

Sonja Funk

Dr. med.

Expression und Funktion der Calgranuline in der Pathogenese von Kopf-Hals-Tumoren

Promotionsfach: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Doktorvater: PD Dr. rer. nat. Jochen Heß

Während die Calgranuline S100A8 und S100A9 schon länger im Zusammenhang mit der entzündungsvermittelten Karzinogenese von Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Hals-Region (HNSCC) diskutiert werden, sind noch nie alle drei Calgranuline im HNSCC so umfassend untersucht worden. Deshalb wurden in dieser Studie retrospektiv zwei Studienkohorten mit 343 HNSCC-Patienten und 161 Oropharynxkarzinom (OPSCC)-Patienten mit Hilfe von Gewebearrays (TMAs) auf ihre Calgranulin-Expression in Tumor- und Immunzellen analysiert. Über den bisher bekannten S100A8/A9-Proteinkomplex hinausgehend fanden sich Hinweise, dass andere Formen der Komplexbildung zusammen mit S100A12 kontextabhängig existieren können. Dabei kristallisierte sich S100A8 als der wichtigste Faktor heraus, für den Hinweise auf eine Komplexbildung mit S100A9 und S100A12 existieren. Dies eröffnet neue Ansatzpunkte für das prinzipielle Verständnis der Funktion von Calgranulinen bei physiologischen und pathophysiologischen Prozessen.

Die Calgranuline nehmen in den Karzinomen weniger auf quantitative, sondern vielmehr qualitative Aspekte der Pathogenese des HNSCC und OPSCC Einfluss. Insbesondere die Kernlokalisierung aller drei Calgranuline im OPSCC und Expressionsstärke der Calgranuline sind starke Indikatoren für die Differenzierungsprozesse in den Tumorzellen. Nicht auszuschließen ist, dass sie so über noch weitgehend unbekannte Signalwege die Entartung und Pathogenese der Kopf-Hals-Tumoren regulieren können. Die Informationslücken über ihre Funktion und Aufnahme in den Kern könnten durch funktionelle Bindungsstudien *in vitro* zumindest teilweise gefüllt werden.

Darüber hinaus zeigte sich, dass die Calgranulin-Expression in Tumorzellen isoliert von der Immunzellexpression betrachtet werden sollte. Calgranulin-positive Immunzellen können möglicherweise durch ihre negative Korrelation mit dem positiven Lymphknotenstatus die Metastasierungswege in die lokoregionalen Lymphknoten beeinflussen. Ein direkter Vergleich derselben Patienten bezüglich der Calgranulin-Expression in Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen, sowie die vergleichende, experimentelle Untersuchung beider Expressionsmuster wären noch zur Untermauerung dieser Hypothese notwendig.

Insgesamt besaß die stromale S100A8-Expression in der heterogenen HNSCC-Kohorte einen nachteiligen prognostischen Effekt, und eine weiterführende Studie mit getrennter Analyse der Calgranulin-Funktion müsste sich anschließen, um den prognostischen Effekt der Calgranuline abschließend zu eruieren. Ebenso der negative Einfluss der S100A8-positiven Immunzellen auf eine HPV 16-Infektion in der OPSCC-Kohorte legt eine klinische Relevanz von S100A8 nahe. Somit könnte die bisher angewandte klinische Einteilung des TNM-Systems, die erwiesenermaßen für den HNSCC-Patienten wenig relevant ist, durch die Berücksichtigung der Calgranulin-Expression in den stromalen

Immunzellen, der HPV- und Lymphknotenstatus ergänzt werden und dadurch in einer klinisch bedeutsameren Einteilung vereint werden.

Dabei würde sich als experimentelles Modellsystem für die Calgranulin-Expression das 4-NQO-Modell der Maus eignen, da sich die Expression durch den genotoxischen Stress sehr gut induzieren lässt und somit eine gezielte Untersuchung der Calgranuline ermöglicht.

In dieser Studie finden sich viele Hinweise darauf, dass die S100-Calgranuline die Pathogenese des HNSCC beeinflussen können. Dennoch bleibt die Rolle der Calgranuline noch nicht vollständig schlüssig und ist weiterhin interessanter Gegenstand von Studien.