

FACTSHEET

Danio4Can

PROJEKTTITEL	Establishing a zebrafish disease model drug screening platform
FÖRDERUNGSNEHMER	St. Anna Kinderkrebsforschung
KONTAKT	Dr. Martin Distel, PhD +43-1-40470-4010 martin.distel@ccri.at

KURZFASSUNG

Der Zebrafisch (*Danio rerio*) ist ein idealer Modellorganismus, um biologische Prozesse und Krankheiten in Wirbeltieren zu untersuchen. Die Transparenz der Larven ermöglicht intravitale Mikroskopie auf zellulärer und subzellulärer Ebene. Besonders in der Entwicklungsbiologie ist Zebrafisch daher seit langer Zeit als Modellorganismus etabliert. Zunehmend wird er aber auch als kosteneffizientes humanes Krankheitsmodell geschätzt. Das Children's Cancer Research Institute (CCRI) etablierte als Pionier auf dem Gebiet der Krebsmodellierung im Zebrafisch in Österreich eine große Zebrafischanlage samt moderner Mikroskopie-Einheit, um Studien zur Tumorentwicklung und Progression bei Kinderkrebskrankungen durchzuführen. Verschiedene Modelle für Krebs und Prädispositionssyndrome werden derzeit auf Basis zweier unterschiedlicher Konzepte entwickelt: In genetischen Modellen führt die Einführung von "Treiber"-Mutationen zu Tumoren im Zebrafisch. Mit hochauflösender Zeitraffer-Mikroskopie können die Effekte der genetischen Veränderungen in einer natürlichen Umgebung untersucht und die der malignen Transformation zu Grunde liegenden molekularen Mechanismen analysiert werden. In "Xenograft"-Modellen werden Tumorzellen von Patienten in Zebrafischlarven transplantiert, um Proliferation und Wanderung der Tumorzellen zu beobachten. Diese Informationen können zur Vorhersage der Krankheitsprogression ohne Behandlung oder unter gezielter Mono- oder Kombinationstherapie verwendet werden, was einzigartige neue Möglichkeiten für die Entwicklung personalisierter therapeutischer Strategien bieten wird. Außerdem ermöglicht die Entwicklung der Larven ex utero die Durchführung von Medikamentenscreens. Die Substanzen werden dem Wasser zugesetzt und direkt vom Fisch aufgenommen. Auswirkungen auf Krebszellen können in Echtzeit innerhalb weniger Tage beobachtet werden, wodurch dieser Ansatz für Patienten extrem wertvoll sein kann. Jedoch limitieren viele manuellen Arbeitsschritte Medikamentenscreens in hohem Durchsatz.

Daher etabliert das CCRI in diesem Projekt eine automatisierte Zebrafisch "Compound Screening Pipeline". Über Kooperation mit der PLatform Austria for ChEmical BiOlogy (PLACEBO) am CeMM Zentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften ist Zugang zu Substanzbibliotheken gesichert, die auf Wirksamkeit getestet werden können.

Automatisierter Transfer, Positionierung und Bildaufnahme der Larven werden die Möglichkeiten zur Identifizierung von potentiellen therapeutischen Strategien und deren Wirkmechanismen durch Medikamentenscreens am Krankheitsmodell im Zebrafisch wesentlich verbessern. Partner für Anwendungen sind das Comprehensive Cancer Center der Medizinischen Universität Wien, das neurologische Institut der Veterinärmedizinischen Universität Wien, die Universität Wien und das Zentrum für Molekulare Medizin. Strategisch in unmittelbarer Nachbarschaft zu den wichtigsten österreichischen Behandlungszentren pädiatrischer und erwachsener Patienten gelegen, wird die Zebrafischeinrichtung des CCRI von dieser technologischen Aufwertung sehr profitieren und damit zum Zentrum für Krankheitsmodellierung im Zebrafisch in Österreich werden. Dieses Zentrum wird die präklinische Krebsforschung in Österreich signifikant stärken.