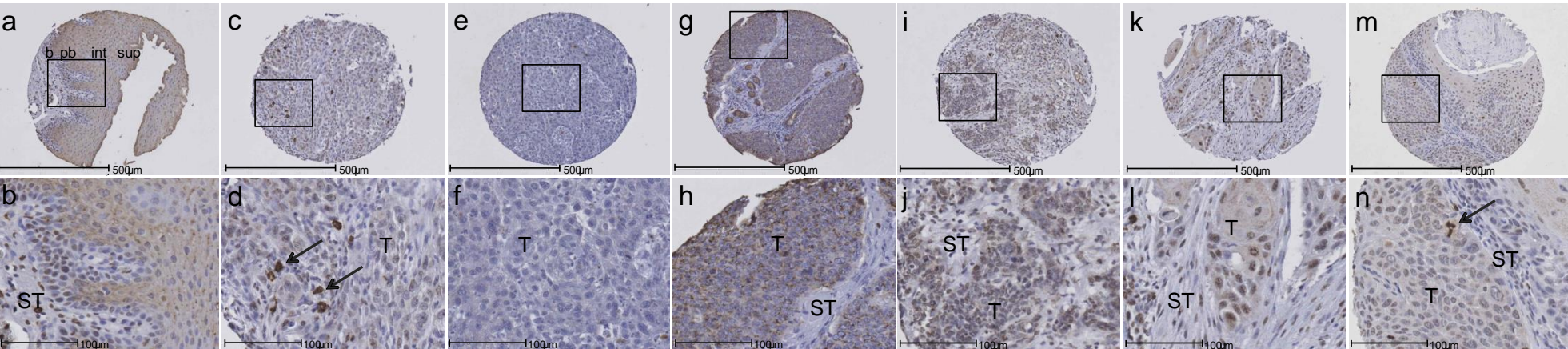


Glyoxalase 1 ist ein prognostischer Biomarker und potentielle pharmakologische Zielstruktur beim Oropharynxkarzinom

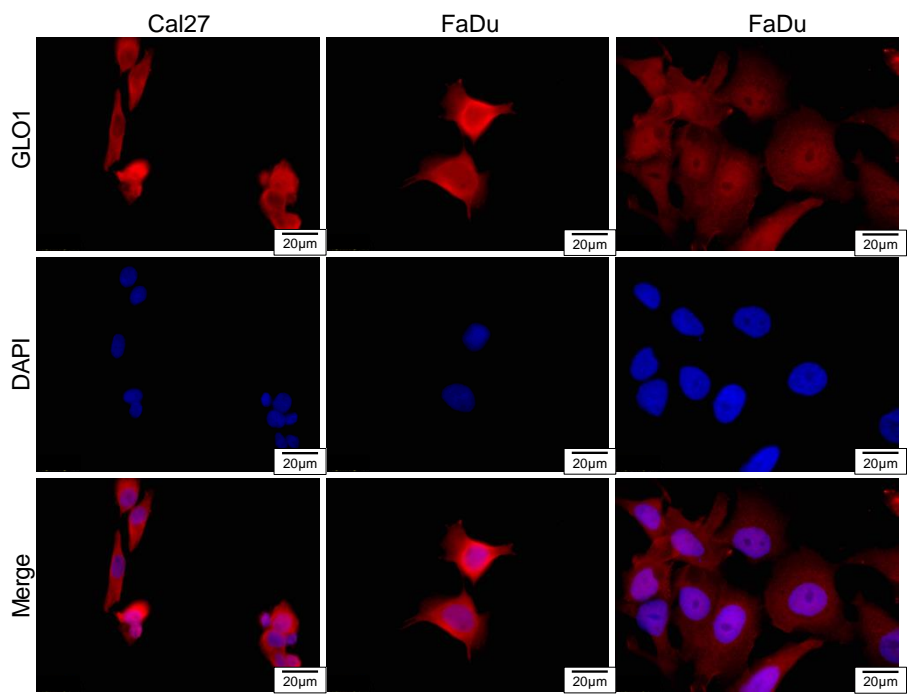
K. Zaoui^{1,4}, C. Gotzian¹, N. Kreycy¹, W. Weichert², T. Fleming³, P.A. Federspil¹, P.K. Plinkert¹ J. Hess^{1,4}

¹Hals-, Nasen- und Ohrenklinik, Universitätsklinik Heidelberg; ²Pathologisches Institut, Universitätsklinik Heidelberg; ³Innere Medizin I, Universitätsklinik Heidelberg; ⁴Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

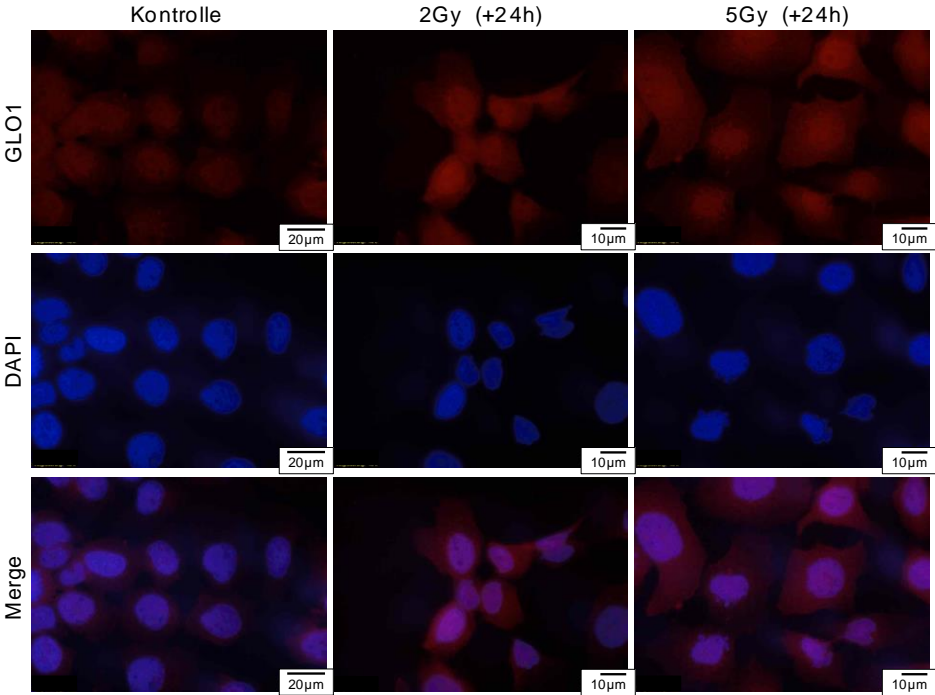
Glyoxalase 1 (GLO1) ist Teil eines detoxifizierenden Systems, welches Methylglyoxal (MG) als Stoffwechselprodukt metabolisiert und eine pro-tumorigene Funktion bei verschiedenen Tumorentitäten mit aggressiverem Wachstum hat. Allerdings existieren über die Expression und Regulation von GLO1 beim Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich bislang keine Studien.



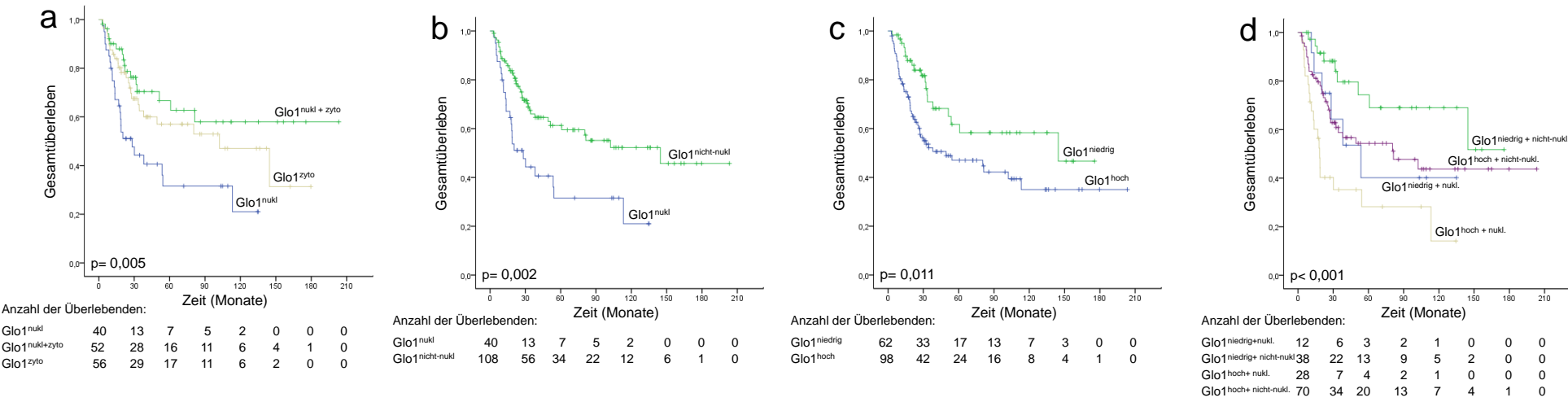
Bewertung der Expression und Lokalisation von GLO1 innerhalb gesunder Mukosa und beim HNSCC: Repräsentative Darstellung der IHC-Färbung (*braunes Signal*) inklusive TSA-Verstärkung mit dem anti-GLO1-Antikörper zeigt: (a-b) gesunde Mukosa mit basalen (*b*) und parabasalen (*pb*) Epithelzellen, die eine nukleäre GLO1 Färbung aufweisen und eine zytoplasmatische GLO1 Lokalisation in Epithelzellen des Stratum intermedium (*int*) und superficiale (*sup*); sowie OPSCC-Tumorgewebe mit (c-d) eingewanderten polymorphkernigen Zellen mit intensiver GLO1 Färbung (*Pfeile*), (e-f) geringer GLO1 Färbung, (g-h) OPSCC-Tumorzellen mit vorwiegend zytoplasmatischer GLO1 Färbung, (i-j) OPSCC-Tumorzellen mit nukleärer und zytoplasmatischer GLO1 Färbung, (k-l) OPSCC-Tumorzellen mit vorwiegend nukleärer GLO1 Färbung, (m-n) OPSCC-Tumorzellen in Metaphase mit GLO1 Färbung der Mitose (*Pfeil*). Gegenfärbung mit Hämatoxylin zur Darstellung der Gewebehistologie. *T*: Tumoreal, *ST*: Stroma.



Bewertung der Lokalisation von GLO1 in HNSCC-Zelllinien: Repräsentative Darstellung der Immunfluoreszenzfärbung (rotes Signal) mit anti-GLO1-Antikörper zeigt eine vorwiegend zytoplasmatische Lokalisation von GLO1 in Cal27 Zellen und in FaDu Zellen sowohl vorwiegend zytoplasmatische, nukleäre sowie beidseitige GLO1 Lokalisation. Gegenfärbung mit DAPI zur Abgrenzung des Nukleus



Bestrahlung induziert vermehrt nukleäre GLO1 Lokalisation in HNSCC-Zelllinie: Repräsentative Darstellung der Immunfluoreszenzfärbung (rotes Signal) von FaDu Zellen mit anti-GLO1-Antikörper zeigt eine vermehrte Kernfärbung nach Bestrahlung im Vergleich zur Kontrollgruppe 24h nach Bestrahlung. Gegenfärbung mit DAPI zur Abgrenzung des Nukleus.



Kaplan-Meier Analysen hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei OPSCC Patienten stratifiziert nach der GLO1 Lokalisation und Expression in Tumorzellen. (a) Intrazelluläre Lokalisation von GLO1 im Nukleus, Zytoplasma oder beides; (b) Intrazelluläre Lokalisation von GLO1 nukleär versus zytoplasmatisch oder beides; (c) Expressionsstärke von GLO1 (Intensität der GLO1 Färbung sowie relative Anzahl der GLO1-positiven Tumorzellen); (d) Kombination aus der Lokalisation und Expression von GLO1. *p*: p-Wert, errechnet mittels Log-Rank-Test, Signifikanzniveau $\leq 0,05$.

Parameter	Hazard Ratio	95 % KI	p-Wert
GLO1 hoch exprimiert nukl. vs. schwach exprimiert nukl., schwach exprimiert nicht-nukl., hoch exprimiert nicht-nukl. #	3,987	1,887 - 8,426	<0,001
Alter ≥ 58,25 vs. < 58,25 #	0,914	0,487 - 1,714	0,779
Geschlecht weibl. vs. männl. #	1,198	0,555 - 2,587	0,645
Tumorgroße T3-T4 vs. T1-T2 #	1,589	0,792 - 3,190	0,193
N-Status N0 vs. N+ #	0,209	0,071 - 0,612	0,004
Grading G3 vs. G0-G2 #	1,463	0,780 - 2,743	0,236
Tabak nein vs. ja / ex #	0,213	0,028 - 1,608	0,134
Alkohol nein vs. ja / ex #	0,440	0,052 - 3,709	0,450
HPV16 HPV-abh. vs. HPV-unabh. #	0,594	0,206 - 1,713	0,335

Multivariate Analyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens von OPSCC Patienten nach der Cox Regressionsmethode (proportionales Hazard Modell) in Abhängigkeit der GLO1 Lokalisation und Expression. Die Hazard Ratio wurde um die Stratifizierungsparameter Alter, Geschlecht, Tumorgroße, N-Status, Grading, Tabak- und Alkoholkonsum sowie HPV16-Status bereinigt. Insgesamt wurden 95 OPSCC-Patienten in die Analyse eingeschlossen, GLO1 hoch exprimiert nukleär n= 16; Referenzgruppe n= 79. Signifikanzniveau wurde definiert als $p \leq 0,05$. *KI*: Konfidenzintervall, # beschreibt die Referenzgruppe.

Parameter	Hazard Ratio	95 % KI	p-Wert
GLO1 hoch exprimiert nukl. vs. schwach exprimiert nukl., schwach exprimiert nicht-nukl., hoch exprimiert nicht-nukl. #	4,308	1,900 - 9,765	< 0,001
Alter ≥ 58,25 vs. < 58,25 #	0,882	0,472 - 1,648	0,695
Geschlecht weibl. vs. männl. #	1,056	0,439 - 2,538	0,904
Tumorgroße T3-T4 vs. T1-T2 #	1,507	0,779 - 2,915	0,223
N-Status N0 vs. N+ #	0,390	0,157 - 0,967	0,042
Grading G3 vs. G0-G2 #	1,854	0,970 - 3,541	0,062
Tabak nein vs. ja / ex #	0,198	0,025 - 1,603	0,129
Alkohol nein vs. ja / ex #	0,247	0,029 - 2,089	0,199
HPV16 HPV-abh. vs. HPV-unabh. #	0,840	0,263 - 2,687	0,769

Multivariate Analyse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens von OPSCC-Patienten nach der Cox Regressionsmethode (proportionales Hazard Modell) in Abhängigkeit der GLO1 Lokalisation und Expression. Die Hazard Ratio wurde um die Stratifizierungsparameter Alter, Geschlecht, Tumorgroße, N-Status, Grading, Tabak- und Alkoholkonsum sowie HPV16-Status bereinigt. Insgesamt wurden 82 OPSCC-Patienten in die Analyse eingeschlossen, GLO1 hoch exprimiert nukleär n= 13; Referenzgruppe n= 69. Signifikanzniveau wurde definiert als $p \leq 0,05$. *KI*: Konfidenzintervall, # beschreibt die Referenzgruppe.

Die GLO1 Expression/Lokalisation in Tumorzellen ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine schlechte Prognose beim Oropharynxkarzinom. Unsere Daten implizieren, dass die pharmakologische Hemmung eine innovative Therapieoption für eine effizientere und weniger toxische Behandlung darstellt.