Resistenten Krebszellen auf der Spur

Beim Multiplen Myelom, einer Krebserkrankung des Knochenmarks, kommt es nach der Behandlung fast immer zu einem Rückfall. Zunächst sprechen die meisten Patienten gut auf die Therapie an. Im weiteren Verlauf breiten sich aber fast immer resistente Krebszellen im Knochenmark aus, mit fatalen Konsequenzen für die Betroffenen.

Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg konnten durch Einzelzell-Sequenzierungen jetzt aufklären, wie sich Myelomzellen mit unterschiedlichen genetischen Merkmalen im Zusammenspiel mit den umgebenden Immunzellen in einem Patienten beim Rückfall verändern. Die Ergebnisse zeigen neue Ansätze auf, um die Therapie so anzupassen, dass eine entstehende Resistenz frühzeitig erkannt und besser behandelt werden kann.

Bei molekularen Analysen des Tumorerbguts wird normalerweise ein „Mittelwert" aus zehntausenden von Krebszellen bestimmt. Informationen zur Heterogenität des Tumors sowie der Beitrag der gesunden Zellen in der Probe gehen verloren. Neue Technologien machen es jetzt möglich, auf der Ebene einzelner Zellen alle mRNAs zu sequenzieren und zu quantifizieren und daraus auch Veränderungen des Erbguts zu identifizieren. Dadurch lässt sich genau verfolgen, wie sich während der Behandlung einzelne Untergruppen von Krebszellen mit unterschiedlichen Mutationen entwickeln. Dies ist besonders wichtig, um zu verstehen, warum Patienten, die zunächst gut auf eine Therapie angesprochen haben, einen Rückfall erleiden.

„In unserer aktuellen Studie haben wir die RNA-Sequenzen von rund einer halben Million einzelner Zellen analysiert. Wir konnten sehen, wie sich beim Multiplen Myelom die Zusammensetzung unterschiedlicher Krebszellklone innerhalb eines Patienten verändert und wie einzelne dieser Klone die Immunzellen in ihrer Umgebung umprogrammieren können", erläutert Karsten Rippe, der zusammen mit Marc-Steffen Raab die Studie als Teil des Translationalen Myelomforschungsprogramms an DKFZ und UKHD koordiniert. „Wir können jetzt die molekularen Veränderungen einzelner Myelomzellen besser identifizieren, die auf eine entstehende Resistenz hinweisen", so Marc-Steffen Raab, klinischer Leiter des Heidelberger Myelomzentrums. „Dadurch ergeben sich neue Ansätze, um für Patienten zielgerichtete Medikamente oder Kombinationen von Wirkstoffen zu entwickeln, die einem Rückfall entgegenwirken."

Als nächstes wollen die Wissenschaftler herausfinden, wie neue Immuntherapien sowohl Myelomzellen als auch die Immunzellen im Knochenmark beeinflussen und wie mit Hilfe der Einzelzellsequenzierungen der Erfolg dieser Behandlungen besser vorhergesagt werden kann.

Die Arbeit wurde durch das NCT-Programm für molekulare Präzisionsonkologie und die Dietmar Hopp Stiftung technisch unterstützt und finanziert.

Publikation:

Tirier SM et al. (2021) Subclone specific microenvironmental impact and drug response in refractory multiple myeloma revealed by single cell transcriptomics. Nat Commun, published online 29 November 2021, doi: 10.1038/s41467-021-26951-z.

Pressemitteilung

29.11.2021
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg