

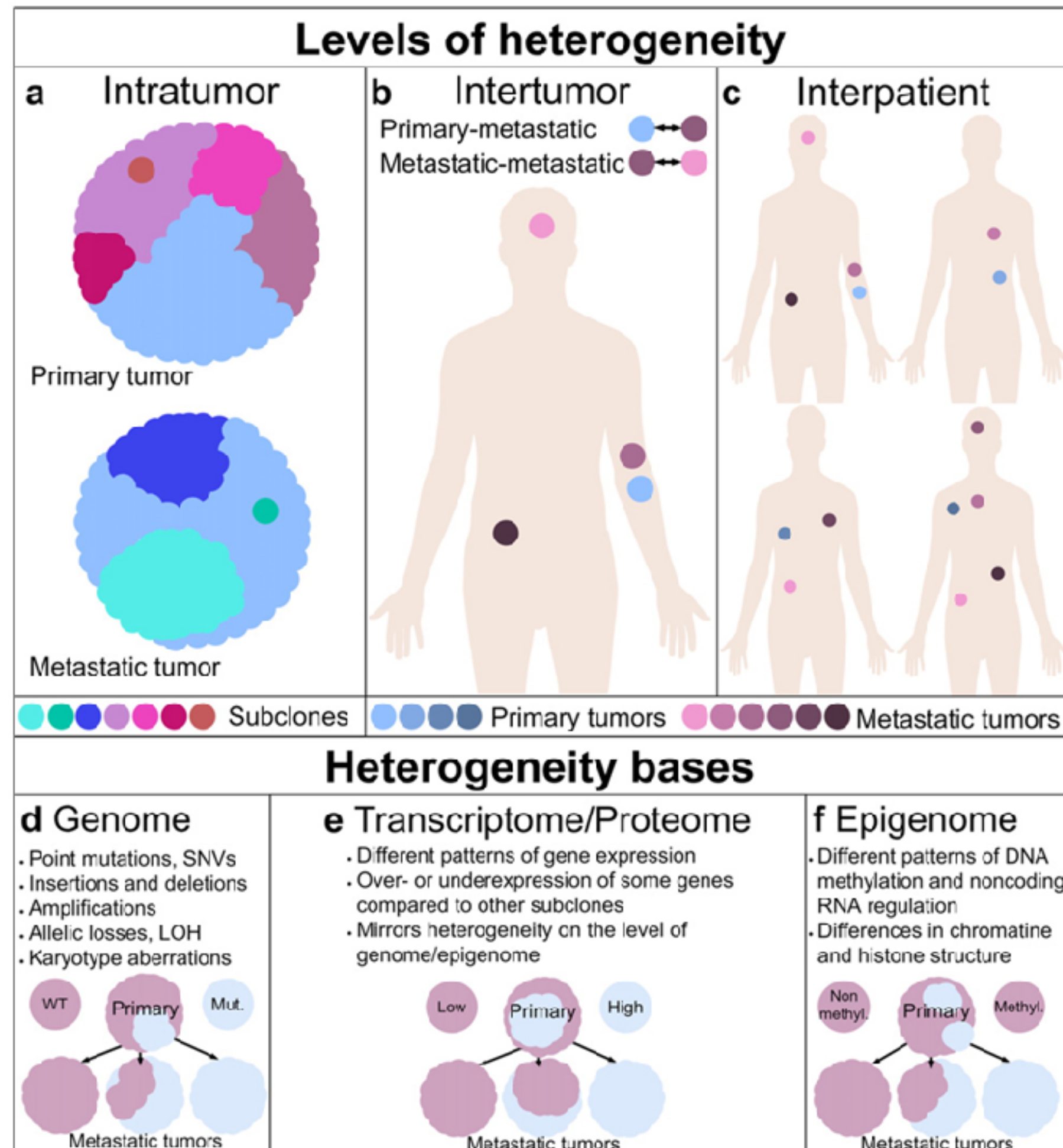
Entstehung und Bedeutung der Tumor-Heterogenität

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



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

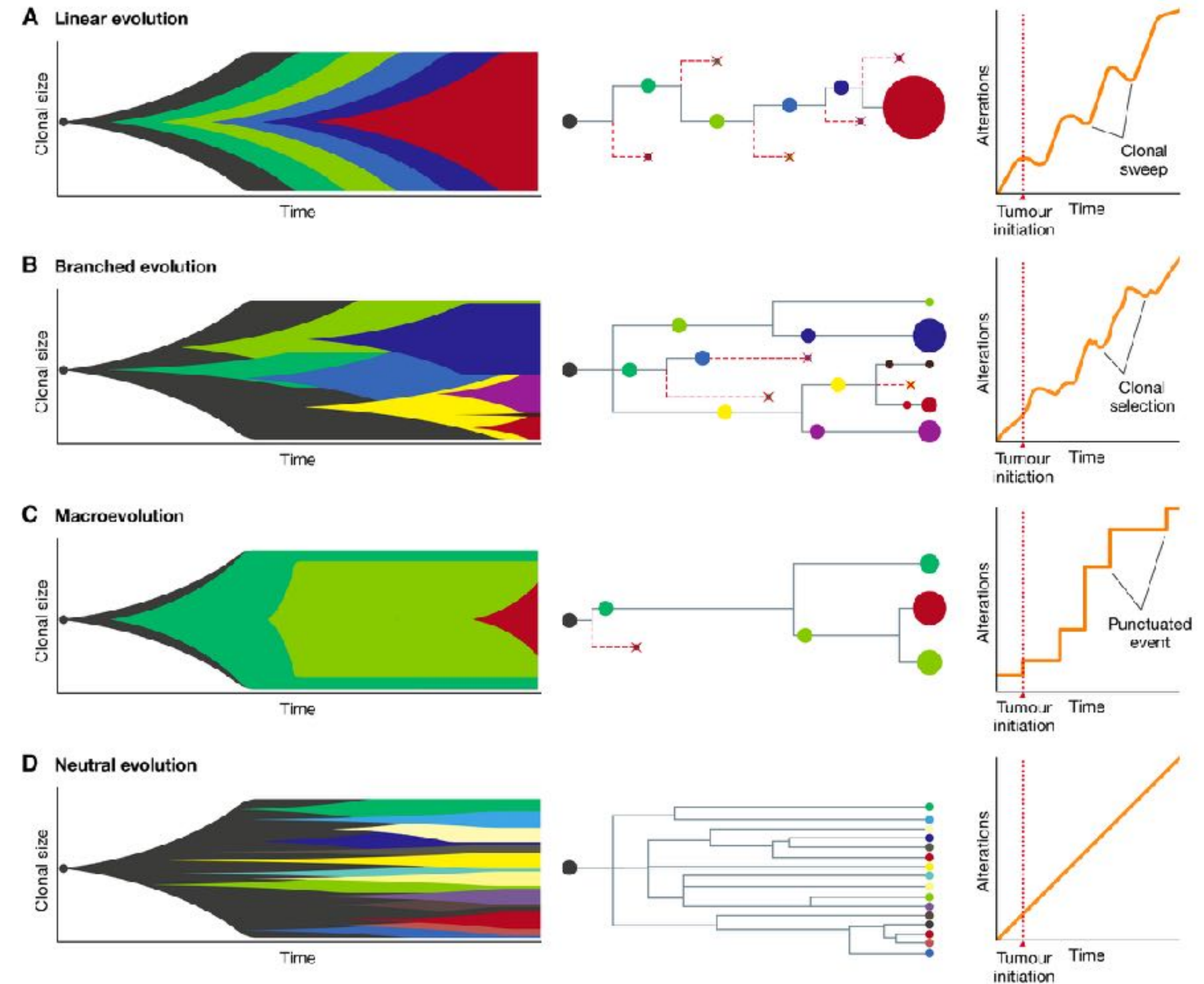
Ebenen der Heterogenität



- 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: Intra-Tumorheterogenität

Genomische Aspekte & Evolution

- Somatische Evolution:
Reproduktion (Homeostasis, Tumorwachstum),
Mutation, genomische Instabilität, Selektion
- Klonale Evolution im Tumor:
Reiteration klonaler Expansion, genetischer
Diversifizierung, Selektion
- Mechanismen der Selektion:
neutrale Evolution, klonaler Wettbewerb,
Ressourcen, Immunsystem



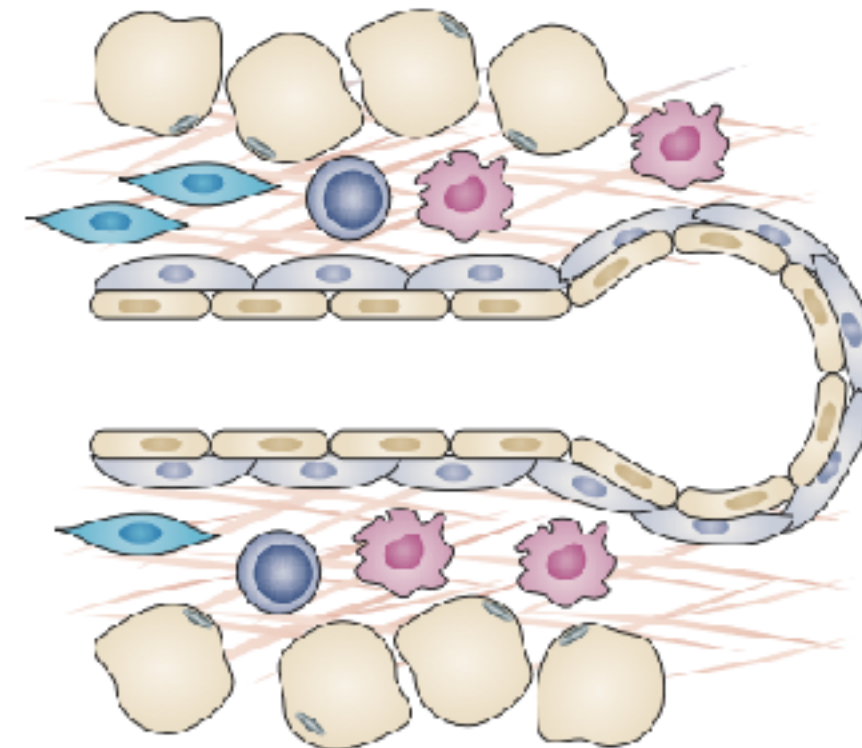
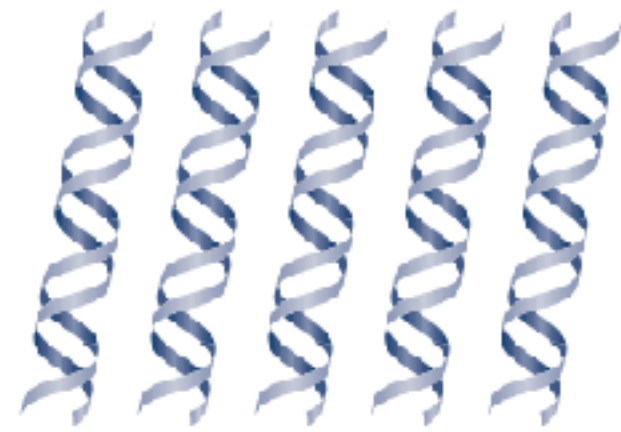
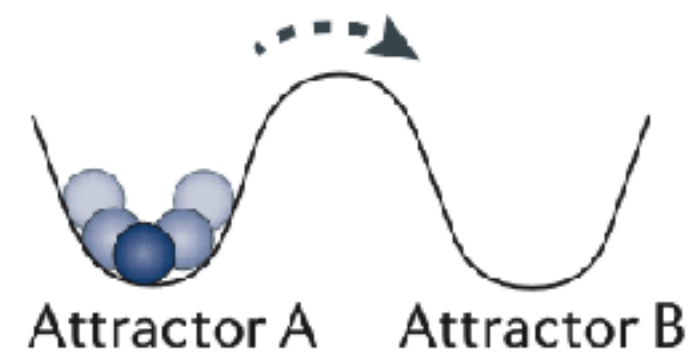
Phänotypische Aspekte

Normal tissue: low phenotypic heterogeneity

Noise: low

Genotypes: homogeneous

Microenvironment: structured

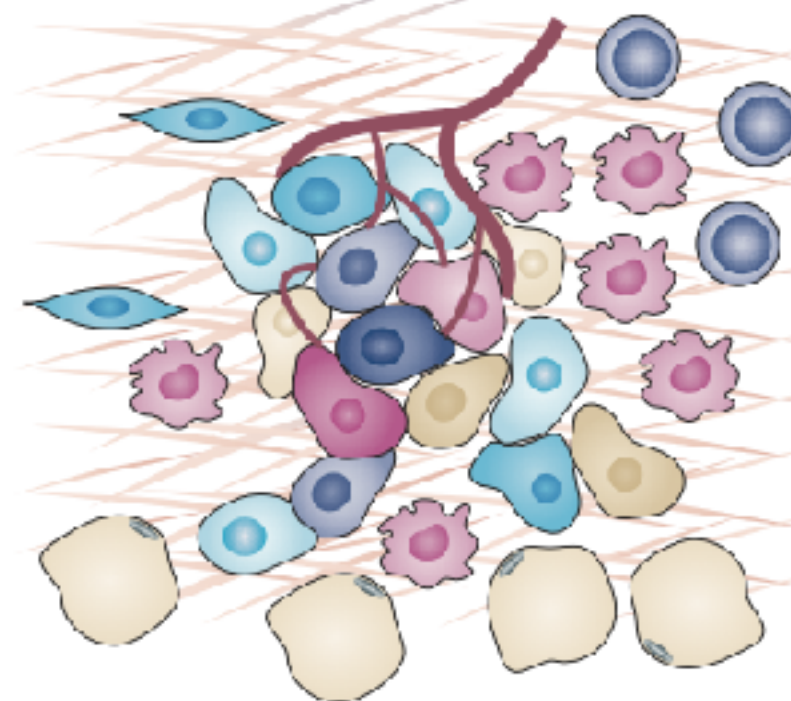
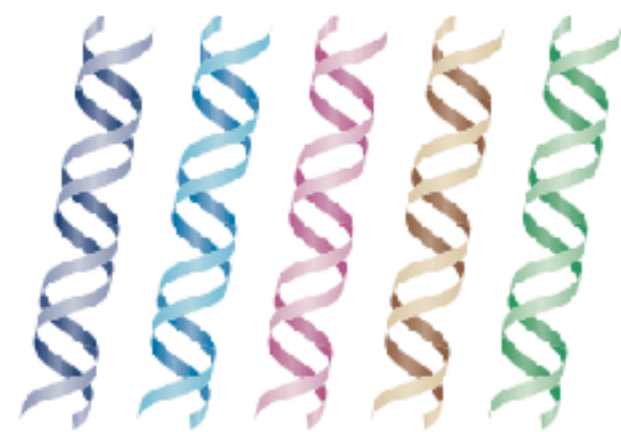
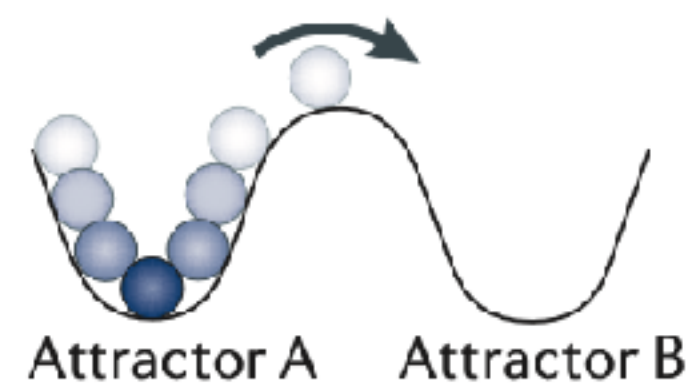


Tumour: high phenotypic heterogeneity

Noise: high

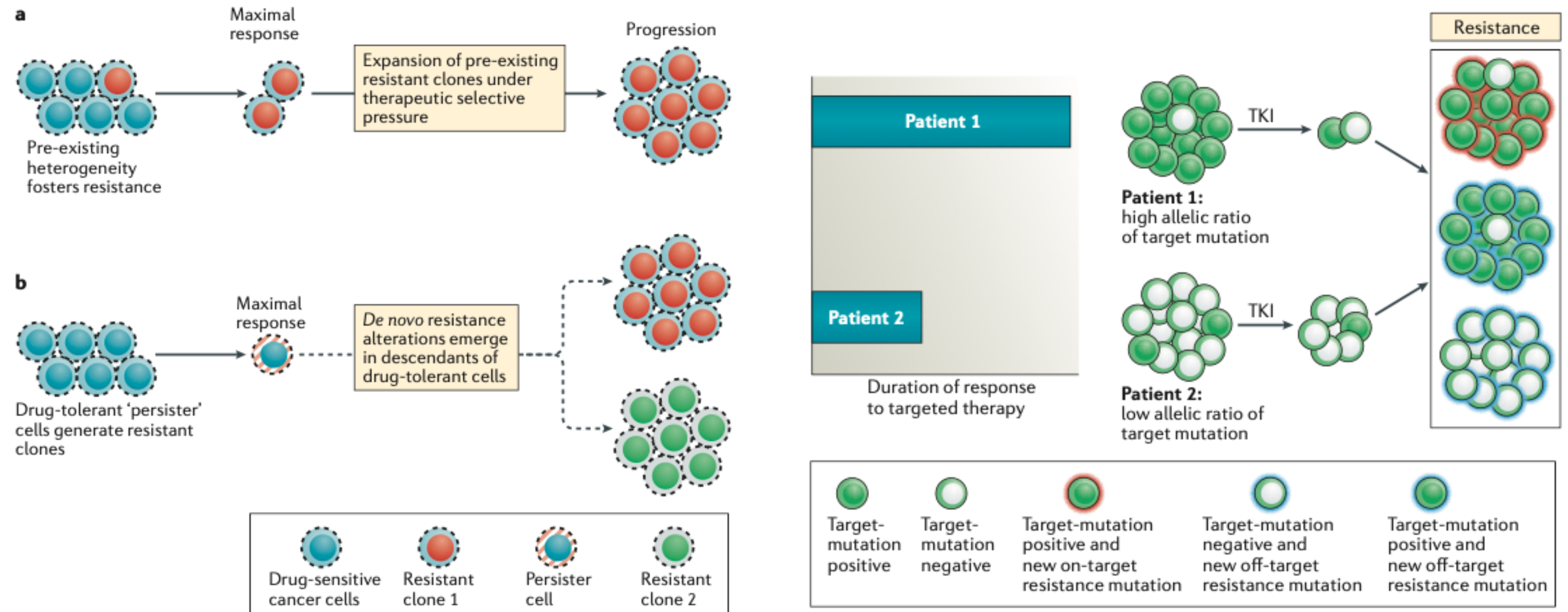
Genotypes: heterogeneous

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 ‘stochastischer’.
- “Cancer stem cell (CSC) Hypothese”:
Diversität ergibt sich aus CSC
Differenzierung.

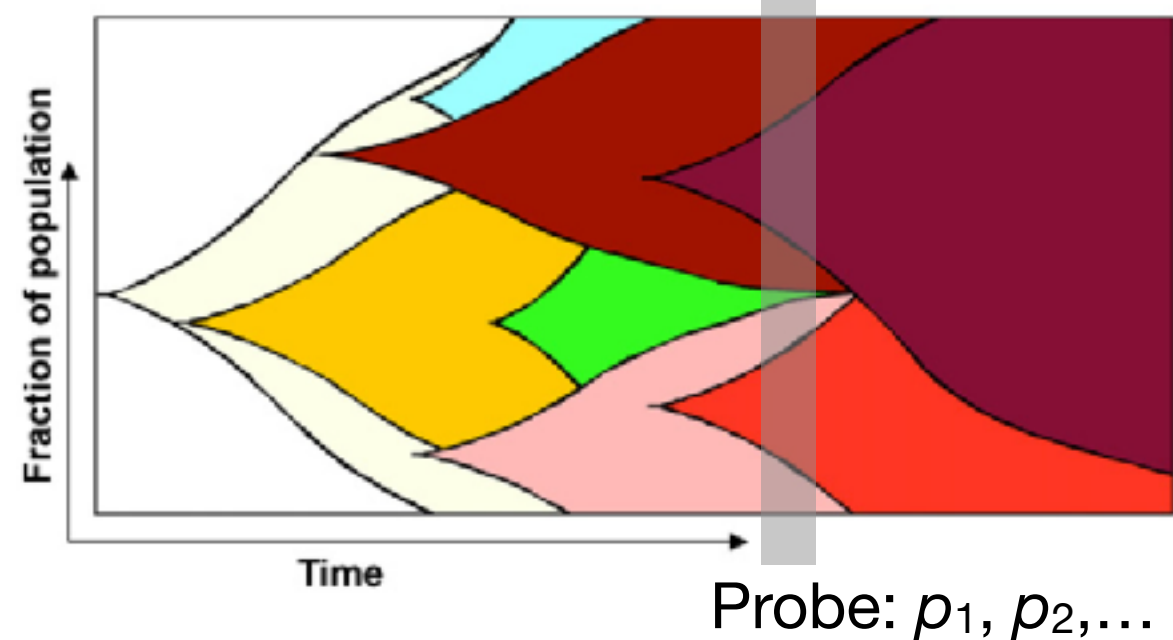
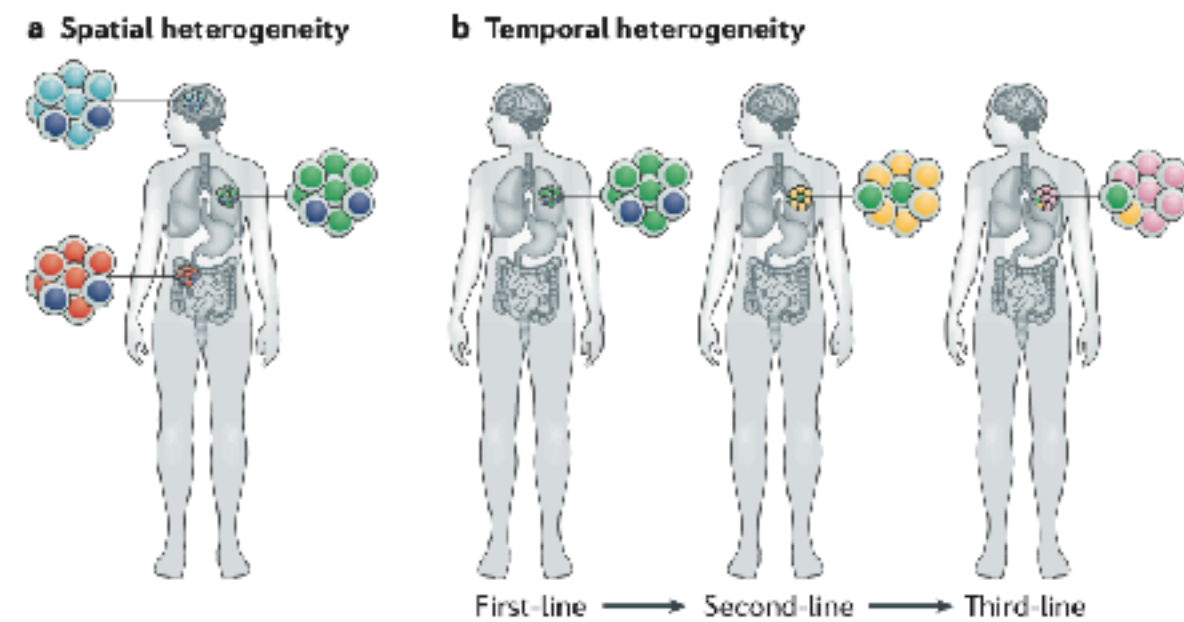
Resistenz-Evolution



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

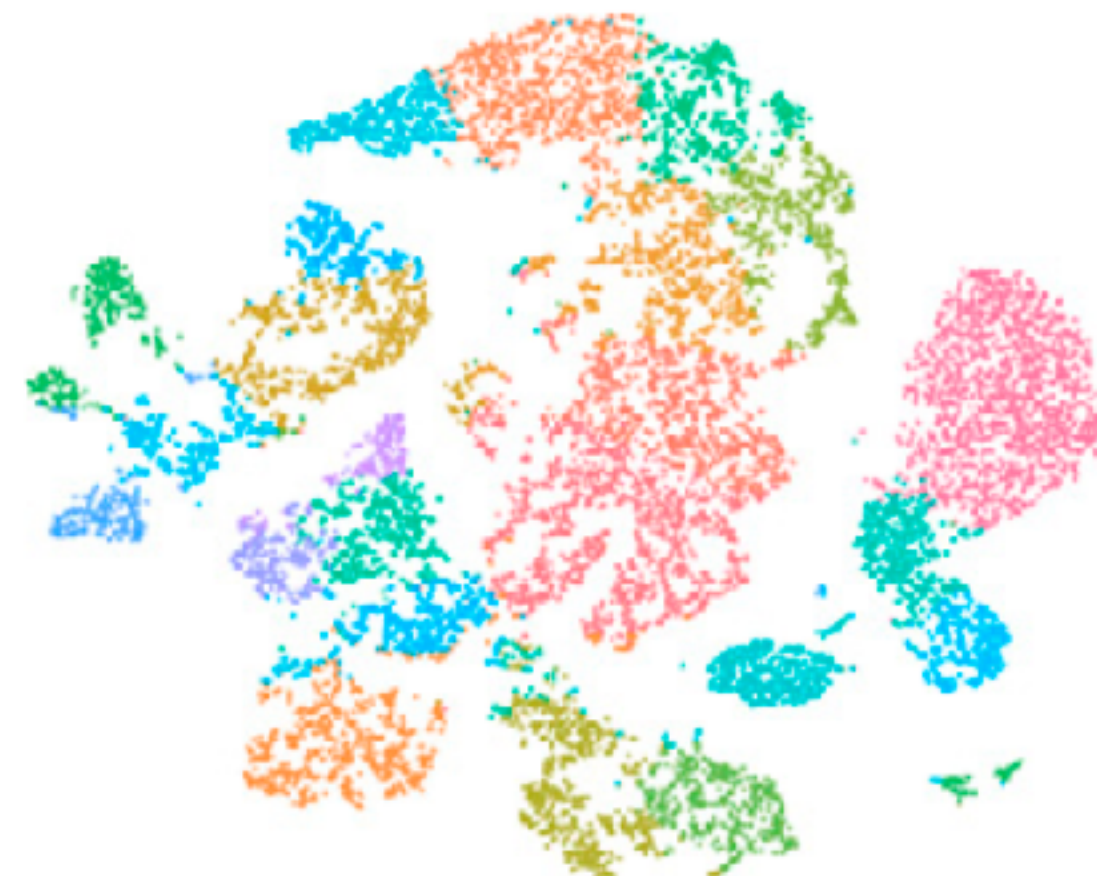
Messung zellulärer Diversität

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

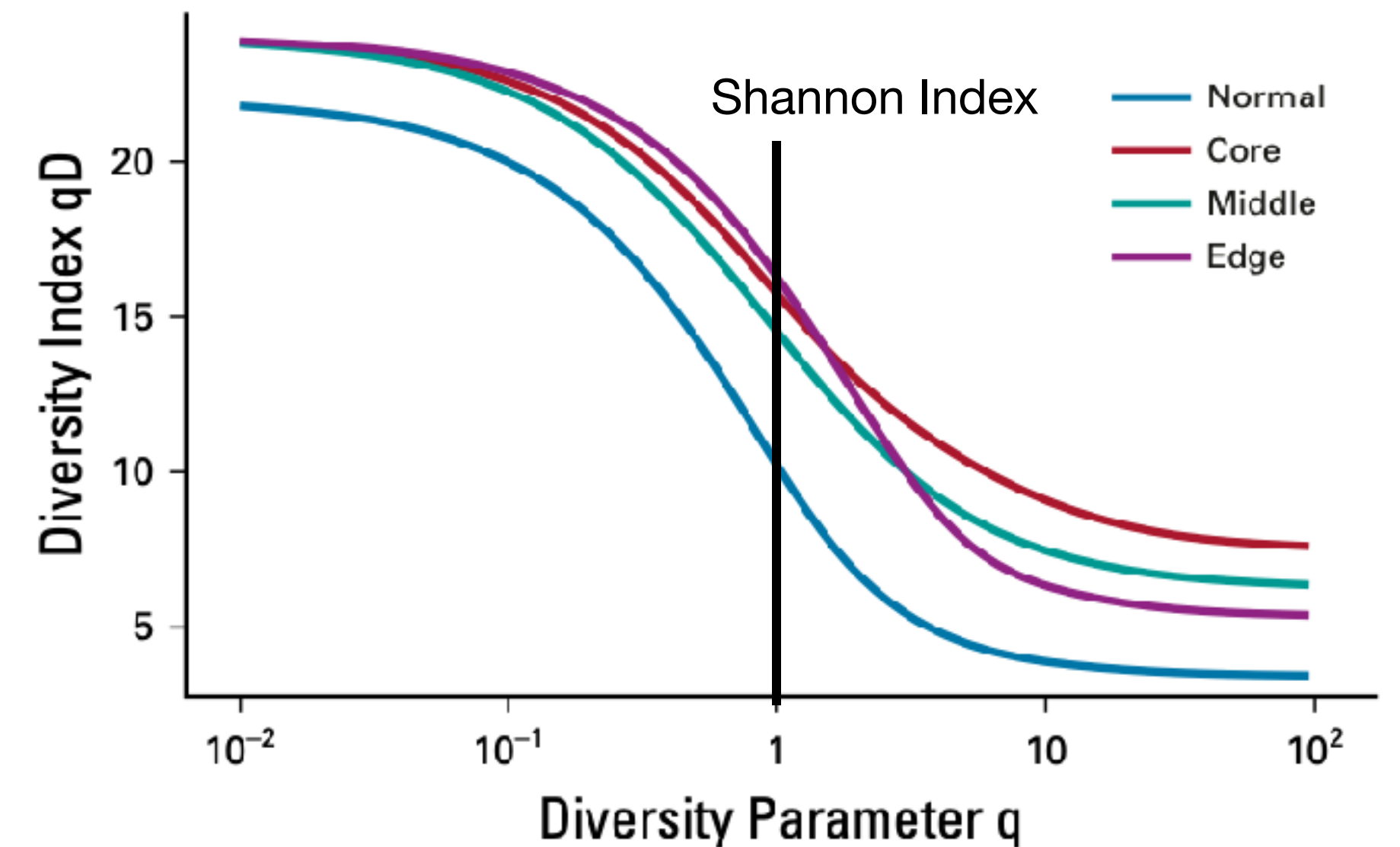


$$D_q = \left(\sum_{i=1}^n p_i^q \right)^{\frac{1}{1-q}}$$

Cluster Representation

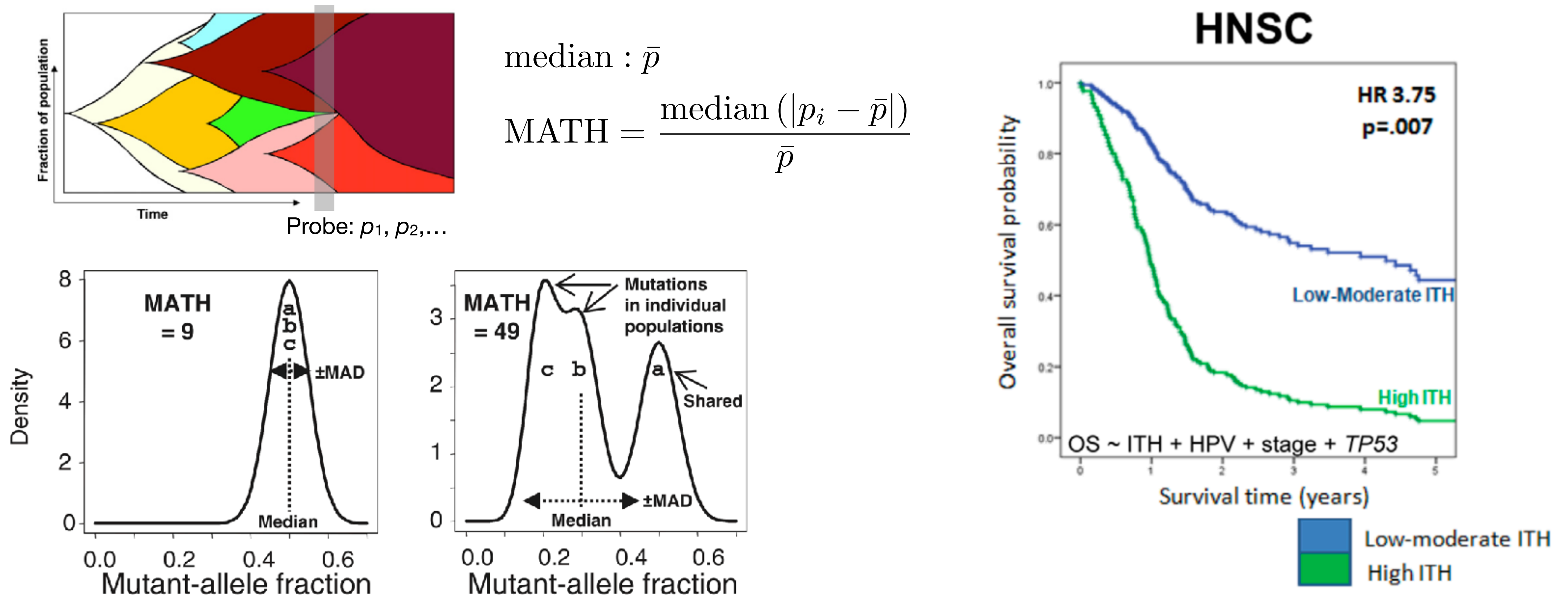


Diversity of Pooled Lung Carcinomas



Messung zellulärer Diversität

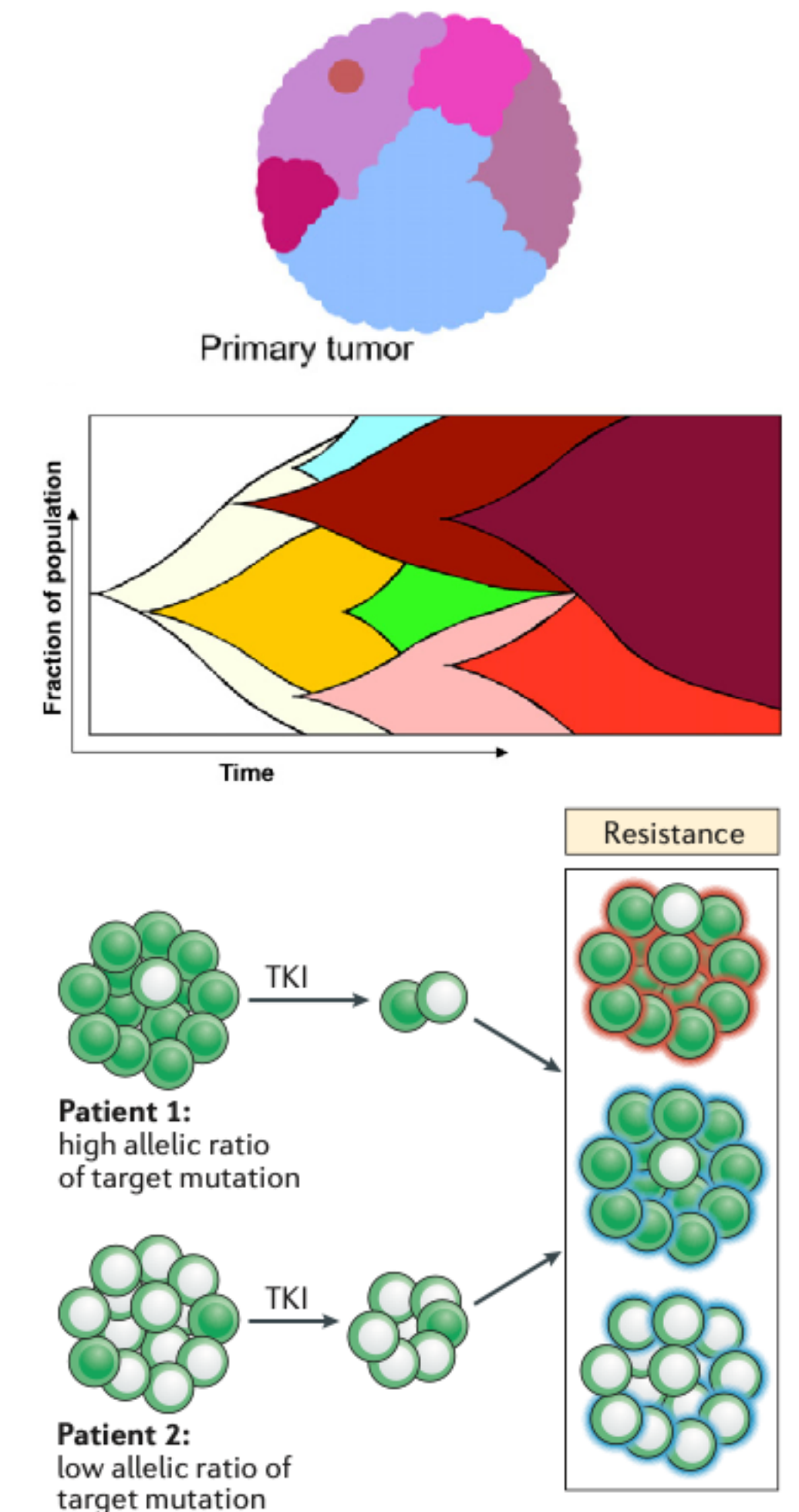
- Nicht immer ist Einzelzell Auflösung möglich
- Messung der Heterogenität mittels Allelfrequenzen



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

Zusammenfassung

- Tumor Heterogenität ergibt sich aus Diversifizierung und zunehmender Komplexität während Krebsentwicklung.
- Diversifizierung entsteht durch Mutationen, Instabilität, und zunehmende Stochastizität.
- 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

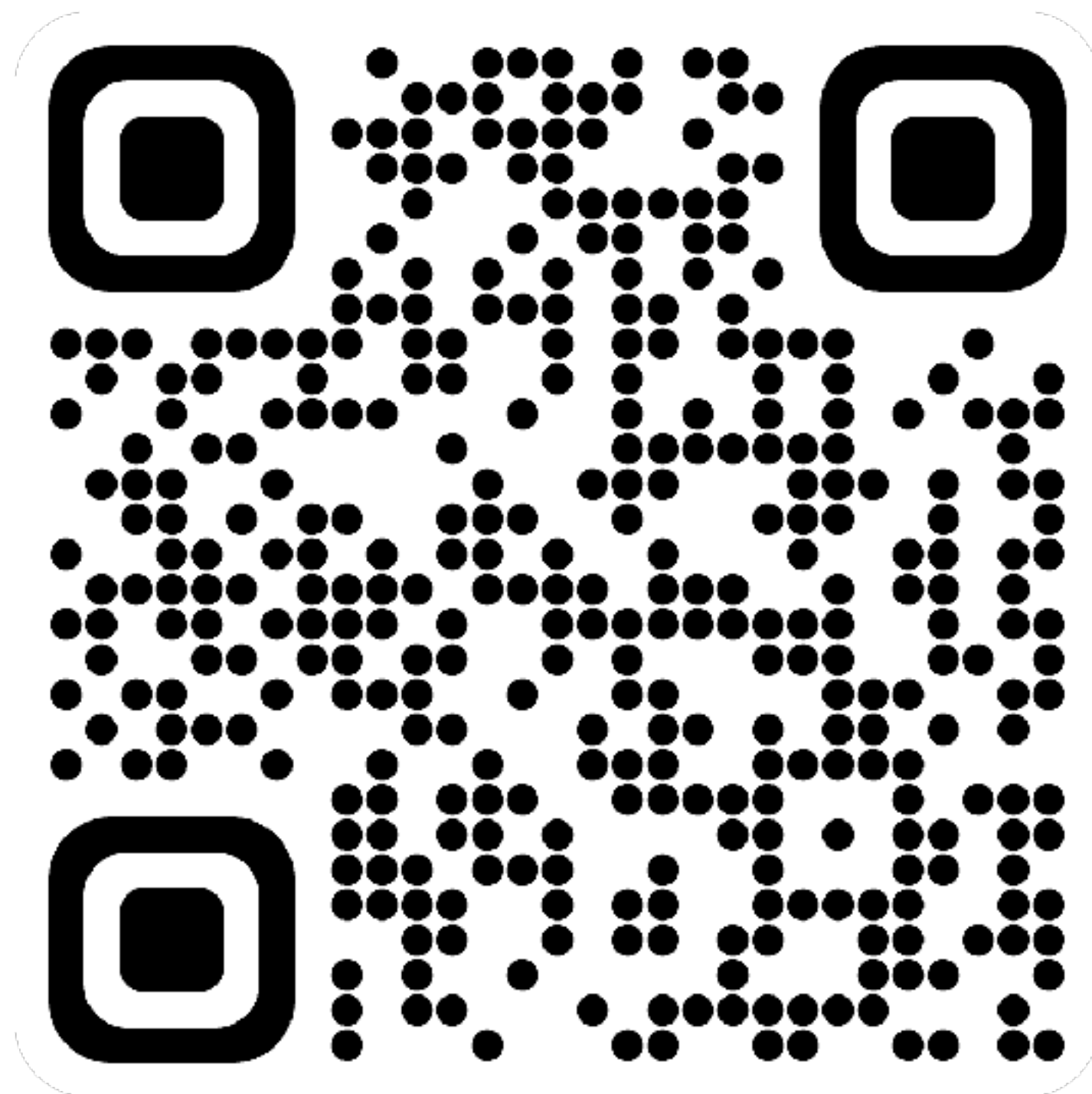
Tabassum DP, Polyak K. Tumorigenesis: it takes a village. *Nat Rev Cancer*. 2015. PMID: 26156638

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

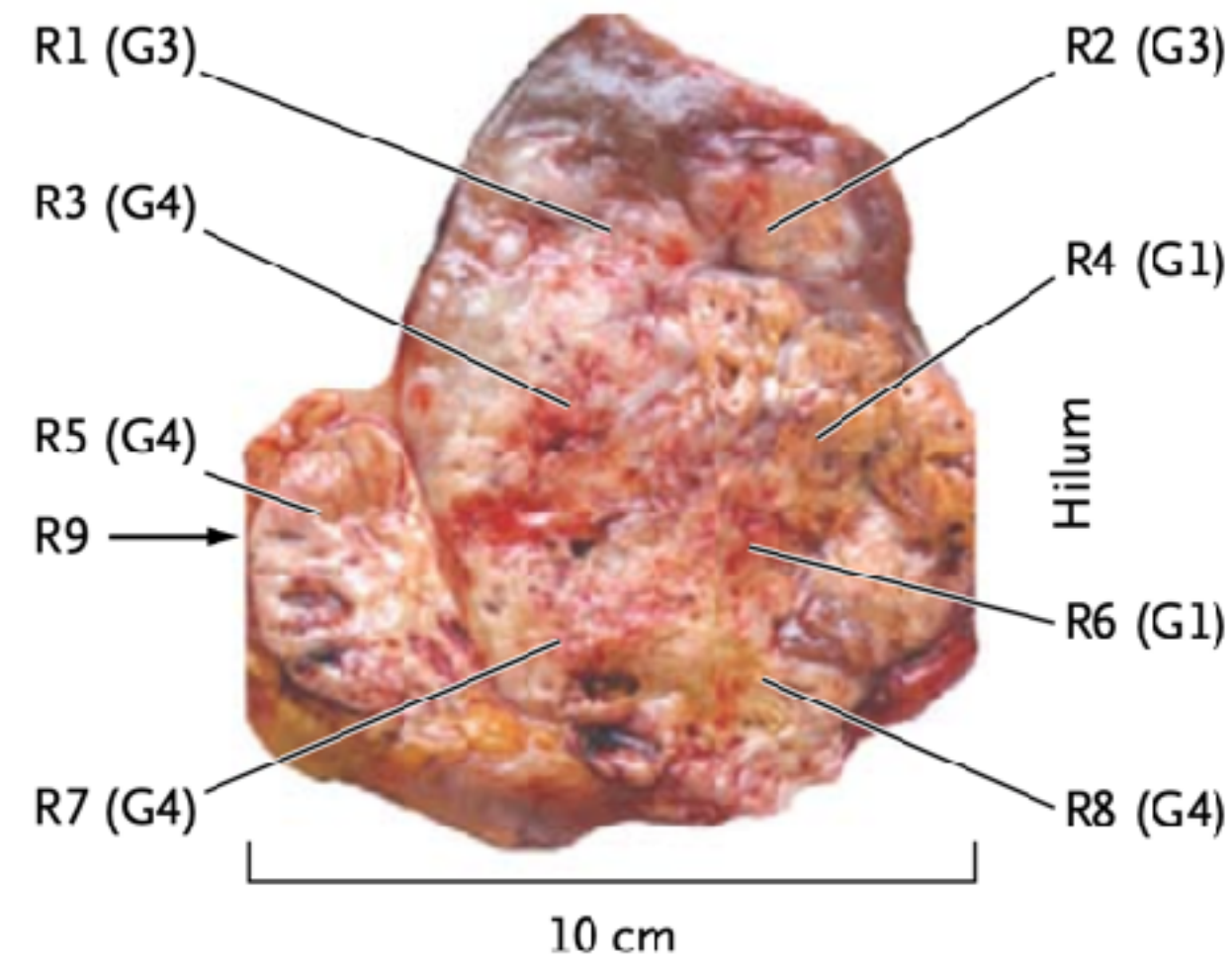


<https://paltrock.github.io/teaching/>

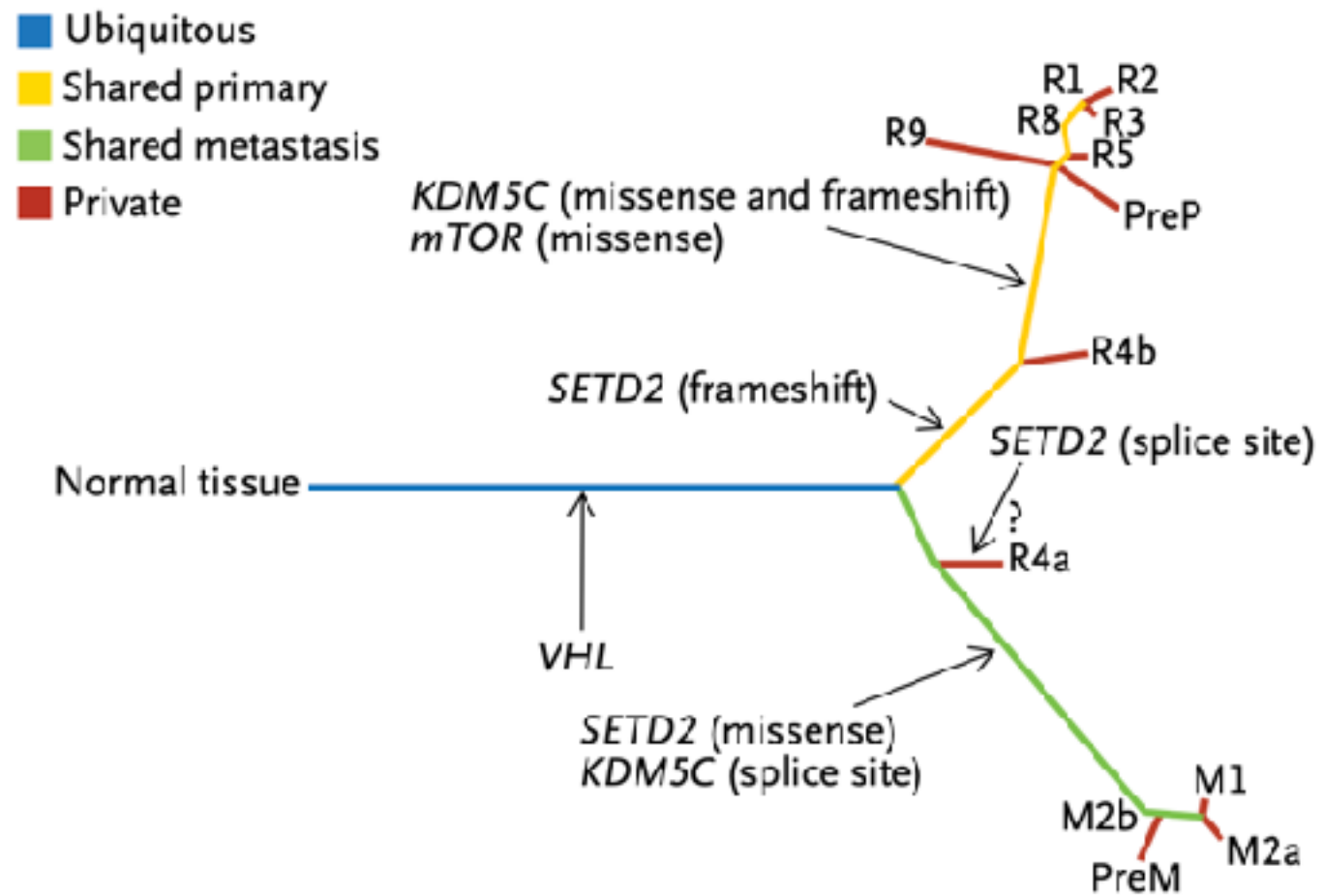
Cancer genes

- Gatekeeper (Tumor-Suppressor & Oncogenes): direkte Regulation des Wachstums. Zellteilung, Zelltod (*APC, p53, DCC*)
- Caretaker: indirekte Beeinflussung. Gesunde Zellfunktion, genomische Stabilität, DNA-Reparatur, Zellzyklus Stabilität (*K-RAS, WNT, MYC*)
- Landscaper: indirekte Beeinflussung via Mikroumgebung. Vaskulatur, Stroma, Immuno-Suppression (*TET2, IL11*)

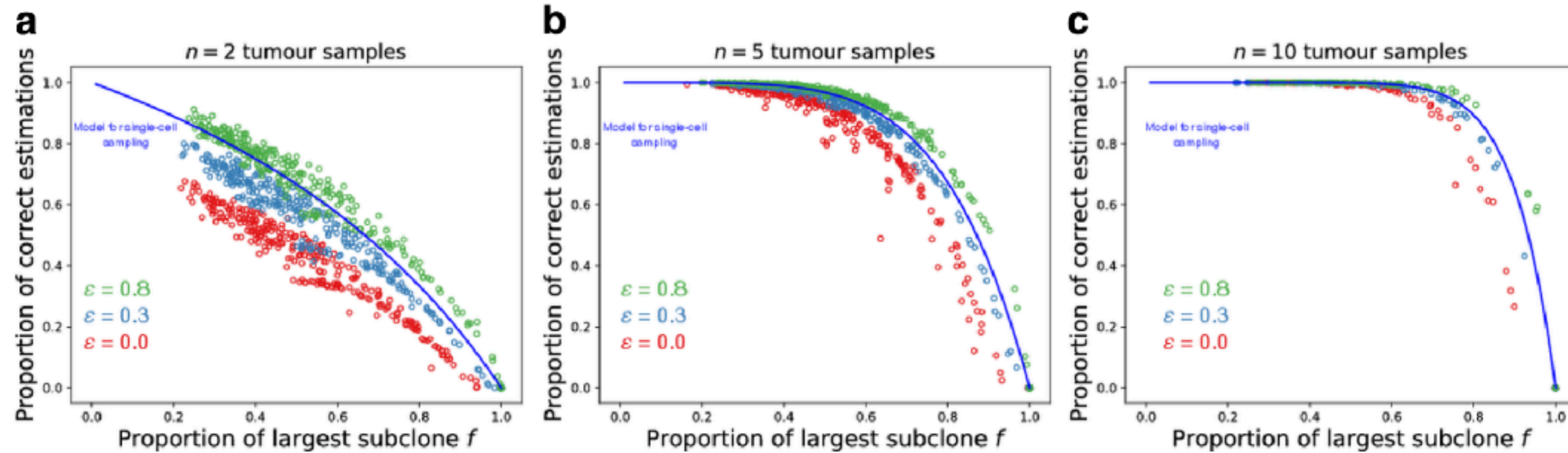
Vorschau: Tumor-sampling & Phylogenie



C Phylogenetic Relationships of Tumor Regions



Gerlinger et al., Ne England Journal of Medicine 2012



Opacic, Zhou, Werner, Dingli & Traulsen, BMC Cancer 2019