

**Tracking the evolutionary dynamics and
transcriptional adaptations under chemotherapy
in small cell lung cancer (SCLC)**

Inaugural Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades Dr. nat. med.

der Medizinischen Fakultät

und

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Laura Constanze Kaiser

aus Wiesbaden

Sedruck, Köln

2026

Betreuer*in: Prof. Dr. Roman Thomas

Referenten: Prof. Dr. Silvia von Karstedt

Prof. Dr. Andreas Beyer

Datum der mündlichen Prüfung: 09.03.2026

Abstract

Small cell lung cancer (SCLC) is a highly aggressive malignancy with rapid progression, early metastatic spread, and a 5-year survival rate below 7%. Platinum–etoposide chemotherapy achieves high initial response rates, but relapse occurs almost universally within months. Recent advances such as immunotherapy combinations have added only modest benefit, and platinum-based therapy remains the backbone of first-line treatment. The molecular mechanisms underlying initial chemosensitivity and the rapid emergence of resistance, however, remain poorly understood.

To address this, we established a large, clinically annotated cohort of >120 SCLC xenotransplant models, including n=84 profiled by genome and transcriptome sequencing. Based on this characterization and the clinical response, a representative subset of 33 models was selected for in-depth *in vivo* analysis of the chemotherapy response.

Our xenotransplant models faithfully mirrored patient outcomes *in vivo*. Whole-exome sequencing and single-cell transcriptomics of *in vivo* treated and untreated tumors, complemented by *in vitro* prolonged exposure experiments, enabled multi-level analyses of clonal trajectories and transcriptional adaptations.

Chemotherapy-sensitive tumors frequently exhibited extensive genome evolution with linear and branching trajectories, whereas resistant tumors retained stable clonal architectures. Prolonged treatment led to key alterations in genes implicated in SCLC biology, while platinum-associated mutational footprints were either selected or induced *de novo*, underscoring chemotherapy as a potent mutagenic driver of tumor evolution.

Integration with single-cell transcriptomics linked these genomic shifts to adaptive cellular programs and revealed epithelial-mesenchymal transition (EMT) as the most consistent signal. EMT-positive cells were induced after treatment in sensitive tumors and were present at baseline in resistant tumors. Other adaptive states, including progenitor-like and *YAPI*-positive phenotypes, occurred transiently upon chemotherapy and were restricted to sensitive models. Despite these shifts, lineage-defining transcription factor subtypes remained globally stable.

Together, this study provides a comprehensive multi-layered characterization of chemotherapy response in SCLC, linking mutational processes, clonal selection, and transcriptional adaptations across *in vivo* and *in vitro* systems.

Zusammenfassung

Das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) ist eine hochaggressive Tumorerkrankung mit raschem Fortschreiten, früher Metastasierung und einer 5-Jahres-Überlebensrate unter 7%. Platin–Etoposid-Chemotherapien erzielen zunächst hohe Ansprechraten, doch fast alle Patienten erleiden innerhalb weniger Monate ein Rezidiv. Neue Ansätze wie Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigen nur begrenzten Zusatznutzen, sodass platinbasierte Regime weiterhin den Therapiestandard darstellen. Die molekularen Grundlagen von Chemosensitivität und Resistenz bleiben jedoch weitgehend unverstanden.

Zur Untersuchung dieser Prozesse wurde eine klinisch annotierte Kohorte von über 120 SCLC-Xenotransplantatmodellen etabliert, davon 84 genomisch und transkriptionell charakterisiert. Auf Basis dieser Profile und unterschiedlicher klinischer Ansprechkategorien wurden 33 Modelle für *in-vivo*-Analysen der Chemotherapieantwort ausgewählt.

Die experimentellen Ergebnisse reproduzierten die klinischen Verläufe der jeweiligen Patienten präzise. Ganzexom- und Einzelzell-Transkriptomanalysen (WES, scRNA-seq) behandelter und unbehandelter Tumoren, ergänzt durch Langzeit-*in-vitro*-Expositionen, ermöglichten die Analyse klonaler Verläufe und transkriptioneller Anpassungen.

Chemosensitive Tumoren zeigten ausgeprägte genomische Evolution mit linearen und verzweigten Trajektorien, während resistente Tumoren stabile Klonkompositionen beibehielten. Längere Therapieexposition führte zu genomischen Veränderungen in typischen SCLC-Genen; platinassoziierte Mutationssignaturen wurden selektiert oder *de novo* induziert und verdeutlichen die Chemotherapie als mutagenen Treiber der Tumorevolution.

Die Integration der Genom- und Einzelzelldaten verknüpfte diese Veränderungen mit adaptiven zellulären Programmen und identifizierte Prozesse der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) als zentrales Signal. EMT-positive Zellen traten nach Chemotherapie vermehrt in sensitiven Tumoren auf, während sie in resistenten Modellen bereits präexistent waren. Weitere adaptive Zustände, darunter vorläuferähnliche und *YAP1*-positive Phänotypen, wurden transient in sensitiven Modellen induziert. Trotz dieser Anpassungen blieben die durch Transkriptionsfaktoren definierten SCLC-Subtypen stabil.

Diese Arbeit liefert eine umfassende, mehrschichtige Charakterisierung der Chemotherapieantwort im SCLC und verknüpft Mutationsprozesse, klonale Selektion und transkriptionelle Anpassungen in komplementären *in-vivo*- und *in-vitro*-Systemen.