
Zusammenfassung

Der Begriff Plattenepithelkarzinom (SCC) beschreibt Tumore an diversen Bereichen des Körpers, welche jährlich für etwa ein Fünftel der Todesfälle im Zusammenhang mit Krebserkrankungen verantwortlich sind. SCC des Hals-Kopf-Bereichs (HNSCC) und der Lunge (LUSC) weisen dabei trotz der verschiedenen betroffenen Organe hohe molekulare Ähnlichkeiten auf, und kennzeichnen sich durch häufiges Auftreten von Resistenzen gegen Chemotherapie, sowie die Fähigkeit, der Erkennung und Bekämpfung durch das Immunsystem zu entgehen.

Inhalt der hier gezeigten Studie ist daher die systematische Analyse der zellulären Reaktionen von HNSCC und LUSC auf Chemotherapie, um den Wissensstand über die Mechanismen von Behandlungsresistenzen und der Immunregulation zu erweitern, und mögliche Vulnerabilitäten der Tumore zu identifizieren. Longitudinale transkriptionelle Analyse in Zelllinien unter Chemo-Behandlung zeigte die rasche Aufnahme eines Diapause-ähnlichen Persistenzstadiums, mit reduzierter metabolischer und proliferativer sowie erhöhter inflammatorischer Aktivität. Resistente Zelllinien zeigten behandlungsspezifische Mechanismen, wie die gesteigerte Fähigkeit der Bewältigung zellulären Stresses im Endoplasmatischen Retikulum durch Hochregulation der Unfolded Protein Resonse in Cisplatin-Resistenten, und Hochregulierung des Multiresistenzgens MDR1 in Paclitaxel-Resistenten Zellen. Ein CRISPRactivation Screen zeigte ebenfalls behandlungsabhängige Ergebnisse, und identifizierte eine Reihe vielversprechender Gene als Treiber der Resistenzentwicklung, welche weitergehend untersucht werden sollten.

Auf Seite der inflammatorischen Regulierung in HNSCC und LUSC konnte ein aktivierender Effekt von mitochondrialer DNA-Ausschüttung durch cytotoxischer Behandlung auf den cGAS-STING-Signalweg charakterisiert werden, welcher durch apoptotische Caspasen gedämpft wird. Analyse von Patientendaten des TCGA zeigte einen entsprechenden Zusammenhang der Expression apoptotischer Caspasen mit einer reduzierten Überlebensprognose. Kombination von cytotoxischer Behandlung mit Caspase Inhibition konnte genutzt werden, um *in vitro* und in einem *ex vivo* Patientenmodell eine höhere Entzündungsreaktion der Tumorzellen, und im Mausmodell in Verbindung mit Immuntherapie eine verbesserte Kontrolle des Tumorwachstums und höhere T-Zell Infiltration zu erreichen.

Zusammenfassend ermöglicht die Studie eine systematische Charakterisierung verschiedener Stadien der Behandlungsreaktion von HNSCC und LUSC mit Fokus auf Resistenzentwicklung und Immunaktivierung der Krebszellen, und liefert wichtige Ansatzpunkte für weitere Forschungsfragen, um perspektivisch die Behandlungserfolge für Patienten und Patientinnen zu steigern.

Abstract

Squamous cell carcinoma (SCC) is a collection of cancer types affecting diverse sites within the human body and accounting for one-fifth of cancer related deaths worldwide. Due to high molecular similarity, SCC of the lung (LUSC) and of the head neck area (HNSCC) share common challenges in systemic treatment, namely frequent immune escape and resistance to standard chemotherapy. This thesis aims to decipher the underlying mechanisms through systematic characterisation of HNSCC and LUSC under short-term and long-term cytotoxic treatment, to identify targetable vulnerabilities and ultimately improve treatment outcome.

Transcriptomic analysis of longitudinal samples of stable SCC cell lines exposed to chemotherapeutic treatment revealed the rapid induction of a diapause-like drug-tolerant persister state, independent of the specific cytotoxic drug. This is characterised by reduced mTORC1 signalling and increased autophagic program combined with increased inflammatory signalling. Further genetic characterisation of stable chemoresistant cells revealed treatment-specific adaption to the cytotoxic pressure with increased ability of cisplatin-resistant cells to overcome endoplasmic reticulum-stress through upregulation of the unfolded protein response, while paclitaxel-resistant cells showed upregulation of the drug-efflux pump MDR1, which has a described role in drug resistance. A whole genome CRISPR activation screen revealed multiple promising shared hits involved in the development of chemoresistance between a broad panel of cytotoxic treatments, that warrant further validation.

Thorough mechanistic characterisation of the inflammatory signalling observed under cytotoxic treatment in HNSCC revealed a major role of apoptotic caspases 3 and 9 in dampening the STING dependent inflammatory signalling driven by mtDNA released as a consequence of cisplatin-induced damaging effects. Application of an *ex vivo* patient-derived tumour model allowed for validation of these results in a patient close context. Analysis of publicly available expression data of the apoptotic caspases in HNSCC revealed upregulation of caspase-3, making this cancer entity sensitive to caspase-inhibition, and combination of pan-caspase inhibitor emricasan with chemo-immunotherapy demonstrated significantly improved tumour control and increased T cell infiltration compared to standard treatment *in vivo*.

In summary, the data generated in this thesis gives a concise insight into the mechanisms employed by HNSCC and LUSC to withstand cytotoxic pressure and immune clearance and will allow for further targeted research into the role of autophagy and the UPR in chemoresistant tumours as well as the application of caspase inhibition as a promising treatment modality for HNSCC.