

Philipp Gutfleisch

Dr. med.

A B cell-related prognostic risk model links sex hormone signaling with a favorable immunophenotype in head and neck squamous cell carcinoma

Fach/Einrichtung: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

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

Mit nahezu 900.000 neuen Fällen und 450.000 Todesfällen jährlich gehören Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereichs zu den weltweit tödlichsten Krebserkrankungen. Gängige Risikofaktoren sind dabei Rauchen, Alkoholkonsum sowie Infektionen mit Subtypen des humanen Papillomavirus. Die Therapiestrategien umfassen chirurgische Eingriffe, Strahlen- und Chemotherapie sowie seit kurzen den Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren, jedoch bleiben die Behandlungsergebnisse weiterhin unbefriedigend.

Das Tumormicroenvironment von Kopf-Halstumoren setzt sich aus einer Vielzahl verschiedener Zelltypen zusammen und gilt als hochgradig immuninfiltriert, aber gleichzeitig vorwiegend immunsuppressiv. Basierend auf der TME-Zusammensetzung wurden unterschiedliche Immunphänotypen zur Klassifizierung von HNSCC-Tumoren verwendet.

B-Zellen gehören zu den wichtigsten Zelltypen des Immunsystems, und ihre Rolle im TME wurde von Forschenden jahrelang stark vernachlässigt. Ihr Vorhandensein wurde jedoch zunehmend mit besserem Patientenüberleben in verschiedenen Krebsarten in Verbindung gebracht. Dabei sind B-Zellen insbesondere in tertiären lymphoiden Strukturen zu finden, die in ihrer histopathologischen Zusammensetzung sekundär lymphatischen Organen ähneln.

Außerdem ist bekannt, dass Geschlechtshormonrezeptoren in mehreren Krebsarten das Patientenüberleben beeinflussen. In unserem Labor wurde ein Risikomodell in Bezug auf ESR1 (Östrogenrezeptor 1) Signalaktivität etabliert, das für Patienten mit erhöhter Östrogen Signalaktivität ein signifikant besseres Überleben zeigte und gleichzeitig eine höhere Infiltration von B-Zellen und Immunzellen demonstrierte.

Das Hauptziel dieser Studie bestand darin, HNSCC-Patienten basierend auf der Anzahl von B-Zellen einzuteilen, deren Einfluss auf das Überleben der Patienten zu untersuchen und zugrunde liegende molekulare Mechanismen zu charakterisieren, die zu Unterschieden im Überleben der Patienten beitragen könnten. Letztendlich soll das Risikomodell dazu dienen, die besten

Behandlungsoptionen für Patienten auszuwählen und Untergruppen zu definieren, die von Immun-Checkpoint-Therapie profitieren könnten.

Hierfür wurde CD20 immunhistochemisch angefärbt und somit die Anwesenheit von B-Zellen in FFPE-Schnitten der HIPO HNSCC-Kohorte nachgewiesen. Die Anzahl vorhandener B-Zellen diente daraufhin zur Klassifizierung der Patienten und wurde auf die größere TCGA-HNSC Kohorte übertragen. Mit ihrer Hilfe wurde LASSO-Cox-Regressionsmodells basierend auf fünf B-Zellen und immunrelevanten Zellen etabliert, welches in mehreren unabhängigen HNSCC-Kohorten und sechs anderen Tumorarten validiert wurde. Bioinformatische Ansätze wurden für eine umfassende Analyse der molekularen Unterschiede zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatienten verwendet.

Höhere B-Zellzahlen bei Patienten konnten mit einem besseren Überleben und einer erhöhten ESR1-bezogenen Gensignalaktivität in Verbindung gebracht werden, was den Einfluss von geschlechtshormonbezogener Signalgebung bei der Zusammensetzung eines günstigeren TME in HNSCC weiter unterstreicht. Darüber hinaus wurde ein potenzieller Einfluss des Verlusts des Y-Chromosoms auf das TME festgestellt. Eine Analyse differenziell exprimierter Gene zwischen den Risikogruppen ergab 110 DEGs, die hauptsächlich immunbezogen und in der Hochrisikogruppe herunterreguliert waren. Dies wurde mittels Pathwayanalyse bestätigt, bei der viele immunbezogene Signalwege ebenfalls signifikant herunterreguliert waren. Interessanterweise war die oxidative Phosphorylierung in der Hochrisikogruppe stark hochreguliert wobei diese die Krebsproliferation und Metastasierung fördert und soliden Tumoren dabei hilft dem Immunsystem zu entgehen. Die Analyse von Kopienzahlveränderungen ergab eine höhere genomische Instabilität in der Hochrisikogruppe. TLR10 wurde durch CNA- und DEG-Analysen als ein interessantes neues Ziel in HNSCC und anderen soliden Tumoren identifiziert, da es möglicherweise eine Schlüsselrolle bei der Krebsprogression und der Zusammensetzung des TME spielen könnte. Schließlich konnte die Hochrisikogruppe mit einer geringeren Anzahl von TLS, insbesondere von reifen TLS, in Verbindung gebracht werden. Diese spielen eine entscheidende Rolle bei der Initiierung und Aufrechterhaltung der lokalen antitumorösen Immunität und gelten als Marker für ein besseres Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Blockade.

Die in dieser Studie präsentierten Daten unterstreichen erneut die Bedeutung von B-Zellen für ein besseres Patientenüberleben in soliden Tumoren, den Einfluss der geschlechtshormonbezogenen Signalgebung bei der Förderung eines günstigeren TME und stellen ein neues Risikomodell vor, das zur Differenzierung von Patienten verwendet werden kann, die von Immun-Checkpoint-Therapie profitieren könnten.

