorigenesis: it takes a village. Nat Rev Cancer. 2015. PMID: 26156638

Morris LG et al. Pan-cancer analysis of intratumor heterogeneity as a prognostic determinant of survival. 2016. PMID: 26840267

Grzywa TM, Paskal W, Włodarski PK. Intratumor and Intertumor Heterogeneity in Melanoma. Transl Oncol. 2017. PMID: 29078205

Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. Nat Rev Clin Oncol. 2018. PMID: 29115304

Ferrall-Fairbanks MC, Ball M, Padron E, Altrock PM. Leveraging Single-Cell RNA Sequencing Experiments to Model Intratumor Heterogeneity. JCO Clin Cancer Informatics. 2019. PMID: 30995123



<https://paltrock.github.io/teaching/>