



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Untersuchung zur Bedeutung löslicher NKG2D-Liganden als  
Prognosefaktoren im Serum von Melanompatienten**

Autor: Isabelle Gutmann  
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Doktormutter: Prof. Dr. S. Ugurel

Zytotoxische Lymphozyten wirken über den aktivierten Immunrezeptor NKG2D auf humane Tumorzellen ein. Diese Rezeptoren erkennen eine Vielfalt von MIC und ULBP Oberflächenmolekülen, welche zu der Familie der NKG2D-Liganden gehören. Tumore können sich der Immunüberwachung durch Ablösen der NKG2D-Liganden (NKG2DL) entziehen; dadurch werden die löslichen Formen der Liganden in den Patientenserum messbar. Um die klinische Bedeutung der NKG2DL-Vielfalt zu klären, untersuchten wir deren Konzentration als lösliche Moleküle in Seren von 208 Melanompatienten und 50 gesunden Kontrollprobanden. Diese Daten wurden mit den Ergebnissen des weitgehend etablierten Serummarkers S100B verglichen. Es wurden häufiger erhöhte (s)MICA-Werte in Seren von Melanompatienten detektiert als erhöhte (s)ULBP2-Werte. Beide (s)NKG2D-Liganden waren bei Melanompatienten signifikant erhöht im Vergleich zu Seren von gesunden Spendern ( $p < 0.0001$ ). Auffallend war, dass erhöhte (s)ULBP2 Serumkonzentrationen im Gegensatz zu (s)MICA Serumkonzentrationen eine starke Assoziation mit der Erkrankungsprogression ( $p < 0.0001$ ) und Tumorlast ( $p = 0.0003$ ) zeigten. Erhöhte Serumwerte beider (s)NKG2D-Liganden korrelierten mit einem verminderten Überleben der Patienten. Dieser Zusammenhang war stärker für (s)ULBP2 ( $p < 0.0001$ ) als für (s)MICA ( $p = 0.011$ ). In frühen Krankheitsstadien (Stadium I-III) zeigte nur (s)ULBP2 ( $p < 0.0001$ ), nicht aber (s)MICA oder S100B eine prognostische Bedeutung. Multivariate Analysen identifizierten (s)ULBP2 ( $p = 0.0015$ ) und S100B ( $p = 0.013$ ), aber nicht (s)MICA als eigenständige Prognosefaktoren für Melanompatienten. Unsere Daten zeigen deutliche Unterschiede in der klinischen Bedeutung von einzelnen (s)NKG2D-Liganden. Nur (s)ULBP2 ist ein unabhängiger Prognosefaktor, dessen Bedeutung dem gut etablierten und weit verbreiteten Melanomserummarker S100B überlegen ist.