

Zusammenfassung

Vitaly Schneider
Dr. med. dent.

Impact of the chromosome Y on the pathogenesis and prognosis of head and neck squamous cell carcinoma

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

Das Y-Chromosom wurde lange als genetische Wüste betrachtet, welche hauptsächlich für die Geschlechtsbestimmung und Spermatogenese verantwortlich ist. Inzwischen konnte jedoch gezeigt werden, dass das Y-Chromosom eine Rolle bei Gesundheit und dem Auftreten von Krankheiten spielt, insbesondere bei Krebs. Das Auftreten von Krankheit wurde assoziiert mit abnormalen Expressionsniveaus des Y-Chromosoms, welche von einer ektopten Expression bis hin zu einer starken Herunterregulierung und einem vollständigen Verlust reichen. Insbesondere bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereichs wurde der vollständige Verlust des Y-Chromosoms als prädisponierende genetische Veränderung beschrieben. Insgesamt ist der Einfluss des Y-Chromosoms auf Gesundheit und Krankheit durch Herausforderungen bei genetischen Studien spärlich erforscht. Daher war das Hauptziel dieser Arbeit die Charakterisierung der Expressionsmuster des Y-Chromosoms bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereichs und die damit verbundene Auswirkung auf die Pathogenese und Prognose. Durch eine Clusteranalyse der TCGA-Trainingskohorte auf Grundlage der Genexpressionsniveaus des Y-Chromosoms wurden drei Patientencluster mit unterschiedlichen Expressionsprofilen identifiziert, die sich signifikant in ihrer 5-Jahres-Überlebensraten unterschieden. Insbesondere ist hervorzuheben, dass Patienten mit herunterregulierter Expression und Patienten mit einem vollständigen Verlust der Expression ähnlich schlechte Überlebensraten aufwiesen, verglichen mit den Überlebensraten der Patienten, welche eine prominente Expression aufwiesen. Dies zeigt, dass bereits eine Herunterregulierung der Y-Chromosom Expression mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist, was die allgemeine Annahme in Frage stellt, dass nur Patienten mit vollständigem Verlust des Y-Chromosoms unter schlechten Überlebensraten leiden. Das bedeutet, dass die wahre Anzahl an Patienten, welche herabgesetzte Überlebensraten aufweisen, viel höher sein könnte als bislang angenommen. Anschließend wurde ein Y-Chromosom bezogenes Risikomodell durch eine Lasso-Cox-Regression etabliert. Dieses Modell wurde durch drei weitere Validierungskohorten validiert und ermöglicht eine molekulare Stratifikation männlicher

Tumorpatienten in Risikogruppen, welche sich signifikant in ihren 5-Jahres-Überlebensraten sowie klinischen und histopathologischen Merkmalen unterscheiden. In diesem Zusammenhang wurden acht Risikogene identifiziert, die die Zelle auf unterschiedlichen Ebenen beeinflussen. Weiterhin wurde die Assoziation der Risikogene mit den 5-Jahres-Überlebensraten charakterisiert. Für die Risikogene wurde allgemein eine tumorsuppressive Funktion angenommen, da die Genexpression des Y-Chromosoms mit einem positiven Einfluss auf das 5-Jahres-Überleben assoziiert war. Diesen positiven Effekt könnte das Y-Chromosom durch unterschiedliche Mechanismen vermitteln. Bezüglich der klinischen und histopathologischen Merkmale der Risikogruppen konnte eine Anreicherung von HPV16-positiven OPSCC Fällen in der Niedrigrisikogruppe beobachtet werden, was auf eine signifikante Assoziation zwischen der Expression des Y-Chromosoms und dem Vorhandensein von HPV16 hindeutet. Zusammenfassend hat das Y-Chromosom einen signifikanten Einfluss auf die Pathogenese und Prognose von männlichen Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereichs und dient als unabhängiger Risikofaktor. Diese Erkenntnisse bilden eine Grundlage für gezielte Behandlungsstrategien und die Identifizierung potenzieller therapeutischer Ziele, die den Weg für geschlechtsspezifische Ansätze in der Prävention und Behandlung von Kopf- und Hals-Tumoren ermöglichen.