

Firas Almouhanna
Dr. med. dent

An estrogen receptor 1-related risk model identifies head and neck squamous cell carcinoma patients with a favorable immune phenotype and characteristic molecular features

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

Kopf-Hals-Karzinomen gehören zu den tödlichsten Krebsarten. Mehrere Risikofaktoren, molekulare und klinische Merkmale beeinflussen das Behandlungsergebnis und damit das Überleben.

Es ist bekannt, dass die Expression des Östrogenrezeptors 1 eine wichtige Rolle bei der Förderung der Zellproliferation bei hormonabhängigen Krebsarten wie Brust und Gebärmutterhalskrebs spielt. Die Rollen des Östrogenrezeptors 1 bei der Krebsentstehung haben sich über die kanonischen Rollen in endokrin responsiven Geweben hinaus ausgedehnt.

Es sind Studien aufgetaucht, die eine positive Korrelation zwischen Östrogenrezeptor 1, Humane Papillomviren Infektion und einer günstigen Überlebensrate bei Kopf-Hals-Karzinomen beschreiben. Die Aktivität des Östrogenrezeptors 1 wird jedoch nicht ausschließlich durch die Genexpression des Rezeptors reguliert und ist eher anfällig für transkriptionelle, posttranskriptionelle und posttranslationale Modifikationen auf mehreren Ebenen. Daher sind die zellulären Funktionen vom Östrogenrezeptor 1 stark kontextabhängig und ihre zugrunde liegenden molekularen Prinzipien bleiben schwer fassbar.

Das Hauptziel dieser Studie war die Etablierung einer Östrogenrezeptor 1-bezogenen Gensignatur, um Kopf-Hals-Karzinom Patienten mit einem höheren Risiko für ein Therapieversagen zu stratifizieren und die molekularen Merkmale im Risikomodell zu identifizieren, die zu den Unterschieden im Krankheitsverlauf beitragen könnten.

Letztendlich würde das etablierte Risikomodell dazu dienen, eine Gruppe von Patienten zu identifizieren, die von neuen Behandlungsoptionen profitieren könnten.

RNA-seq-Daten von TCGA-HNSC wurden als Trainingskohorte verwendet, um ein Östrogenrezeptor 1 bezogenes Genset zu identifizieren. Ein Risikomodell für das Überleben wurde durch LASSO-Cox-Regression etabliert und in unabhängigen Kohorten für Kopf-Hals-Karzinomen und anderen Tumoren bestätigt. Unterschiede in der Mutationslandschaft, genregulatorischen Netzwerken und Signalwegen zwischen Risikogruppen wurden durch bioinformatische Ansätze analysiert.

Die Analyse identifizierte 139 Östrogenrezeptor 1-verwandte Gene in TCGA-HNSC und ein Risikomodell basierend auf dem Genset (25 Gene) mit einem hochsignifikanten prognostischen Wert, der in unabhängigen Kohorten für Kopf-Hals-Karzinomen und anderen Tumoren bestätigt wurde. Durch einen umfassenden Vergleich zwischen den zwei Risikogruppen waren somatische Mutationen, Kopienzahlvariationen und der Aktivierungsstatus von immunbezogenen Signalwegen signifikant unterschiedlich. Diese beobachteten Unterschiede könnten den unterschiedlichen Krankheitsverläufen zugrunde liegen.

Interessanterweise wurden mehrere immunbezogene Signalwege in der Gruppe mit niedrigem Risiko -unabhängig vom dem Infektionsstatus mit Humane Papillomviren-angereichert.

Die Daten liefern überzeugende Beweise für den Zusammenhang zwischen einer Aktivität des Östrogenrezeptors und einem günstigeren Immunphänotyp, was auf neue Strategien für effektivere und personalisierte Therapien von Kopf-Hals-Karzinom Patienten hinweist.