



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

**Etablierung und Charakterisierung zweier Zelllinien des  
cholangiozellulären Karzinoms**

Autor: Christopher Fabian Maier  
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. S. Schölch

Das cholangiozelluläre Karzinom ist charakterisiert durch eine schlechte Prognose und neue Behandlungsstrategien sind dringend gefragt. Aufgrund der Heterogenität und Seltenheit der Gallengangstumore hinken die Fortschritte im Bereich der Therapie- sowie Diagnosemöglichkeiten den häufigeren Krebsarten hinterher. Klassische Krebszelllinien eignen sich für experimentelle Ansätze mit hohem Probendurchsatz. Diese sind allerdings für das cholangiozelluläre Karzinom schwierig zu etablieren und folglich ist die Anzahl verfügbarer Zelllinien gering. In dieser Arbeit konnten zwei cholangiozelluläre Krebszelllinien P68 und P83 ausgehend von humanen Tumoren über den Zwischenschritt als Organoidkulturen erzeugt und anschließend charakterisiert werden. Der Zwischenschritt einer Organoidkultur erbrachte hierbei eine höhere Etablierungseffizienz. Das anschließende Überführen in klassische zweidimensionale Zellenlinien hat den Vorteil der leichteren Zugänglichkeit für Versuche mit hohem Probendurchsatz und einer besseren Kosten- und Zeiteffizienz. Für die bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden die Experimente ebenfalls mit der häufig verwendeten Gallengangskrebszelllinie TFK-1 durchgeführt. Die Zelllinien präsentierten das klassische pflastersteinartige Wachstumsverhalten und die für Gallengangskrebs typischen immunhistochemischen Marker Zytokeratin 7 und 19 sowie EpCAM. Alle Zelllinien demonstrierten eine nukleäre Akkumulation von P53, welches auf einen mutierten Zustand dieses Tumorsuppressors hinwies. Trotz der unterschiedlichen Ursprünge im Gallengangssystem zeigten die Zelllinien ein vergleichbares Ansprechen auf Gemcitabin und Sorafenib. Sorafenib präsentierte dabei eine gute antitumorale Wirkung, wohingegen sich die Zelllinien mittelgradig resistent gegen Gemcitabin verhielten. Die vergleichende genomische Hybridisierung (Array-Comparative-Genomic-Hybridization) ist ein effektives Verfahren zur Detektion von DNA-Kopienzahlveränderungen. Solche Kopienzahlveränderung können einen tiefgreifenden Effekt auf die Genexpression der betroffenen Zelle haben und die Identifizierung alterierter Signalwege kann potenzielle Angriffspunkte für die personalisierte gezielte Krebstherapie liefern. Jede Zelllinie wies ein individuelles Profil an DNA-Kopienzahlveränderungen auf mit gemeinsamen Hinzugewinnen bei 14q sowie gemeinsamen Verlusten bei 4q, 9p und 18pq. Dabei deckten sich die Ergebnisse zu einem großen Teil mit denen von bereits publizierten Studien. Es konnten Verluste in den genomischen Bereichen gefunden werden, welche für SMAD4 (alle Zelllinien) und P53 (P68, TFK-1) codieren. Hinzugewinne umfassten Genombereiche, welche KRAS (P83), EGFR (P83) und ERBB2 (TFK-1) beinhalten.