

## Zusammenfassung

Meine PhD Arbeit konzentrierte sich auf die Erforschung von Tumoren der Milchdrüse bei Hunden (Hundemammatumoren). Da Hunde die gleichen Umweltrisikofaktoren wie der Mensch haben, sind sie in der vergleichenden Onkologie zunehmend von Interesse als translationale Brustkrebsmodelle. Mammatumore sind die zweithäufigsten Tumore bei Hunden und verursachen eine hohe Sterblichkeitsrate. Gegenwärtig besteht die Haupttherapie darin, den Tumor operativ zu entfernen. Die bisher getesteten Chemotherapeutika verbessern die Überlebenschancen leider nicht wesentlich, und wir benötigen neue Therapieansätze um die bösartigen Tumore wirksam zu bekämpfen.

Die Arbeit befasste sich mit der Verbesserung des Verständnisses der Hundemammatumoren-Biologie und der Entwicklung neuer therapeutischer Optionen für Hunde. Dafür wurden Tumorproben gesammelt und dreidimensionale Zellkulturen (Organoide) aus Hunde-Gewebe entwickelt. Diese Organoiden wurden genetisch analysiert und die Effektivität verschiedener Medikamente untersucht, um die optimale Behandlung für individuelle Tumore zu ermitteln.

Des Weiteren habe ich in meiner PhD-Arbeit neue genetische Werkzeuge entwickelt, um spezifische Gene in Hunde-Organoiden zu deaktivieren. Die CRISPR-Cas9 Technologie (molekulare Scheren) erlaubt eine gezielte genetische Modifizierung der Hunde-Organoiden. Dadurch konnte ich zeigen, welche Gene für den Wachstum aggressiver Tumore essentiell sind, aber für gesundes Gewebe keine Rolle spielen. Diese Gene geben uns ein besseres Verständnis dafür, warum Krebs entsteht. Ausserdem könnten die von diesen Genen kodierten Proteine interessante Ziele sein für die Entwicklung gezielter Therapien mit reduzierten Nebenwirkungen.

Mit meiner Arbeit habe ich auch zur Erforschung des Staupevirus (Canine Distemper Virus Onderstepoort Stamm) zur gezielten Tumorerstörung ("onkolytische" Wirkung) beigetragen. Dieses Virus ähnelt dem menschlichen Masernvirus und wird auch als Impfstoff für Hunde verwendet. Es zeigt vielversprechende Eigenschaften zur Bekämpfung von Brusttumoren. Der spezifische Rezeptor, den das Virus verwendet um in Zellen einzudringen, war jedoch unbekannt; ein wichtiger Schlüssel für die Krebstherapie. Mit der CRISPR-Cas9-Technologie suchte ich nach diesem Rezeptor in einem Hunde-Brustkrebsmodell. Zusammen mit meiner Kollegin Vaiva Gradauskaitė (Gruppe von Philippe Plattet) haben wir das canine low-density lipoprotein receptor-related protein 6 (LRP6) als entscheidenden Virusrezeptor identifiziert. Modernste Tests haben diese Entdeckung bestätigt. Da LRP6 in vielen Krebsarten vorhanden ist, bieten unsere Ergebnisse die Grundlage für verbesserte onkolytische Therapien mit Staupeviren in der Tier- und Humanmedizin.

Die Arbeit leistet einen bedeutenden Beitrag zur veterinärmedizinischen Forschung und ist ein weiterer Schritt in der vergleichenden Onkologie. Sie öffnet Möglichkeiten für die Entwicklung maßgeschneiderter Therapien bei Hundekrebs und trägt zum Konzept "One Health" bei, das Tier- und Humanmedizin miteinander verknüpft, um sowohl die Gesundheit von Hunden als auch Menschen zu verbessern. Da viele Besitzer ihre Haustiere als Familienmitglieder betrachten, ist es entscheidend, neue Behandlungsoptionen für Hunde mit Brustkrebs bereitzustellen. Unser hochmodernes Organoidmodell trägt dazu bei, die effektivste Therapie für den Hund auszuwählen und unnötige Behandlungen sowie deren Nebenwirkungen zu reduzieren.