

Folie 5: Forschung mit transgenen Tieren

Ein wichtiger Zweig der biomedizinischen Forschung ist die Bekämpfung von bisher unheilbaren Krankheiten wie Krebs oder Alzheimer. Dabei können mit Hilfe von einfachen Organismen wie zum Beispiel Hefe, mit Zell-, Gewebe- und Organkulturen, aber auch mit Computersimulationen wertvolle Erkenntnisse gewonnen werden. Diese Art der Erforschung der komplexen Zusammenhänge von Krankheiten stösst aber an Grenzen. Viele Fragen können bis heute nur am lebenden Organismus im Zusammenspiel aller biologischen Vorgänge beantwortet werden. Deshalb setzt die Wissenschaft Versuchstiere ein. Bei jedem Medikament und bei jeder Therapie muss damit gerechnet werden, dass nebst der beabsichtigten Wirkung am Krankheitsort auch unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Deshalb wäre ihre Prüfung am Menschen ohne vorgängige Versuche am Tier nicht zu verantworten.

Seit Mitte der 80er Jahre werden in der Forschung herkömmliche Versuchstiere zusehends durch gentechnisch veränderte Tiere ersetzt. Ein transgenes Tier trägt im Erbgut all seiner Körperzellen ein verändertes Stück Erbinformation. Mit gentechnischen Methoden lassen sich zum Beispiel bestimmte Gene, die beim Menschen eine Krankheit auslösen, ins Erbgut einer Maus einbringen. Dieses Tier zeigt dann ein ähnliches Krankheitsbild wie der von der Krankheit betroffene Mensch. Es ist auch möglich, ein bestimmtes Gen zu entfernen oder abzuschalten (Knock-out). Je nach Auswirkung dieses genetischen Eingriffs lassen sich Rückschlüsse auf die Funktion des Gens ziehen.

Eine **transgene Maus** entsteht, indem ein Gen, welches den Bauplan für eine gewünschte Eigenschaft (z.B. ein Krebsgen) enthält, mit Hilfe einer mikroskopisch feinen Nadel in den männlichen Vorkern einer befruchteten Eizelle eingespritzt wird. Der so behandelte Embryo wird von einer weiblichen Maus ausgetragen. Ein Teil der Nachkommen (15 – 30%) enthält die zusätzliche genetische Eigenschaft und kann als transgene Maus für die Forschung verwendet werden. Anhand solcher Mäuse können beispielsweise die Entstehungsmechanismen von Krebs erforscht, sowie neue Medikamente oder Behandlungsmethoden getestet werden.

In **Knock-out-Mäusen** wird gezielt eine bestimmte genetische Eigenschaft ausgeschaltet, um die Auswirkungen dieser fehlenden Eigenschaft auf den Organismus zu untersuchen. Auf diese Weise werden etwa angeborene Immunschwäche- oder Stoffwechselkrankheiten erforscht, die häufig aufgrund eines fehlerhaften oder inaktiven Gens entstehen.

Die Herstellung von Knock-out-Mäusen ist etwas aufwändiger. In die embryonalen Stammzellen (Folie 7) einer dunklen, weiblichen Maus bauen die Forscher mit gentechnischen Methoden ein nicht funktionstüchtiges Gen ein. Diese Stammzellen injiziert man mit einer feinen Nadel in die Blastozyste (Embryo im 100-Zellen-Stadium) einer hellen, weiblichen Maus und lässt diesen Embryo von einem hellen Muttertier austragen. Es entstehen Nachkommen, die «chimär» sind, d.h., sie haben sich sowohl aus Stammzellen der dunklen wie auch der hellen Maus entwickelt und haben daher ein hell-dunkel geflecktes Fell. Chimäre Männchen werden dann mit dunklen Weibchen gekreuzt. Aufgrund der Fellfarbe der Nachkommen lässt sich erkennen, ob sie das funktionsuntüchtige Gen enthalten oder nicht. Nur Nachkommen mit ausschliesslich dunklem Fell besitzen das inaktivierte Gen, da ihr chimärer Vater Geschlechtszellen der «dunklen» Stammzelllinie mit dem defekten Gen an sie weitergegeben hat. In einem nächsten Schritt müssen diese dunklen Nachkommen noch einmal gekreuzt werden, um reinerbige Knock-out-Mäuse zu züchten.