



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

**Die Wertigkeit von 2D-Tumormodellen für die individuelle Therapie
solider Tumore**

Autor: Ferhat Koc
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. F. Rückert

Einleitung: Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) ist ein hochmaligner Tumor mit aggressivem Wachstum und begrenzten Behandlungsoptionen, insbesondere durch die Herausforderungen der Resektabilität. Trotz moderner Therapiekonzepte gibt es bisher keine signifikante Verbesserung der Überlebensraten. Die molekulargenetische Heterogenität des Pankreaskarzinoms erklärt das unterschiedliche Ansprechen auf Therapien, was die Notwendigkeit einer individuellen Tumorthherapie betont. Die Forschungsgruppe von Prof. Tuveson bestätigte die Eignung biologischer Avatare zur Vorhersage des Ansprechens auf Zytostatika. Die vorliegende Studie vom Chirurgischen Forschungslabor der Universitätsmedizin Mannheim zielt darauf ab, neue primäre 2D-Pankreaskarzinomzelllinien zu isolieren und zu charakterisieren. Diese sollen nicht nur zur Verfügung gestellt, sondern auch als biologische Tumormodelle für die individuelle Tumorthherapie und zur Prädiktion des Chemotherapieansprechens in der klinischen Routine evaluiert werden.

Material und Methoden: Es wurden alle Patienten eingeschlossen, welche in der Zeit von 2019 bis 2022 an der Chirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) aufgrund eines Pankreaskarzinoms behandelt wurden (Einschluss- und Ausschlusskriterien). Die Zelllinien wurden mittels verschiedener molekularbiologischer und funktionaler Tests im Hinblick auf die Behandlung mit Chemotherapeutika charakterisiert.

Ergebnisse: 52 Patienten der Chirurgischen Klinik der UMM, die ein Pankreaskarzinom operiert hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Sechs pankreatische Zelllinien (MaPac-107, MaPac-155, MaPac-159, MaPac-165, MaPac-167 und MaPac-197) wurden erfolgreich isoliert. Nach der Explantmethode kam es in 42% der Fälle zu Auswüchsen, von denen 27% zu erfolgreich etablierten Zellkulturen führten. In 23% der Fälle traten Kontaminationen auf. Die Zellmorphologie der vier ausgewählten Zelllinien zeigte typische Charakteristika eines Pankreaskarzinoms. Die Chemosensitivitätstestung mittels MTT-Assay offenbarte unterschiedliche Reaktionen auf Chemotherapeutika, mit signifikanten Unterschieden nach 48 Stunden Inkubation. Die Chemotherapie-Resistenztestung zeigte, dass die Mehrheit der Zellen resistent gegenüber den Zytostatika ist. Der Scratch-Assay demonstrierte unterschiedliche Migrationsfähigkeiten unter Einfluss von Chemotherapeutika. Die Messung mit reaktivem Sauerstoffspezies-Sensor zeigte eine erhöhte ROS-Produktion und oxidativen Stress nach Zytostatikabehandlung. Bei der Proteinanalyse zeigten sich insbesondere bei MaPac-107 und MaPac-165 wesentliche Merkmale der Epithelial-mesenchymalen Transition (EMT). Beim Migrationsverhalten mittels Invasion Assay ergab sich in der Gemcitabin-Gruppe bei MaPac-155 eine signifikante Abnahme der Invasivität um 30% im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,0001$).

Diskussion: Es ist uns erfolgreich gelungen, sechs primäre Zelllinien des Pankreaskarzinoms aus frischen Gewebeproben nach einer Operation zu isolieren und diese erfolgreich zu kultivieren. Diese Zelllinien zeigen typische Charakteristika und weisen, wie vermutet, eine Heterogenität auf. Sowohl die Bereitstellung dieser Zelllinien für andere Forschungsgruppen als neue 2D-Tumormodelle als auch ihre Verwendung in der Erforschung der Tumorentstehung und der Entwicklung neuer klinischer Therapieansätze sind von großer Bedeutung für die Grundlagenforschung. Die Analyse von Chemotherapeutika an diesen Zelllinien verdeutlicht, dass eine personalisierte Tumorthherapie entscheidend ist, um das Pankreaskarzinom effektiv zu behandeln. Die Tumorzellen zeigten in verschiedenen Experimenten unterschiedliche Reaktionen auf die spezifischen Chemotherapeutika. Eine klinische Prüfung der Tumorzellen auf mögliche Resistenzentwicklungen kann eine gezielte Herangehensweise ermöglichen, um den Patienten eine optimale Behandlungsstrategie anzubieten und die Nebenwirkungen systemischer Therapien bestmöglich zu minimieren.