

Band 23

Stephanie Rössler

**Tumorsuppressive  
genetische und epigenetische  
Mechanismen in hepatobiliären  
Karzinomen**

Tumorsuppressive genetische und epigenetische  
Mechanismen in hepatobiliären Karzinomen



Aus dem Pathologischen Institut  
des Universitätsklinikums Heidelberg  
Direktor: Prof. Dr. med. P. Schirmacher  
Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie

## **Tumorsuppressive genetische und epigenetische Mechanismen in hepatobiliären Karzinomen**

Kumulative Habilitationsschrift  
zur Erlangung der *venia legendi*  
für das Fach  
**Experimentelle Pathologie**  
der Medizinischen Fakultät Heidelberg  
der Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von  
Dr. rer. nat. Stephanie Kerstin Rössler  
2019



**Forum Moderne Pathologie  
Forum Modern Pathology**

Schriftenreihe des Pathologischen Instituts  
der Universitätsklinik Heidelberg

herausgegeben von  
Prof. Dr. Peter Schirmacher

Band 23

**Stephanie Rössler**

**Tumorsuppressive genetische und epigenetische  
Mechanismen in hepatobiliären Karzinomen**

Shaker Verlag  
Düren 2020

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Heidelberg, Univ., Habil.-Schr., 2019

Copyright Shaker Verlag 2020

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-7396-6

ISSN 1863-7515

Shaker Verlag GmbH • Am Langen Graben 15a • 52353 Düren

Telefon: 02421 / 99 0 11 - 0 • Telefax: 02421 / 99 0 11 - 9

Internet: [www.shaker.de](http://www.shaker.de) • E-Mail: [info@shaker.de](mailto:info@shaker.de)

## ***Inhaltsverzeichnis***

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Hepatobiliäre Karzinome</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Epidemiologie und Ätiologie der hepatobiliären Karzinome</b>	<b>2</b>
1.2.1. Hepatozelluläre Karzinome	2
1.2.2. Cholangiokarzinome	3
1.2.3. Gallenblasenkarzinome	5
<b>1.3. Therapeutische Strategien</b>	<b>7</b>
1.3.1. Hepatozelluläre Karzinome	7
1.3.2. Cholangiokarzinome	8
1.3.3. Gallenblasenkarzinome	9
<b>1.4. Zielsetzung/Fragestellung</b>	<b>9</b>
<b>2. Überblick und Diskussion der Publikationen zur Habilitation</b>	<b>10</b>
<b>2.1. Molekulare Mechanismen der Hepatokarzinogenese und ihre Assoziation mit der Prognose</b>	<b>10</b>
2.1.1. Klinische Relevanz prognostischer Gensignaturen im hepatozellulären Karzinom	10
2.1.2. Assoziation genetischer Veränderungen mit der Prognose eines hepatozellulären Karzinoms	14
2.1.3. Funktionelle Kooperation von Tumorsuppressorgenen auf Chromosom 8p	18
2.1.4. Progression und Tumorheterogenität in Leberkarzinomen	25
2.1.5. Diskussion I	30
<b>2.2. Epigenetische Veränderungen in hepatozellulären Karzinomen und intrahepatischen Cholangiokarzinomen</b>	<b>33</b>
2.2.1. Identifikation von Schlüssel-miRNAs und miRNA-mRNA Netzwerken	33
2.2.2. Identifikation von tumorrelevanter miRNAs in Gallenblasenkarzinomen	35
2.2.3. Identifikation von Subgruppen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms mittels integrativer Analyse von DNA Methylierungsprofilen	39
2.2.4. Diskussion II	43
<b>3. Zusammenfassung</b>	<b>47</b>
<b>4. Literaturverzeichnis</b>	<b>48</b>
<b>5. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>66</b>
<b>6. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>69</b>
<b>8. Originalveröffentlichungen zum Thema der Habilitation</b>	<b>70</b>