

Steffen Homann
Dr. med. dent.

Epigenetische Regulation des Transkriptionsfaktors SOX2 bei der Pathogenese und Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Hals Region

Fach/Einrichtung: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Jochen Hess

Auch wenn in den letzten Jahren einige Fortschritte bei der Diagnose und Therapie von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals Bereichs („head and neck squamous cell carcinoma“, HNSCC) gemacht wurden, beträgt die 5-Jahre-Überlebensrate der Patienten mit einem fortgeschrittenen Karzinom noch immer nur 40-50%. Das HNSCC zählt zu den aggressivsten Tumorarten und der häufigste Grund für ein Therapieversagen besteht in dem Auftreten eines lokoregionalen Rezidivs.

In der Vergangenheit wurden bereits Hinweise gesammelt, dass der Transkriptionsfaktor SOX2 in Zusammenhang mit der Initiation und Progression von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereichs steht. Das zentrale Ziel dieser Arbeit war daher, die Bedeutung des Transkriptionsfaktors SOX2 bei der HNSCC Pathogenese besser zu verstehen.

Nachdem bei der Untersuchung der basalen SOX2 Expression verschiedener etablierter HNSCC Zelllinien auf Proteinebene unterschiedliche SOX2 Level festgestellt wurden, konnte in der vorliegenden Arbeit eine Heterogenität in der SOX2 Expression auf Einzelzellebene nachgewiesen werden.

Ferner konnte in HNSCC Zelllinien ein signifikanter Anstieg der relativen Häufigkeit SOX2 positiver Zellen nach Behandlung mit dem DNS-Methyltransferase-Inhibitor Decitabine (5-Aza-2'-deoxycytidine, DAC) festgestellt werden.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Regulation dieser Heterogenität in der SOX2 Expression durch DNS Methylierung beeinflusst wird, wobei angenommen werden kann, dass überdies weitere Regulationsmechanismen existieren, die eine SOX2 Heterogenität in HNSCC Zellen beeinflussen.

Des Weiteren konnte aufgezeigt werden, dass eine Wiederherstellung der SOX2 Expression durch DAC die Eigenschaften der Tumorzellen beeinflusst und die Tumorzellmigration sowie -invasion vermindert.

In Tumorgewebe von Patienten konnte in dieser Arbeit überdies gezeigt werden, dass der Nachweis einer geringen SOX2 Expression als potentieller Biomarker für das Risiko einer Tumorzell dissemination möglich ist.

In zukünftigen Kohortenstudien muss jedoch getestet werden, ob der Verlust von SOX2 in disseminierenden Tumorzellen wirklich ein prognostischer Faktor für das Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs beim HNSCC darstellt. In diesem Zusammenhang sollte ein Fokus darauf gelegt werden Kandidatengene zu identifizieren, bei denen eine inverse Regulation zu SOX2 stattfindet, um langfristig das Ziel zu erreichen die Detektion von Rezidiven und damit das Risikomanagement und die Therapie beim HNSCC zu verbessern. Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Frage, ob eine Wiederherstellung der SOX2 Expression durch Decitabin tatsächlich ein Mechanismus ist, mit welchem man das invasive Wachstumsverhalten von Tumoren steuern kann.

Dieser Sachverhalt ist weniger relevant für Tumoren, die man operativ behandeln kann, aber interessant für nicht operable Tumoren, bei denen die Gefahr besteht, dass man bei einem kurativen Ansatz möglicherweise noch vermehrt Tumorzellen mobilisiert.

Das wirft die Frage auf: Was sind geeignete präklinische Modelle, um den Effekt von Decitabin auf die Motilität der Zellen, insbesondere auf Tumormaterial des Patienten, zu

evaluieren? Für eine detailliertere Untersuchung dieser Fragestellung bieten sich Patient-derived xenograft (PDX) Modelle an, die den Vorteil haben, dass sie ursprüngliche Tumoreigenschaften wie Gewebearchitektur, Heterogenität, und molekulare Diversität beibehalten.

Außerdem wären Kollagen-basierte Migrationsmodelle in Kombination mit ex vivo Gewebekulturen denkbar. In beiden Modellen besteht die Möglichkeit, nicht nur das invasive Potenzial in komplexerem Tumorgewebe einzuschätzen, sondern weiterhin zu überprüfen, ob dieses invasive Potenzial mit dem Verlust von SOX2 assoziiert und dieses Phänomen reversibel ist.