



INITIALISE

iSTAR

Integrative Advanced Clinician Scientists Targeting
Inflammatory and Infectious Diseases

IMMediate
Immune-Mediated Diseases

ACCENT



iIMMUNE Advanced
Clinician
Scientist



ADVANCED CLINICIAN SCIENTIST PROGRAMM

**WÜRZBURG
INTERACT**
ADVANCED CLINICIAN SCIENTIST PROGRAM

Steckbrief Advanced Clinician Scientists



Dr. Johannes Waldschmidt

FA Innere Medizin und Hämatologie und
Onkologie

Medizinische Klinik II und Poliklinik
Universitätsklinikum Würzburg

Titel ACS-Projekt

Immune evasion programs dissected in multiple myeloma by
single-cell RNA-seq

Hintergrund und Ziel der Forschung für Nicht- Wissenschaftler erklärt

Das Multiple Myelom ist eine Plasmazellerkrankung, die trotz erheblicher Fortschritte in den letzten Jahren nach aktuellem Stand der Wissenschaft weiterhin unheilbar bleibt. Im Rahmen dieser ACS-Förderung möchten wir Resistenzmechanismen des Myeloms gegenüber neuartigen Immuntherapien untersuchen. Zu diesem Zweck werden Myelomzellen aus dem peripheren Blut und Knochenmark von Patienten entnommen und mit Hilfe einer neu entwickelten Liquid-Biopsy-Technologie untersucht. Für unser Vorhaben werden Proben von Patienten vor und nach einer Therapie mit dem i) bispezifischen anti-BCMA-Antikörper Teclistamab oder ii) den CAR-T-Zell-Produkten Ide-cel bzw. Cilta-cel gewonnen. Im nächsten Schritt werden wir die genetischen, epigenetischen und metabolischen Resistenzmechanismen von Myelomzellen auf neuartige Immuntherapien untersuchen. Wir gehen davon aus, dass unsere Arbeiten wesentliche Erkenntnisse für einen verbesserten Einsatz von Immuntherapien bei Krebspatienten auch jenseits des Multiplen Myeloms liefern werden.

Verwendete Methoden

Unser Ansatz kombiniert Durchflusszytometrie und RNA-Einzelzellsequenzierung auf Basis innovativer „full length-sequencing“-Protokolle. Gewonnene Erkenntnisse aus den RNA-Analysen werden anschließend in einem bereits etablierten Ko-Kultur-System (3D CoSeedis™) unter Verwendung neuester Methoden der Epigenetik (ChIP-seq) und Metabolomik (Seahorse) *ex vivo* validiert.

Ausgewählte Publikationen

1. **Waldschmidt JM**, Kloeber JA, Anand P, et al. Single-Cell Profiling Reveals Metabolic Reprogramming as a Resistance Mechanism in BRAF-Mutated Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* **2021**; 27:6432-44
2. **Waldschmidt JM**, Yee AJ, Vijaykumar T, et al. Cell-free DNA for the detection of emerging treatment failure in relapsed/ refractory multiple myeloma. *Leukemia.* **2022**;36(4):1078–1087.
3. **Waldschmidt JM**, Simon A, Wider D, et al. CXCL12 and CXCR7 are relevant targets to reverse cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* **2017**;179(1):36–49.
4. **Waldschmidt JM**, Fruttiger SJ, Wider D, et al. Ex vivo propagation in a novel 3D high-throughput co-culture system for multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol.* **2022**;148(5):1045–1055.
5. **Waldschmidt JM**, Anand P, Knoechel B, Lohr JG. Comprehensive characterization of circulating and bone marrow-derived multiple myeloma cells at minimal residual disease. *Semin. Hematol.* **2018**;55(1):33–37

E-Mail

waldschmid_j@ukw.de

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung