

Sebastian Bode  
Dr. med. dent.

## **Sex-Specific Differences in Gene Expression and Their Prognostic Value in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma**

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

Die biologischen Geschlechter unterscheiden sich wesentlich in ihrer Anatomie und Physiologie. Dies ist nicht nur im gesunden Zustand, sondern auch im Zusammenhang mit zahlreichen Krankheiten von großer Bedeutung. In der Medizin wurde lange Zeit keine Differenzierung zwischen Männern und Frauen vorgenommen, obwohl beide Geschlechter bei vielen Erkrankungen signifikant unterschiedliche Häufigkeiten, Krankheitsverläufe und Therapieerfolge aufweisen. Das Geheimnis hinter diesen Unterschieden liegt vermutlich in der unterschiedlichen Genetik der beiden Geschlechter verborgen: während grundsätzlich in der Paarung des 23. Chromosomenpärchens zwischen XX und XY Chromosom unterschieden wird, haben diese chromosomalen Unterschiede weitreichenden Einfluss auf das restliche Genom und den gesamten Organismus.

Bei vielen Krebsarten, darunter auch beim Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses (HNSCC), unterscheiden sich Frauen und Männer in Bezug auf Inzidenz, Risikofaktoren, Prognose und Therapieansprechen. Obwohl dies ein grundlegendes Thema für die Grundlagenforschung und die translationale Onkologie ist, ist unser Wissen über die zellulären und molekularen Grundlagen der Geschlechtsunterschiede bei HNSCC eher begrenzt.

In dieser Studie wurde eine integrative bioinformatische Analyse von Multi-omics-Daten aus der TCGA-HNSC-Kohorte durchgeführt, um geschlechtsspezifische Unterschiede aufzuklären und ein prognostisches Risikomodell zu erstellen, das auf unterschiedlich exprimierten Genen zwischen den Geschlechtern basiert.

Differenziell exprimierte Gene (DEGs) wurden mit Limma und EdgeR mithilfe der Software RStudio identifiziert und für ein unüberwachtes hierarchisches Clustering verwendet. Ein prognostisches Risikomodell wurde auf der Grundlage von geschlechtsspezifischen DEGs unter Verwendung der LASSO-Cox-Regressionsanalyse für TCGA-HNSC als Trainingskohorte erstellt. Das prognostische Risikomodell wurde für unabhängige HNSCC-Kohorten bestätigt und Unterschiede in der Mutationslandschaft und den Signalwegaktivitäten zwischen Risikogruppen untersucht.

Es konnten 34 geschlechtsspezifische DEGs ( $-1 > \text{Log}_2\text{FC} > 1$ ,  $\text{adjP} < 0,05$ ) identifiziert werden, und ein Clustering ergab drei Gruppen: Cluster A, angereichert mit HPV16-positiven Männern, Cluster B1, angereichert mit HPV16-negativen Männern, und Cluster B2 mit allen Frauen und Männern mit geringer Expression von Genen auf dem Y-Chromosom. Die Prüfung dieser Gene auf einen relevanten onkologischen Hintergrund ergab, dass mehrere Gene mit wichtiger Tumorsuppressor Aktivität, z. B. KDM5D und UTY, auf dem Y-Chromosom lokalisiert sind und zudem vermehrt Gene in der HPV-angereicherten Gruppe hochreguliert sind, die im engen Zusammenhang mit der Tumormikroumgebung (TME) stehen. Ein prognostisches Risikomodell wurde für TCGA-HNSC durch eine LASSO-Cox-Regressionsanalyse auf der Grundlage der Expression von sieben geschlechtsspezifischen DEGs und des 5-Jahres-Gesamtüberlebens erstellt und durch ein multivariates Cox-Regressionsmodell bestätigt. Der prognostische Wert des Risikomodells wurde in zwei unabhängigen HNSCC-Kohorten weiter validiert.

Schließlich wurden Unterschiede in der Mutationslandschaft und den genregulatorischen Netzwerken auf Unterschiede zwischen den Risikogruppen untersucht. Bei dieser Analyse wurden Unterschiede in mehreren Hotspot-Regionen für Kopienzahlvariationen (z. B. Chr. 8p und 14q), in der somatischen Mutationshäufigkeit von MutSig-Genen (z. B. TP53, CDKN2A und NSD1) und in der Aktivität von Signalwegen (z. B. Hypoxie, TNF und KRAS-Signalübertragung) festgestellt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studie geschlechtsspezifische Unterschiede von klinischer Relevanz bei HNSCC hervorhebt und nachdrücklich die Annahme bestätigt, dass die den Geschlechtsunterschieden zugrunde liegenden molekularen Merkmale berücksichtigt werden sollten, um neue Strategien für geschlechtsspezifische Prävention und gezielte Therapie von HNSCC-Patienten zu entwickeln.