

Judith Christina Marion Sporn
Dr. med.

**Histone macroH2A isoforms predict the risk of lung cancer recurrence
(Isoformen der Histonvariante macroH2A prognostizieren das Rezidivrisiko bei
Bronchialkarzinomen)**

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Joachim Kirsch

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths. Despite optimal diagnosis and early treatment, many patients die of recurrent disease. There are no sufficiently useful biomarkers to predict the risk of tumor recurrence. Here, I show that expression of histone variants macroH2A1.1 and macroH2A2 predicts lung cancer recurrence, identifying these histone variants as a novel tool for an improved risk stratification of cancer patients.

Moreover, macroH2A1.1 expression is highly correlated with proliferation. Tumors undergoing rapid cell division express low levels of macroH2A1.1, whereas tumors with a low mitotic index are enriched for this histone variant. A similar correlation is found for macroH2A2 and proliferation, thus identifying macroH2A1.1 and macroH2A2 as novel indirect proliferation markers.

In this study, I designed specific primers to analyze the tissue specific expression pattern of macroH2A1.1, macroH2A1.2 and macroH2A2 in a set of adult and fetal human tissues. I used specific antibodies to detect and distinguish the different isoforms of macroH2A in paraffin embedded tissue samples. I performed immunohistochemical stainings on tissue core microarrays containing non-small cell lung cancer and breast cancer samples, that were provided by the Thoraxklinik and the NCT Heidelberg, and analyzed the expression levels of the histone variants. Statistical tests were performed to assess the relationship between the macroH2A isoforms and proliferation, as well as the clinical data that was provided.

The results indicate a tissue specific expression pattern of histone variants macroH2A1.1, macroH2A1.2 and macroH2A2 that is developmentally regulated and reflects the degree of differentiation. In tumors, there is a strong negative correlation between the expression of macroH2A1.1 as well as macroH2A2 and proliferation. In non-small cell lung cancer macroH2A1.1 and macroH2A2 expression is significantly correlated with disease-free survival.

This opens the prospect of a new tool to improve the identification of high-risk lung cancer patients, thus allowing for better targeting of therapeutic strategies in cancer with difficult prognosis.

Das Bronchialkarzinom ist die Krebsart mit der größten Zahl an Krebsstodes. Die meisten Patienten mit Bronchialkarzinom sterben trotz optimaler Diagnosestellung und frühzeitiger Behandlung an Rezidiven, für die bis heute keine suffizienten prognostischen Marker zur Verfügung stehen. In der vorliegenden Arbeit zeige ich, dass die Expression der Histonvarianten macroH2A1.1 und macroH2A2 das Rezidivrisiko bei Bronchialkarzinomen prognostiziert. Diese Histonvarianten sind aufgrund der Ergebnisse meiner vorliegenden Arbeit als Prognosemarker geeignet und bieten damit eine neue Möglichkeit zur verbesserten Risikostratifizierung von Karzinompatienten.

Schnell proliferierende Tumoren weisen eine schwache Expression von macroH2A1.1 auf, während Tumoren mit niedrigem Mitoseindex eine starke Expression zeigen. Eine ähnliche

Korrelation zwischen Expression und Proliferation besteht auch bei macroH2A2, womit ich macroH2A1.1 und macroH2A2 erstmals als indirekte Proliferationsmarker identifiziere.

In adulten und fetalen menschlichen Geweben habe ich mittels Realtime-PCR und Immunhistochemie das gewebsspezifische Expressionsmuster von macroH2A1.1, macroH2A1.2 und macroH2A2 untersucht. Tissue-Microarrays mit Mamma- und Bronchialkarzinomproben wurden von der Thoraxklinik Heidelberg und dem NCT Heidelberg zur Verfügung gestellt. Die immunhistologischen Daten wurden unter Berücksichtigung klinischer Parameter statistisch ausgewertet.

Die Ergebnisse meiner vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Histonvarianten macroH2A1.1, macroH2A1.2 und macroH2A2 ein gewebsspezifisches Expressionmuster aufweisen, welches sich im Laufe der Embryonalentwicklung verändert und den Differenzierungsgrad eines Gewebes reflektiert. In Tumoren besteht eine enge negative Korrelation zwischen der Expression von macroH2A1.1 sowie macroH2A2 und Proliferation. In nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen korreliert die Expression von macroH2A1.1 und macroH2A2 signifikant mit dem rezidivfreien Überleben der Patienten.

Dies eröffnet die Aussicht auf eine neue Methode, um die Identifizierung von Hochrisikopatienten mit Bronchialkarzinom zu verbessern und eine verbesserte Anpassung einer gezielten Therapie zu ermöglichen.