

Pressemitteilung

Universität Zürich

Rita Ziegler

01.11.2018

<http://idw-online.de/de/news705165>



Forschungs- / Wissenstransfer, Forschungsergebnisse
Biologie, Chemie, Ernährung / Gesundheit / Pflege, Medizin, Tier / Land / Forst
überregional

Zebrafischlarven helfen bei der Entdeckung von Appetitzüglern

Forscher der Universität Zürich und der amerikanischen Harvard University haben eine neue Strategie für die Suche nach psychoaktiven Medikamenten entwickelt. Hierfür analysieren sie das Verhalten von Zebrafischlarven und können so Stoffe mit unerwünschten Nebenwirkungen von vornherein herausfiltern. Mit dieser Methode ist es ihnen gelungen, eine Reihe neuartiger Appetitmodulatoren zu finden.

Viele Arzneimittel, die ihre Wirkung im Gehirn entfalten, ziehen unerwünschte Nebeneffekte nach sich. So kann die Einnahme des Appetitzüglers Rimonabant beispielsweise zu Angstzuständen, Depressionen oder sogar Selbstmordgedanken führen. Das Medikament wurde deshalb vom Markt genommen. «Aufgrund der Komplexität der Hirnstrukturen stellt sich die Frage, ob es überhaupt Wirkstoffe gibt, die nur ein ganz spezifisches Verhalten auslösen», sagt Josua Jordi, Forscher am UZH-Institut für Veterinärphysiologie. Um dies zu beantworten, hat er in Zusammenarbeit mit US-Kollegen ein neuartiges Testsystem für psychoaktive Substanzen entwickelt.

Larven von Zebrafischen als lebendiges Messinstrument

Das Verfahren beruht nicht – wie sonst üblich – auf biochemischen Tests, sondern setzt stattdessen Zebrafischlarven ein. Diese etwa 4 Millimeter grossen Tiere sind biologisch gut charakterisiert und lassen sich schnell in grossen Mengen züchten. Um das Verhalten von mehreren tausend Larven gleichzeitig zu analysieren, etablierten die Forscher ein automatisiertes Messverfahren: Sie fütterten die Tiere zum Beispiel mit fluoreszierenden Pantoffeltierchen, um das Fressverhalten zu quantifizieren – je mehr Fluoreszenzfarbstoff im Magen der Larven, desto grösser der Appetit. Ähnliche Methoden entwickelten sie für eine Reihe anderer Verhaltensweisen, etwa die Reaktion auf Licht und Töne oder einfache Lernaufgaben. Experimente mit bereits bekannten Wirkstoffen bestätigten, dass das System funktioniert. So reduzierte Nikotin den Appetit der Larven und erhöhte gleichzeitig ihre Aktivität. Dies deckt sich mit dem Effekt von Nikotin auf viele Tiere und auch auf den Menschen.

Verhaltensweisen parallel analysieren

In einem gross angelegten Experiment machten sich die Forschenden dann auf die Suche nach Appetitmodulatoren und ermittelten die Wirkung von über 10'000 kleinen Molekülen auf das Verhalten der Zebrafischlarven. Sie fanden mehr als 500 Substanzen, die den Appetit der Larven entweder anregten oder hemmten. Allerdings modulierte nur etwa die Hälfte davon spezifisch den Appetit. Die andere Hälfte löste gleichzeitig weitere Verhaltensänderungen aus. «Durch die parallele Analyse mehrerer Verhaltensweisen konnten wir schon im ersten Schritt eine grosse Anzahl von unspezifisch wirkenden Substanzen aussortieren», so Studien-Erstautor Josua Jordi. «Zu unserer grossen Zufriedenheit hat unser Ansatz gleich auf Anhieb wunderbar funktioniert.»

Gleicher Effekt bei Mäusen

In ihrem nächsten Schritt untersuchten die Wissenschaftler die biologische Wirkungsweise der 22 vielversprechendsten Kandidaten. Es stellte sich heraus, dass einige dieser Substanzen die Aktivität von zentralen Botenstoffen im Gehirn – etwa Serotonin oder Histamin – beeinflussten. Genau dies sind auch die Angriffspunkte vieler bereits bekannter Appetitmodulatoren. «Die wichtigste Erkenntnis war jedoch, dass die meisten der Substanzen in keines dieser bekannten Systeme eingriffen», sagt Florian Engert, Letztautor der Studie und Professor an der Harvard University. Dies deutet auf neue molekulare Mechanismen zur Regulierung des Appetites hin.

Um zu demonstrieren, dass dies nicht nur in Fischen, sondern auch in höheren Lebewesen funktioniert, testeten UZH-Professor Thomas Lutz und sein Team am Institut für Veterinärphysiologie die vielversprechendsten Appetithemmer in Mäusen. Es zeigte sich, dass diese Substanzen den gleichen Effekt auf das Fressverhalten der Mäuse hatten wie auf dasjenige von Zebrafischlarven und im Vergleich selektiver wirkten als bekannte Appetitmodulatoren.

Neue Kandidaten für die Therapie von Essstörungen

Josua Jordi will nun herausfinden, ob sich diese Ergebnisse auch auf den Menschen übertragen lassen: «Soweit wir wissen, gibt es bis jetzt keine ähnlichen psychoaktiven Moleküle, die so stark und spezifisch wirken wie unsere Kandidaten.» Seiner Ansicht nach öffnet sich dadurch die Tür für eine ganze Reihe von klinischen Anwendungen wie die Therapie von Fettleibigkeit oder Magersucht – und das möglicherweise ohne die Gefahr von schädlichen Nebenwirkungen.

Da die Suche nach spezifischen Appetitmodulatoren so erfolgreich war, planen die Forschenden, das neue Verfahren nun auch für die Suche nach weiteren psychoaktiven Substanzen wie Antidepressiva einzusetzen. Um diese vielversprechenden Ansätze weiterzuverfolgen, hat Jordi gemeinsam mit Kollegen das Start-up EraCal Therapeutics gegründet.

wissenschaftliche Ansprechpartner:

Dr. Josua Jordi
Institut für Veterinärphysiologie
Universität Zürich
Tel. +41 44 635 88 36
E-Mail: josuahannes.jordi@uzh.ch

Originalpublikation:

J. Jordi, D. Guggiana-Nilo, A. D. Bolton, S. Prabha, K. Ballotti, K. Herrera, A. J. Rennekamp, R. T. Peterson, T. A. Lutz, F. Engert, High-throughput screening for selective appetite modulators: A multibehavioral and translational drug discovery strategy. *Science Advances*. October 31, 2018. DOI: 10.1126/sciadv.aav1966

URL zur Pressemitteilung: <https://www.media.uzh.ch/de/medienmitteilungen/2018/Zebrafisch.html>



In der Studie wurden Zebralarven als neuartiges Testsystem für psychoaktive Substanzen eingesetzt.
© National Institute of Genetics, CC BY 4.0