

Bohai Feng

Dr.med.

Integrative analysis of multi-omics data to unravel the regulation of the tumor immune phenotype in head and neck cancer

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Jochen Heß

Immuntherapie mit anti-PD(L)1 Antikörpern (ICI) hat die Behandlung zahlreicher Tumorentitäten revolutioniert. Jedoch ist die Ansprechrate der verschiedenen Tumorentitäten sehr heterogen und insbesondere beim HNSCC gering. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden molekularen Prinzipien bei der Kontrolle durch bzw. der Toleranz gegen das Immunsystem wie z. B. intrinsische Eigenschaften der Tumorzellen und zelluläre Merkmale des Tumormikromilieus sind dringend notwendig, um die Effektivität der ICI zu optimieren.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden fünf Subtypen von Immunzellen (CD8 T-Zellen, aktivierte CD4 T-Gedächtniszellen, aktivierte NK-Zellen, M1 und M2 Makrophagen) identifiziert, deren Anzahl positiv mit der Transkription von PD-L1 und IFN- γ korrelierte. Basierend auf diesen Subtypen wurde ein Modell zur Stratifizierung von HNSCC-Kohorten in Subgruppen mit einem hohen (Cluster A) bzw. geringen (Subcluster B3) zytotoxischen Immunzell-Phänotyp etabliert und in anderen Tumorentitäten bestätigt. Interessanterweise war Subcluster A2 durch eine hohe Anzahl an aktivierten NK-Zellen charakterisiert und durch Etablierung eines *in vitro* Ko-Kulturmodells mit NK-Zellen (NK92MI) und HNSCC-Zelllinien konnten Mechanismen der PD-1 und PD-L1 Regulation und deren potentielle klinische Relevanz aufgeklärt werden.

Eine Mutationsanalyse zwischen HNSCC-Subgruppen mit und ohne zytotoxischen Immunzell-Phänotyp führte zur Identifikation charakteristischer Unterschiede der CNVs (copy number variations) bzw. somatischer Mutationen. Relevante Mutationen, wie z. B. in CASP8 waren ebenfalls häufiger in Tumoren mit einem höheren zytotoxischen Immunzell-Phänotyp andere TCGA-Kohorten (BLCA, CESC, STAD und COAD). Zusätzlich wurden mehrere genomische Zugewinne (Chromosome 7p, 11q, 13q und 18p) bzw. Deletionen (Chromosome 7p, 11q, 13q und 18p) als charakteristische Hotspot-Regionen in Subcluster B3

im Vergleich zu Cluster A bei TCGA-HNSC nachgewiesen und bei Lungen- bzw. Magenkarzinomen mit einem geringeren zytotoxischen Immunzell-Phänotyp bestätigt.

Eine integrierte Analyse der Multiomics-Daten ergab 70 Kandidatengene, die über mehrere genetische bzw. epigenetische Prozesse reguliert wurden, von denen 54 eine höhere Expression in Cluster A und 16 eine höhere Expression in Subcluster B3 aufwiesen. EGFR und PTGS2 wurden als Schlüsselproteine eines Protein-Interaktions-Netzwerks nach STRING identifiziert und eine gesteigerte Expression als Kennzeichen für Tumore mit einem geringeren zytotoxischen Immunzell-Phänotyps bestätigt. Zusätzlich konnte eine positive Assoziation zwischen EGFR und PTGS2 Expression mit der Anzahl an Mastzellen nachgewiesen werden. Abschließend, wurde basierend auf den Kandidatengene dieser Studie eine prognostisch Gensignatur für Krebspatienten unter ICI etabliert.

Zusammenfassend bilden die präsentierten Daten dieser Studie eine solide Grundlage für eine bessere Stratifizierung von Krebspatienten mit einem hohen Risiko für Therapieversagen unter ICI, die von einer Kombination mit EGFR-Inhibitoren in zukünftigen klinischen Studien profitieren könnten.