

# MicroRNAs als Serum-Biomarker beim cholangiozellulären Karzinom

Fabian Benz<sup>1</sup>, Christoph Roderburg<sup>1</sup>, Maximilian Schmeding<sup>2</sup>, Frank Tacke<sup>1</sup>, Ulf Peter Neumann<sup>2</sup>,  
Christian Trautwein<sup>1</sup>, Tom Lüdde<sup>1, #</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinikum Aachen, Medizinische Klinik III, Aachen, Deutschland

<sup>2</sup> Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Aachen, Deutschland

## Einleitung und Zielsetzung:

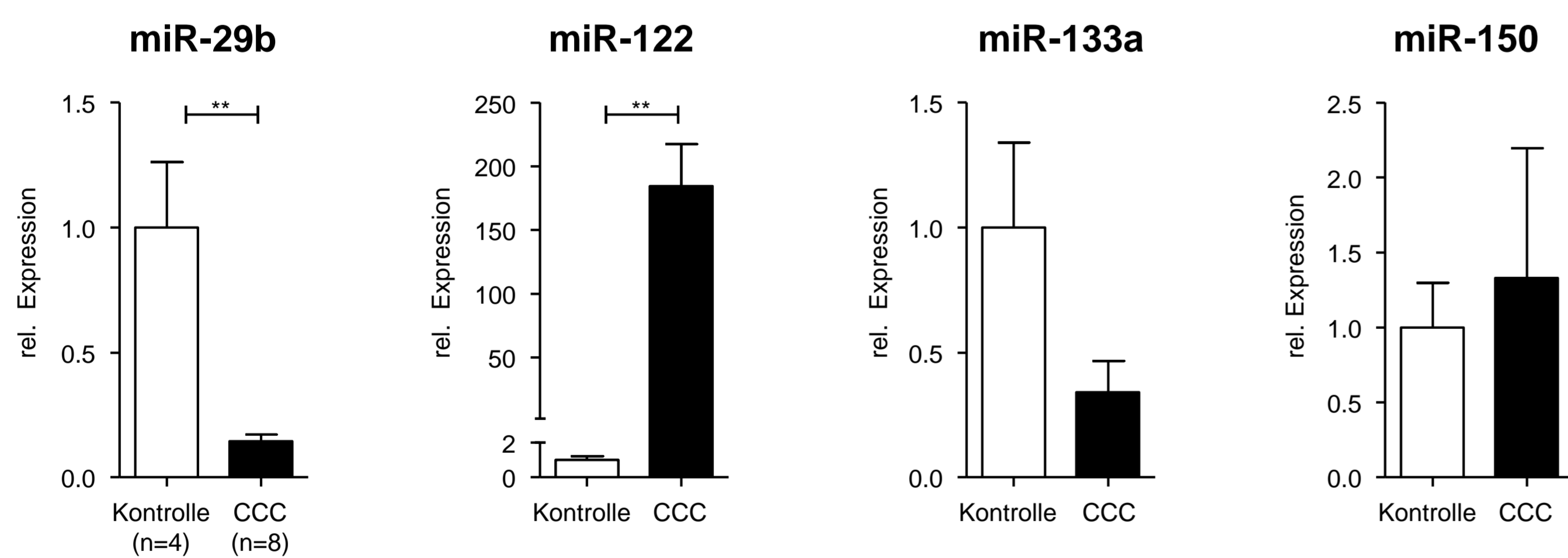
Die Prognose des cholangiozellulären Karzinoms (CCC) ist auch heute noch extrem schlecht, da die Erkrankung meist erst im fortgeschrittenen Stadium zu klinischen Symptomen führt<sup>1</sup>. Um möglichst in einem frühen Erkrankungsstadium bereits die Diagnose stellen zu können und somit mittels einer geeigneten und frühzeitigen Therapie die Überlebenschancen verbessern zu können, wird intensiv nach validen Biomarkern gesucht, da bisherige Biomarker hierbei versagen. Mit der vorliegenden Studie soll gezeigt werden, dass microRNAs auch bei Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom dysreguliert sind und somit als mögliche Serum-Biomarker in Frage kommen könnten.

## Methoden:

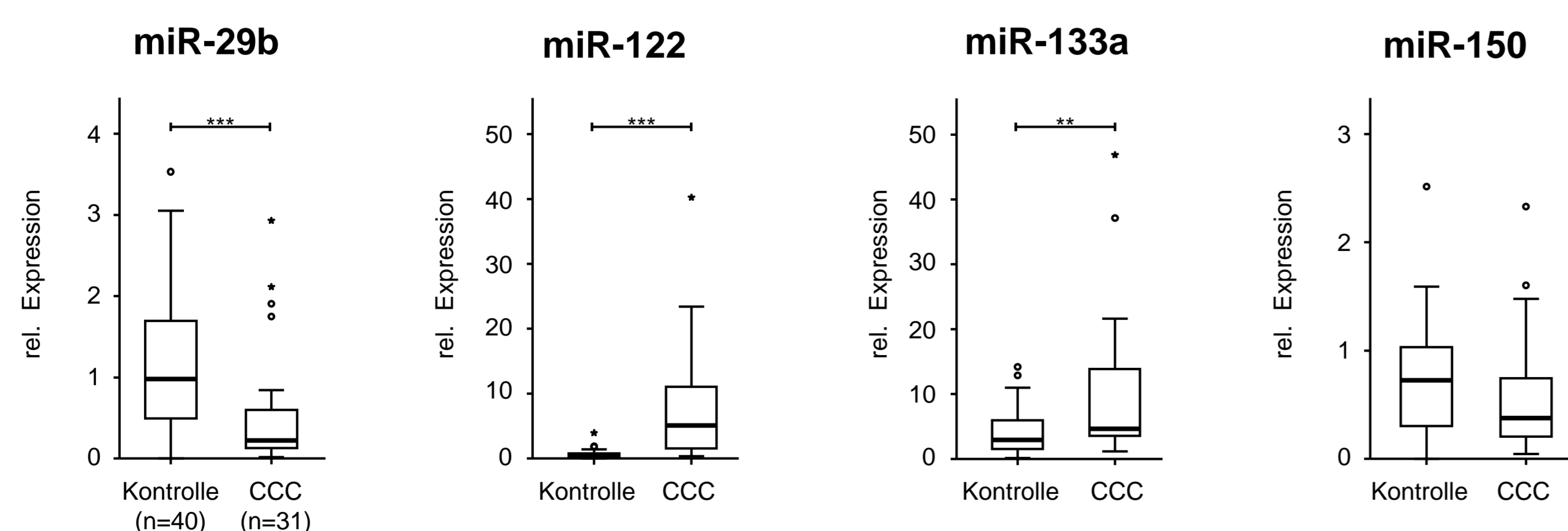
In Sera von 31 Patienten (M=18, W=13) mit cholangiozellulärem Karzinom, die sich zwischen 2012 und 2013 im Universitätsklinikum Aachen nach Erstdiagnose zur primären Therapie (Chemo oder OP) vorstellten, wurden microRNAs (miR-29b, miR-122, miR-133a und miR-150) gemessen. Bei elf Patienten wurde zusätzlich Serum sieben Tage nach chirurgischer R0-Tumorresektion des Serum untersucht. Als Kontrollgruppe dienten 40 gesunde Blutspender. Die Serumproben wurden bis zu den microRNA-Messungen mittels RT-PCR vorübergehend bei -80° C gelagert<sup>2</sup>. Ebenso wurden die microRNAs im Lebergewebe von acht Patienten mit intrahepatischen CCC gemessen und mit vier gesunden Lebergeweben verglichen.

## Ergebnisse I:

Im Lebergewebe von Patienten mit intrahepatischen cholangiozellulärem Karzinom sind microRNAs dysreguliert.

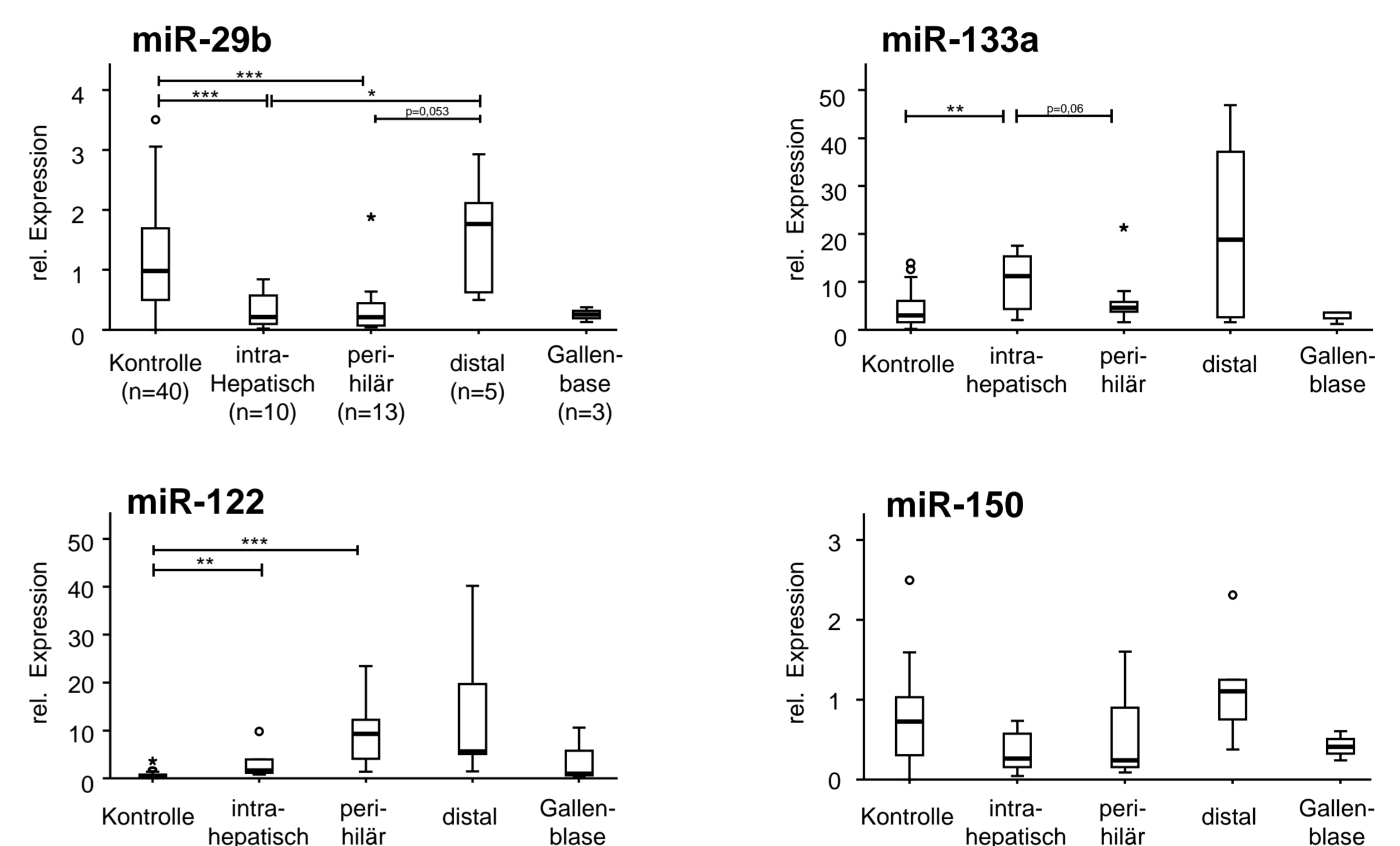


Basierend auf der microRNA-Analyse im Lebergewebe konnte die microRNA-Dysregulation auch im Serum von weiteren Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom bestätigt werden.

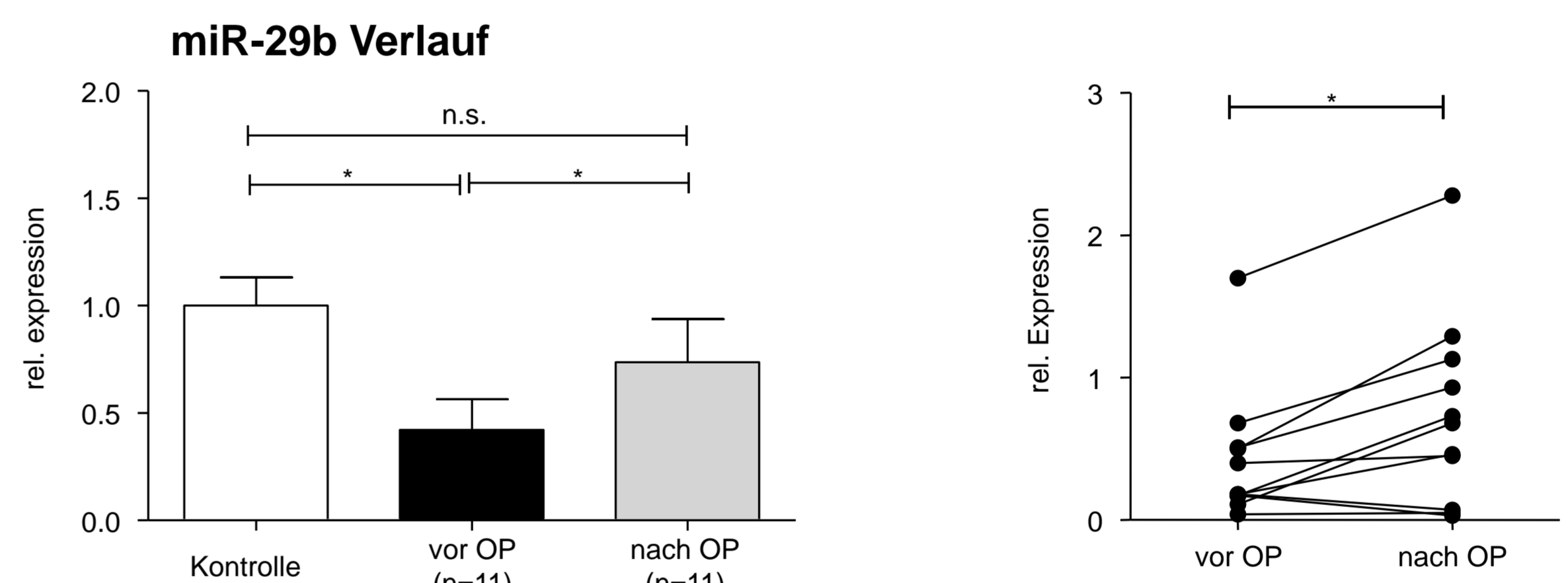


## Ergebnisse II:

Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass die microRNAs je nach anatomischer Tumorlokalisierung<sup>3</sup> (intrahepatisch, perihilär, distal extrahepatisch, Gallenblase) unterschiedlich stark exprimiert werden.



MicroRNA-29b ist im Serum von Patienten mit CCC erniedrigt, erreicht jedoch 7 Tage nach chirurgischer R0-Resektion das Level von gesunden Kontrollpatienten.



## Schlussfolgerung:

Hiermit konnte gezeigt werden, dass microRNAs im Lebergewebe von Patienten mit intrahepatischem CCC dysreguliert sind. Diese Dysregulation fand sich ebenso im Serum einer kleinen Kohorte von 31 Patienten mit CCC. Die relative Expression der microRNAs variierte in der Subgruppenanalyse je nach anatomischer Lokalisation des CCC. Nach Tumorresektion stiegen die miRNA-29b Level und erreichten das Niveau von gesunden Kontrollpatienten.

Somit könnten microRNAs im Serum sowohl als mögliche Biomarker zur Früherkennung in Betracht kommen als auch ein mögliches Therapieansprechen anzeigen. Dies bedarf jedoch einer zukünftigen weiteren Validierung anhand größerer Patientenkohorten auch in Hinblick auf klinische Outcomes.

## Literatur:

- Mosconi S, et al. Cholangiocarcinoma. Crit Rev Oncol Hematol 2009;69:259-270.
- Benz F, Roderburg C, Vargas Cardenas D, et al. U6 is unsuitable for normalization of serum miRNA levels in patients with sepsis or liver fibrosis. Exp Mol Med 2013;2013:81
- Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. Gastroenterology 2013;145:1215-1229