

Johanna Alexandra Gaß  
Dr. med. dent.

## **Prognostische Relevanz von genetischen Signaturen beim Plattenepithelkarzinom der Kopf- und Halsregion**

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

Kopf-Hals-Tumore entstehen in einem mehrstufigen Prozess, wobei Veränderungen des Genoms die größte treibende Kraft darstellen. Diese werden durch das Zusammenspiel von exogenen Umwelteinflüssen und endogenen Zellprozessen induziert. Jeder dieser Prozesse hinterlässt dabei ein charakteristisches Muster von Mutationen, eine Signatur, auf dem Tumorgenom. Diese Signaturen können entschlüsselt werden und bieten dadurch die Möglichkeit die verschiedenen Mutationsprozesse, welche schon während der HNC-Pathogenese operieren, zu untersuchen und die prognostische Aussagekraft der spezifischen Signaturen zu beurteilen. Ziel dieser Studie ist es, eben diese prognostische Relevanz der genetischen Signaturen beim Plattenepithelkarzinom der Kopf-Halsregion zu untersuchen. Mit diesem Wissen soll es möglich sein, die Tumor-Ätiologie der Kopf-Hals-Tumore besser zu verstehen und potenzielle Ansätze für die Prävention und die Behandlung dieser Karzinome zu liefern.

Hierfür wurden Patientenuntergruppen, auf der Grundlage der häufigsten somatischen Mutationssignaturen in der HIPO-HNC und TCGA-HNSC Kohorte, durch hierarchische Cluster-Analysen identifiziert. Die verschiedenen Gruppen wurden hinsichtlich ihrer Unterschiede in Bezug auf demographische und klinische Daten untersucht und die Daten durch Genexpressionsanalysen ergänzt.

Die Analyse der durch das Whole-Exome-Sequencing gewonnenen Daten ergab fünf häufige Mutationssignaturen, die COSMIC-Signaturen 1, 2, 3, 13 und 16. Diese zeigten statistisch signifikante Unterschiede bei der Assoziation zu ätiologischen Risikofaktoren, wie Tabak-, Alkoholkonsum und HPV-Status. Ein Hauptergebnis dieser Studie ist die Tatsache, dass die Kaplan-Meier Überlebensanalysen und die COX-Regressionsmodelle eine ungünstige Prognose für Patienten mit Tumoren, die durch eine höhere Mutationslast der Signatur 16 gekennzeichnet sind, zeigten. Durch die hierarchische Cluster-Analysen wurden vier Patientensubgruppen A, B, C1 und C2, wobei der Subgruppe C2 Fälle mit einer hohen Mutationsfrequenz der Signatur 16 zugerechnet wurden, entschlüsselt. Patienten der Subgruppe C2 hatten in fast der Hälfte der Fälle eine signifikant niedrigere CDKN2A-Transkription-Level, begleitet von einer homozygoten CDKN2A-Gendeletion.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie überzeugende Beweise dafür liefert, dass Kopf-Hals-Tumore, durch die Mutationssignaturen 1, 2, 3, 13 und 16 gekennzeichnet sind, welche mit ätiologischen Risikofaktoren verbunden sind und im Falle der Signatur 16 auch einen prognostischen Einfluss zeigen. Damit konnten die verschiedenen Mutationsprozesse bestätigt werden, welche während der Tumor-Pathogenese wirken und neue Ansätze für die Prävention und Therapie von Kopf-Hals-Tumoren aufgezeigt werden. Die Studie liefert zudem einen Nachweis, dass die rechnerische Analyse somatischer Mutationssignaturen nicht nur ein leistungsfähiges Werkzeug zur Entschlüsselung von extrinsischen- und intrinsischen Prozessen in der Pathogenese von Kopf-Hals-Tumoren ist,

sondern auch den Weg für die Etablierung zuverlässiger prognostischer Muster ebnen könnte.

Die weitere Aufklärung der zugrunde liegenden molekularen Prinzipien, die zur Etablierung und Aufrechterhaltung unterschiedlicher Mutationssignaturen und ihrer klinischen Auswirkungen beitragen, wird das Verständnis der Ätiologie von Kopf-Hals-Tumoren mit möglichen Auswirkungen auf die Prävention und Therapie dieser verbessern.