

Julia Schwärzler  
Dr. med. dent.

## **Regulation und Funktion der Transkriptionsfaktoren IRX4, SOX9 und SOX2 in der Pathogenese des HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich**

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

Die steigende Inzidenz für HPV (Humanes Papillomvirus) -assoziierte Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Hals-Bereich (HNSCC) fordert ein besseres Verständnis zugrundeliegender pathogener Mechanismen mit der damit verbundenen Möglichkeit, über eine spezifische Zielstruktur therapeutisch zu agieren. Außerdem gilt es zu verstehen, warum die HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome des Oropharynx (OPSCC) mit einem besseren klinischen Ergebnis und erfolgreicherer Therapierbarkeit einhergehen als die nicht viral bedingten. Ziel der Identifikation jener Tumore ist die Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen durch De-Intensivierung der Therapie.

Da IRX4 bereits im Rahmen bisheriger Forschungen als relevanter Faktor einer DNA-Methylierungs-Signatur in klinisch gut laufenden HPV-assoziierten HNSCC identifiziert werden konnte, galt es, diese Korrelation in Proben des OPSCC mit bekanntem HPV-Status abzugleichen und Relationen herzustellen. Allerdings ergab die klinische Beurteilung von Tumorstanzen einer OPSCC-Kohorte keine Auffälligkeiten, bis auf eine Relation höherer IRX4-Expression mit einem höheren klinischen Stadium. In Versuchen auf Einzelzellebene konnte jedoch eine gesteigerte IRX4-Expression bei steigendem Migrationsverhalten der Tumorzelle nachgewiesen sowie eine Assoziation mit EMT (Epithelial-mesenchymale Transition) in einem etablierten Zellmodell mittels Western Blot und Immunfluoreszenz-Analysen bestätigt werden.

Der aus der Stammzelltherapie bekannte Transkriptionsfaktor SOX2 wurde in bisherigen Projekten bereits näher untersucht und wies auf Einzelzellebene ein zu IRX4 inverses Expressionsmuster auf.

Nachdem IRX4 auf Transkript-Ebene in der OPSCC Studienkohorte keine signifikanten Rückschlüsse auf das klinische Ergebnis gezeigt hatte, wurde mit SOX9 ein weiterer Transkriptionsfaktor mit einbezogen, welcher sich bereits in der Literatur als prognostischer Faktor für ein schlechteres Überleben erwiesen hatte und dessen Expression als invers zu SOX2 beschrieben worden war.

SOX9 wies eine hoch signifikante Korrelation mit einem negativen HPV-Status und einer signifikant schlechteren klinischen Prognose auf. Des Weiteren korrelierte eine höhere SOX9-Expression mit der Tumorgroße.

Obwohl bisherige Auswertungen der SOX2-Expression in der OPSCC Kohorte keine signifikanten Rückschlüsse erlaubt hatten, waren die Tumorproben mit einer starken SOX2-Expression bei einem niedrigen SOX9-Level mit einer signifikant höheren Überlebensrate assoziiert.

Sowohl SOX9 an sich, als auch die Kombination mit dem zweiten Faktor SOX2, stellt sich somit als vielversprechender prognostischer Marker für HPV-assoziierte OPSCC und Entscheidungshilfe über die Intensität der anzuwendenden Therapie dar.

Des Weiteren könnte SOX9 als interessantes Target für weitere Therapie-Ansätze dienen, da eine niedrige Expression mit einem besseren klinischen Ergebnis assoziiert werden konnte.

Ziel weiterer Forschungen sollten sein, herauszufinden, welche pathogenen Mechanismen nach Integration des HPV zu einer niedrigeren SOX9-Expression führen und ob eine aktive

Inhibition von SOX9 einen positiven Einfluss auf die Prognose HPV-unabhängiger Tumoren zeigen würde.