



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

Untersuchung des Multiliganden-Rezeptors RAGE, seiner im Blut zirkulierenden Form sRAGE sowie seiner Liganden HMGB1 und S100A8/A9 im malignen Melanom

Autor:	Nikolaus Benjamin Wagner
Institut / Klinik:	Klinische Kooperationseinheit Dermatookologie (DKFZ) an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater:	Prof. Dr. J. Utikal

Der Multiliganden-Rezeptor RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) ist ein zentraler Motor der Tumorgenese. Er ist zusammen mit seinen Liganden HMGB1 und S100A8/A9 zentral an der Initiierung und Aufrechterhaltung eines proinflammatorischen Tumormikromilieus beteiligt. Dieses bietet metastasierenden Tumorzellen ideale Bedingungen, Tochtergeschwülste (Metastasen) zu bilden und ermöglicht es dem Tumor, sich im Organismus auszubreiten. Die Blockade des RAGE-Signalweges führt im Tiermodell zu einer Hemmung von Tumorentstehung und Tumorwachstum. Allerdings war bisher unklar, ob sich die im Blut zirkulierende lösliche Form des Rezeptors (sRAGE) oder die RAGE-Liganden HMGB1 und S100A8/A9 als prognostische Biomarker für das maligne Melanom eignen.

Um dies zu untersuchen, wurden mehrere voneinander unabhängige Kohorten mit insgesamt 647 Melanom-Patienten akquiriert und in den Plasma- beziehungsweise Serumproben mittels spezifischer ELISA die Konzentrationen von sRAGE, HMGB1 und S100A8/A9 bestimmt. Es zeigte sich, dass sowohl sRAGE als auch HMGB1 und S100A8/A9 als neue Prognosemarker für das Melanom geeignet sind.

Übereinstimmend mit der Hypothese, dass hohe sRAGE-Konzentrationen ein Zeichen für eine geringe Aktivität des RAGE-Signalweges sind, korrelierten niedrige sRAGE-Konzentrationen mit kurzem Gesamtüberleben. Die Ergebnisse eines Liganden-Bindungs-Experiments erbrachten Hinweise auf einen für dieses Phänomen möglicherweise mitverantwortlichen Mechanismus. Von den Tumor- und Stromazellen in großen Mengen freigesetzte RAGE-Liganden wie S100B könnten über die Bindung an sRAGE zu einer reduzierten Messbarkeit des zirkulierenden Rezeptors führen. Polymorphismusanalysen vermochten hingegen die Vermutung zu widerlegen, dass die bis dato häufigsten als funktionell bedeutsam beschriebenen Punktmutationen im RAGE-Gen für die messbare sRAGE-Konzentration oder die Prognose der Patienten relevant sein könnten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit identifizieren sRAGE als neuen prognostischen Serummarker für das Melanom, wobei dieser bei voranschreitender Erkrankung bzw. schlechter Prognose absinkt. Dabei konnte erstmals gezeigt werden, dass hohe Konzentrationen von RAGE-Liganden hinreichend sind, um dieses Absinken zu bewirken.

HMGB1 konnte in dieser Studie als weiterer möglicher neuer prognostischer Biomarker identifiziert werden. Erhöhte HMGB1-Konzentrationen könnten insbesondere für Patienten mit fernmetastasiertem Melanom (Stadium IV nach der AJCC-Klassifikation) und für Patienten mit erhöhten LDH-Werten einen sinnvollen zusätzlichen Marker darstellen und damit das Spektrum der verfügbaren Biomarker für das metastasierte Melanom erweitern.

S100A8/A9 wird im Gegensatz zu den üblichen Biomarkern nicht von den Tumorzellen selbst, sondern nahezu ausschließlich von Zellen des Immunsystems wie Neutrophilen, Makrophagen und myeloiden Suppressorzellen exprimiert. Umso interessanter war die Entdeckung, dass in den beiden untersuchten Melanom-Kohorten erhöhte S100A8/A9-Serumkonzentrationen mit reduziertem Gesamtüberleben korrelierten. Die etablierten Melanom-Biomarker S100B und LDH sind aufgrund ihrer guten Korrelation mit der Tumormasse hervorragend geeignet, das Überleben von Patienten in Stadium IV vorherzusagen. Allerdings sind diese Marker für Patienten mit lokoregionärer Metastasierung (Stadium III) weitaus weniger aussagekräftig. Oftmals geht einer Krankheitsprogression innerhalb von Stadium III oder einer beginnenden Progression zu Stadium IV kein signifikanter Anstieg von S100B oder LDH voraus. Die für die Etablierung prämetastatischer

Nischen wichtigen Neutrophilen, Makrophagen und myeloiden Suppressorzellen sind jedoch bereits in großer Anzahl vorhanden, bevor die Tumorzellen in die auf diese Weise vorbereiteten Gewebe einwandern und dort zahlreiche tumorlastrelevante Metastasen bilden können. Die Hypothese, dass die S100A8/A9-Serumkonzentration für Patienten in Stadium III, bei denen dieser Prozess kurz bevorsteht, früher ansteigt als die etablierten Marker S100B und LDH bestätigte sich bei der Analyse dieser Patienten. Erhöhte S100A8/A9-Serumkonzentrationen korrelierten signifikant mit kürzerem Gesamtüberleben der Patienten in Stadium III.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen darüber hinaus, dass insbesondere Stadium III-Patienten mit (noch) unauffälligen S100B- und LDH-Spiegeln von der Bestimmung von S100A8/A9 profitieren können. Dies könnte in Zukunft die serologische Entdeckung eines Rezidivs respektive einer Krankheitsprogression beschleunigen und die Identifizierung von Frührezidiven verbessern. Mit Hilfe eines eigens für Stadium III-Patienten konstruierten Nomogramms, das die Berechnung eines individuellen Prognose-Scores ermöglicht, können diese Patienten in Zukunft noch klarer in Gruppen mit unterschiedlichen Prognosen eingeteilt werden. Dies wird es ermöglichen, bestimmte Patienten schneller als bisher einer intensivierten Diagnostik oder gar einem der neuen zielgerichteten oder immunstimulierenden Therapieansätze zuzuführen.

Darüber hinaus leistet diese Arbeit einen Beitrag zu den notwendigen klinischen Grundlagen, um die aktuell verfügbaren Therapieoptionen für bestimmte Patienten um neuartige Medikamente zu erweitern, die über die Modulierung oder Blockade des RAGE-Signalweges zur Antitumor-Therapie beitragen könnten.