

Danio4Can

Establishing a zebrafish disease model drug screening platform

Programm / Ausschreibung	F&E Infrastruktur, F&E Infrastruktur 1. Ausschreibung	Status	laufend
Projektstart	01.05.2017	Projektende	31.05.2019
Zeitraum	2017 - 2019	Projektlaufzeit	25 Monate
Keywords	in vivo disease models; zebrafish; compound screening; imaging		

Projektbeschreibung

Der Zebrafisch (*Danio rerio*) ist ein idealer Modellorganismus um biologische Prozesse und Krankheiten in Wirbeltieren zu studieren. Die Transparenz der Larven ermöglicht intravitale Mikroskopie auf zellulärer und subzellulärer Ebene. Besonders in der Entwicklungsbiologie ist Zebrafisch daher seit langer Zeit etabliert. Zunehmend wird nun auch sein Wert als kosteneffizienter Modellorganismus für humane Krankheiten geschätzt. Das Children's Cancer Research Institute (CCRI) ist in Österreich ein Pionier auf dem Gebiet von Krebsmodellen im Zebrafisch und etablierte eine große moderne Zebrafisch Anlage mit Mikroskopie-Einheit, um Studien von Tumorentwicklung und -Progression bei seltenen Kinderkrebserkrankungen durchzuführen. Mehrere Modelle für Krebs und Prädispositionssyndrome werden derzeit auf Basis zweier unterschiedlicher Konzepte entwickelt: In genetischen Modellen führt die Einführung von "Driver"- Mutationen zu Tumoren im Zebrafisch. Mit hoch auflösender 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 Information wird zur Vorhersage der Krankheitsprogression in Abwesenheit von Behandlung und unter gezielter Mono- oder Kombinationstherapie verwendet, was einzigartige neue Möglichkeiten für die Entwicklung personalisierter therapeutischer Strategien birgt. Die externe Entwicklung der Larven erleichtert 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. Das CCRI etabliert daher eine Zebrafisch "Drug Screening Pipeline". Über Kooperation mit der PLatform Austria for ChEmical BiOlogy (PLACEBO) ist Zugang zu etwa 90.000 Substanzen gesichert. Um uns und unseren Partnern am Comprehensive Cancer Center der Medizinischen Universität Wien, des neurologischen Instituts, der Veterinärmedizinischen Universität Wien, der Universität Wien, und des Zentrums für Molekulare Medizin Medikamentenscreens in Zebrafisch-Krankheitsmodellen und Grundlagenforschung zur Wirkung von Medikamenten und Resistenzentwicklung zu ermöglichen, ist ein "Highcontent Imaging" System zur automatischen Analyse essentiell. 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 personalisierte präklinische Krebsforschung in Österreich signifikant stärken.

Abstract

Zebrafish (*Danio rerio*) is an ideal model organism to study biological processes and diseases in vertebrates. Its transparency at early stages enables in vivo live-imaging at the cellular and subcellular level. While this organism has been widely used for developmental research, its value as cost-effective in vivo model for complex human diseases has only recently emerged. The Children's Cancer Research Institute (CCRI) pioneered the use of zebrafish in cancer modelling in Austria and established a large state-of-the-art facility and an imaging unit for studies of tumor onset and progression in rare pediatric cancers. Several zebrafish cancer and cancer predisposition syndrome models are currently being developed following two conceptually different approaches: In genetic models, introduction of driver mutations into the zebrafish genome result in tumorigenesis. Using high resolution time-lapse confocal microscopy, the effects of the genetic alteration are investigated in a natural immune competent environment, and molecular mechanisms underlying transformation of cells can be analysed. The xenograft approach aims at transplanting patient derived tumor cells into zebrafish larvae to monitor proliferation and migration of these cells in the host. This information will be used to predict disease progression in absence of any treatment and in presence of targeted mono- or combination chemotherapy, offering unique opportunities to tailor personalized treatment strategies. The great number of offspring and development of zebrafish larvae outside of the mother greatly facilitate in vivo medium-throughput drug screens. Compounds are administered to the water and are taken up by the zebrafish. Effects on cancer cells in zebrafish models can be observed in real-time within a few days, making this fast approach extremely valuable for patients. The CCRI is therefore establishing a drug screening pipeline in zebrafish. We have access to libraries containing roughly 90.000 small compounds through close collaboration with the PLatform Austria for ChEmical BiOlogy (PLACEBO). To allow us and our partners at the Comprehensive Cancer Center at the Medical University of Vienna, the Institute of Neurology, the Veterinary Medical University, the University of Vienna and the Center of Molecular Medicine to run true medium throughput compound screening in zebrafish disease models and to perform basic research into the mechanisms of drug action and resistance, a high content imaging system for automated analysis complementing our already established zebrafish and confocal imaging infrastructure is essential. Strategically located in close proximity to the major Austrian pediatric and adult patient treating institutions, the CCRI zebrafish facility will greatly benefit from this technological upgrade and will become the center for zebrafish disease modelling in Austria and in addition significantly enable personalized preclinical cancer research.

Projektpartner

- St. Anna Kinderkrebsforschung