

Neues Forschungsprojekt zum Melanom, gefördert durch den Verein für Hautkrebsforschung

Melanome entstehen aus Melanozyten, Zellen die den Farbstoff Melanin herstellen. In vielen Fällen geschieht dies aufgrund von Veränderungen der Erbsubstanz, wie zum Beispiel des BRAF Signalübertragungsweges. Mit der Entwicklung von Medikamenten, wie diesen Eiweisskörper, der ständig auf on geschaltete Einweisskörper blockiert, zeigt sich jetzt ein Erfolg in der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms. Dies unterstreicht, wie wichtig das Verständnis der Veränderungen in Tumorzellen sind. Da die Wirkung von Hemmen von BRAF zeitlich begrenzt ist, müssen wir heute verstehen lernen, wie sich Resistenzen dagegen entwickeln können.

Aus diesem Grund hat Dr. Mitchell Levesque ein Melanom-Modell in Zebrafischen entwickelt. Wegen seiner hohen Fertilität (ein Paar Zebrafische kann 200 befruchtete Eier in einer Woche produzieren), der einfachen genetischen Manipulierbarkeit (z.B. spezifisches herunterregulieren einzelner Gene) und der einfachen Applikation von chemischen Behandlungen (z.B. durch Zugabe ins Wasser) bietet der Zebrafisch viele der Vorteile von *in vitro* Systemen, jedoch in einem komplexeren physiologisch relevanten Kontext. Darüber hinaus sind die regulatorischen Netzwerke der melanozytären Gene zwischen Fisch und Mensch ähnlich, was die besonders effiziente Identifizierung und Charakterisierung von potentiell krebsauslösenden Genen in der Entwicklung der Melanozyten ermöglicht.

Die Forschungsarbeiten mit Zebrafischen von Dr. Mitchell Levesque als primäre *in vivo*-Methode wird sich auf zwei Bereiche der Melanom-Biologie konzentrieren: 1) die Entwicklung eines Xenograft-Modells von humanen Melanomzellen in Zebrafischlarven um die Melanom-Dynamik in einem genetisch und chemisch manipulierbaren Kontext zu beobachten. 2) die von Melanomen sekretierten Moleküle auf neue extrazelluläre Interaktoren zu untersuchen. Erste Experimente meiner Forschungsgruppe haben gezeigt, dass es nicht nur möglich ist eine grosse Anzahl von humanen Melanomzellen in Zebrafischlarven zu transplantieren (Bild 1A, bis zu 200 Larven an einem Tag) sondern auch, dass sich die Zellen innerhalb von vier Tagen nach der Transplantation einfügen, vermehren, migrieren und Pigment produzieren (Bild 1B, nicht transplantierte Kontrolle; Bild 1C, humane Melanomzellen im Zebrafisch vier Tage nach Transplantation). Diese Methode wird es uns ermöglichen, viele Erkenntnisse aus *in vitro* Versuchen mit verschiedenen proliferativen und invasiven Melanomzelllinien zu überprüfen. Zusätzlich steht uns mit der konfokalen Mikroskopie ein Mittel zur Verfügung die Krebszellen in den Fischlarven live, unter genetischer und chemischer Beeinflussung, zu beobachten. Unser Ziel ist ein besseres Verständnis unserer *in vitro* Erkenntnisse und ihrer Relevanz *in vivo*, sowie den Einsatz von zukünftigen Mausexperimenten auf ein Minimum zu reduzieren.

Des Weiteren zeigt sich immer mehr, dass lösliche Moleküle eine zentrale Rolle in der Entstehung von Hautkrebs spielen. Dazu gehören Eiweisskörper, die das Aussehen und das Verhalten von Zellen beeinflussen können. Die Untersuchung dieser Interaktionen *in vivo* werden Hinweise über die Rolle dieser Netzwerke in der Entwicklung von Melanozyten und bei der Entstehung und dem Verbreitung von Melanomzellen im Körper hindern.

