

Leonie Cosima Faller

Dr. med.

Funktionelle Assoziation zwischen Myb-binding Protein 1A und dem Transkriptionsfaktor NFκB beim HNSCC

Fach/Einrichtung: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat Jochen Heß

Kopf-Hals-Tumoren (HNSCC) sind weltweit stark verbreitet und besitzen eine ausgesprochen hohe Letalität. Ihre meistens infauste Prognose beruht hauptsächlich auf ihrer Fähigkeit, lokoregionäre Rezidive und Metastasen zu bilden.

Unser Wissen über die Pathogenese der HNSCC ist noch sehr eingeschränkt und gerade die für die Ätiopathologie wichtigen molekularen Steuermechanismen, sowie zelluläre und Umwelt-Einflüsse sind nur schemenhaft entschlüsselt. In der Folge sind auch die therapeutischen Optionen sehr limitiert und ihr klinischer Nutzen ist oftmals gering.

In der vorliegenden Arbeit wurden globale Genexpressionsprofile von einem etablierten orthotopen Xenograftmodell der Maus für Rezidive nach operativer Tumoresektion genutzt, um Gene zu identifizieren, deren Expression zwischen einem Primärtumor und lokoregionalen Tumorzidiv unterschiedlich ist. MYBBP1A (MYB-binding protein 1A) konnte als eines der Kandidatengene mit erhöhter Expression im Primärtumor im Vergleich zum Rezidiv identifiziert werden. MYBBP1A ist ein bekannter transkriptioneller Koregulator, der direkt mit verschiedenen nukleären Transkriptionsfaktoren wie z. B. NFκB oder p53 interagiert.

Davon ausgehend konnte mittels immunhistochemischer Analysen von murinen Gewebeschnitten gezeigt werden, dass lokoregionäre Rezidive verglichen mit den zugehörigen primären Tumoren signifikant niedrigere MYBBP1A-Proteinlevel aufweisen. Schließlich konnten diese Befunde auch in humanen HNSCC Tumorproben bestätigt werden.

Auf der Basis von einer immunhistochemischen Analyse von Gewebearrays mit Primärtumoren von HNSCC Patienten (n=154) wurde die Korrelation zwischen der MYBBP1A Proteinexpression und histopathologischen Daten sowie klinischen Informationen untersucht. Korrelationsanalysen zeigten eine Assoziation zwischen

niedrigen MYBBP1A-Proteinlevel und kleinen Tumorgrößen bei gleichzeitig positivem Lymphknotenstatus. Diese Ergebnisse sind sowohl für die Therapieentscheidung als auch im Rahmen einer zukünftigen, individualisierten Therapie von großem Interesse. Allerdings zeigte eine Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeit zur Risiko-Abschätzung unterschiedlicher Gruppen für Primärtumoren keinen signifikanten Überlebensvorteil abhängig von der MYBBP1A Expression.

Um die Funktion von MYBBP1A bei der Tumorphogenese besser zu verstehen, wurden humane HNSCC-Zelllinien mit variabler MYBBP1A Proteinexpression hinsichtlich tumorrelevanter Prozesse untersucht. Dabei konnte eine duale Funktion nachgewiesen werden, wobei MYBBP1A die Proliferation positiv und die Mobilität negativ beeinflusste. Diese Ergebnisse konnten in genetisch modifizierten HNSCC-Zelllinien durch ektopische Überexpression bzw. Hemmung der MYBBP1A Expression bestätigt werden. Zudem konnte eine positive Korrelation zwischen MYBBP1A und der aktiven Form von RELA/p65, einem Baustein des NFκB Transkriptionsfaktors, in Primärtumoren und in Kernextrakten von HNSCC-Zelllinien beobachtet werden, was zumindest teilweise durch die Regulation der RELA-Transkription durch MYBBP1A erklärbar ist

Zusammenfassend belegen die Experimente die Rolle von MYBBP1A als zentrales Schaltelement auf molekularer Ebene in der Regulierung von Proliferation bzw. Migration von Tumorzellen beim HNSCC und belegen eine funktionelle Interaktion zwischen MYBBP1A und dem NFκB Signalweg.

Diese Fähigkeit von MYBBP1A, das invasive Migrationsverhalten von HNSCC-Zellen in Richtung eines besser therapierbaren Verhaltens zu modulieren, lässt sich möglicherweise klinisch im Rahmen einer zukünftig individualisierten Tumorthherapie nutzen.