Zusammenfassung

Comparative Multimodal Molecular Characterisation of Human and Canine Tumours and their Microenvironment (Dr. sc. nat. Erin Beebe, AHS recipient 2023)

Neu auftretende Fehler im Erbgut von Körperzellen können zu unkontrollierbarem Wachstum dieser Zellen führen, was wiederum zur Entstehung von Krebs führt. Wie beim Menschen entwickelt sich Krebs bei Hunden spontan. Interessanterweise zeigen viele Tumoren zwischen Mensch und Hund grosse Ähnlichkeiten, sowohl im Hinblick darauf wie sie sich klinisch präsentieren wie auch auf die molekularen Ursachen der Krankheit. Aus diesem Grund wird die vergleichende Analyse von Tumoren im Hund und Mensch auch genutzt, um die Tumorbiologie besser zu verstehen. Während langer Zeit wurde die Tumorentwicklung alleinig auf Fehler im Erbgut, sogenannte Mutationen, zurückgeführt. Tatsächlich weiss man heutzutage aber, dass neben den Mutationen in der Tumorzelle auch das umliegende Stützgewebe, das sogenannte Stroma, massgeblichen Einfluss auf das Fortschreiten der bösartigen Erkrankung hat. Dieses Stroma dient den Tumorzellen als strukturelle Unterstützung und Nährstoffquelle. Des Weiteren kann das Stroma zum Beispiel auch die Kommunikation zwischen Tumor und Immunsystem vermitteln und die Aktivierung der Immunabwehr regulieren. Das Stroma nimmt also eine sehr zentrale Rolle im Tumorgeschehen ein: es kann entweder Tumor-hemmende Effekte haben, oder aber auch krebsunterstützende Effekte ausüben und so die Aggressivität des Tumors fördern. Während dieses Konzept im Allgemeinen gut untersucht ist, fehlt momentan noch viel Wissen um die spezifischen Details der deregulierten Ziele in diesem krebsassoziierten Stroma (CAS) und die Mechanismen, durch welche es das Tumorwachstum beeinflusst. Dieser Mangel an Informationen schränkt unser Verständnis und unsere Fähigkeit ein, zentrale Herausforderungen wie Therapieansprechen und Therapieresistenz oder die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls nach ursprünglich erfolgreicher Tumortherapie anzugehen. Wir können die komplexe Biologie von Krebs nicht vollständig verstehen, ohne das CAS zu berücksichtigen. Überraschenderweise bleibt dieses Forschungsthema in der veterinärmedizinischen Forschung bisher relativ unberührt, und es ist weitgehend unbekannt, wie CAS in verschiedenen Hundetumoren charkaterisiert ist, oder wie vergleichbar CAS bei Hunden im Vergleich zu Menschen ist.

Um diese Wissenslücke zu schließen, habe ich Schnitte von Patientengewebe mit einer Technik namens Laser Capture Microdissection (LCM) bearbeitet, um interessante Stromareale für detaillierte nachfolgende Analysen herauszuschneiden. Diese Gewebeisolate wurden danach mittels sogenannter RNAsequenzierung und Proteom-Analyse untersucht, um detaillierte Einblicke in das Krankheitsgeschehen zu bekommen. Mein Ziel war es, die Unterschiede zwischen CAS und normalem Stroma bei verschiedenen Krebsarten bei Hund und Mensch zu dokumentieren. Dabei habe ich mich auf die Tumorarten Melanom, Weichteilsarkom, Mammakarzinom und Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich fokussiert.

Das Melanom ist eine der häufigsten Krebsarten bei Hunden, und deshalb wollte ich wissen, wie CAS sich bei Haut- und Mundmelanomen darstellt und wie es hier das Tumorwachstum beeinflussen kann. Interessanterweise beobachtete ich im CAS der Melanome im Mundbereich im Vergleich zu Hautmelanomen generell ein massiv höheres Maß an Deregulierung. Außerdem stellte ich fest, dass bei Melanomen im

Mund wichtige Immunfaktoren im CAS herunterreguliert waren, nicht aber bei kutanen CAS, was möglicherweise die Fähigkeit des Immunsystems zur Kontrolle des Tumorwachstums beeinträchtigt. Dies könnte erklären, wieso beim Hund Melanome im Mundbereich klinisch einen viel aggressiveren Verlauf zeigen als Hautmelanome.

Durch detaillierte Analyse auf RNA wie auch Proteinebene konnten wir zeigen, dass CAS aus hündischem Brustkrebs sowohl auf RNA wie auch Proteinebene sehr stark dem CAS in menschlichem Brustkrebs ähnelt. Dies führte zur Identifikation interessanter neuer Komponenten im Stroma, welche das Krankheitsgeschehen negativ beeinflussen und mögliche prognostischen und therapeutischen Ansatzpunkte darstellen.

Schliesslich haben wir unsere Analysetechnik dafür eingesetzt, um detailliert Weichteilsarkome beim Hund zu analysieren. Diese Tumoren sind beim Menschen extrem selten, was die Forschung diesbezüglich massiv erschwert. Im Gegensatz dazu sind Weichteilsarkome bei Hunden sehr häufig, weshalb Weichteilsarkome im Hund eine klinisch hochrelevante Problematik darstellen. Zusätzlich haben Weichteilsarkome im Hund auch das Potenzial sehr wertvolle Modelle für das vertiefte Verständnis dieser seltenen menschlichen Tumoren darzustellen. Bisher waren jedoch canine Weichteilsarkome auf molekularer Ebene völlig uncharakterisiert. Dementsprechend war es unklar, was diese Tumoren vom umliegenden Gewebe unterscheidet, welche Signalwege das Tumorwachstum antreiben und ob sie tatsächlich mit menschlichen Weichteilsarkomen vergleichbar sind. Um diese Fragen zu beantworten habe ich die LCM zur Charakterisierung der Proteinexpression von 30 Hunde-Weichteilsarkomen und dem umgebenden Gewebe (Fett-, Muskel- oder Bindegewebe) eingesetzt. Dadurch konnten wir zentrale Tumortreiber und tumorspezifische Marker identifizieren und aufzeigen, dass Weichteilsarkome im Hund und Mensch sehr grosse Ähnlichkeiten aufweisen. Diese Erkenntnisse können zur Unterstützung künftiger Diagnose- oder Behandlungsoptionen sowohl für Hunde- als auch für Humanpatienten verwendet werden kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere LCM-basierte Analysetechnik es ermöglicht hat, klinisch relevante Gen- und Proteinexpression in Patientenmaterial zu analysieren, was einen aktuellen Einblick in verschiedene Hundetumore und ihr umgebendes Stroma ermöglicht. Diese Daten bilden eine wichtige Grundlage für unser Verständnis der CAS-Expression bei Hunden und heben viele Gemeinsamkeiten zwischen der Krebsentwicklung bei Hunden und Menschen hervor, welche die Grundlage für die Entwicklung künftiger Krebstherapien für die Behandlung von Patienten beider Spezies bilden.