

Genetisch veränderte Tiere

Maus, Zebrafisch, Fruchtfliege und Fadenwurm – alles Tiere, die als Modellorganismen genutzt werden. Modellorganismen sind gentechnisch veränderte Tiere, die helfen, mehr über Krankheiten zu erfahren und Therapien zu testen.

«Warum sollte man in das Erbgut von Tieren eingreifen, um damit Versuche durchzuführen? Die spinnen, die Forscher.» Lesen Sie hier, welche bahnbrechenden Entdeckungen ohne die Hilfe von gentechnisch veränderten Tieren nicht möglich gewesen wären.

1. Gentechnisch veränderte Tiere

Gentechnik bietet die Möglichkeit, das Erbgut von Lebewesen gezielt zu verändern. Diese Fähigkeit wird beispielsweise dazu eingesetzt, Medikamente wie menschliches Insulin in Bakterien oder in Tierzellen herzustellen (Kapitel Arzneimittelproduktion). Die häufigsten gentechnischen Veränderungen, sei dies in der Forschung oder für die Produktion von Medikamenten, geschehen in Mikroorganismen (Bakterien, Hefen) und in kultivierten Zellen. Doch auch höhere Lebewesen, Pflanzen und Tiere, können gezielt gentechnisch verändert werden. Dies ist wichtig, denn Erkenntnisse aus Mikroorganismen oder Zellen lassen sich nicht einfach auf einen höheren Organismus übertragen.

Krankheiten oder Körperprozesse lassen sich oft nicht an einzelnen Zellen untersuchen. Die Alzheimer-Krankheit etwa betrifft nicht nur einzelne Zellen, sondern ganze Hirnregionen. Die Forschenden greifen daher nicht nur auf einzelne «Alzheimer-Zellen» zurück, sondern auf das so genannte Tiermodell, also zum Beispiel auf Mäuse, welche eine Krankheit entwickeln, die der menschlichen Alzheimer-Erkrankung ähnelt. Anhand dieser Mäuse können die Forscherinnen und Forscher Neues über die Entstehung von Alzheimer erfahren und neue Therapien testen. Andere bekannte Beispiele von Tiermodellen gibt es für Krankheiten wie Multiple Sklerose, Diabetes, Muskelschwund (Chorea Huntington) oder Krebs.

In den letzten Jahrzehnten haben Forscherinnen und Forscher in der ganzen Welt eine Reihe von Tieren zu «Modellorganismen» erkoren. Dazu gehören zum Beispiel die Maus und die Fruchtfliege (siehe Liste unten). Die Forschungsgemeinde hat sich darauf geeinigt, sich auf wenige Organismen zu konzentrieren, statt tausende verschiedene Tiere zu untersuchen. Ergebnisse können dann besser miteinander verglichen werden. Wenn also ein Forschungslabor in Helsinki eine neue Erkenntnis bei der Maus erlangt, so können andere Forschende, die mit Mäusen des gleichen Stammes arbeiten, auf diese Erkenntnisse aufbauen, egal ob sie in Wien, Bern oder San Francisco arbeiten.

2. Tiere als Modellorganismen

Was zeichnet ein Tier aus, damit es zum Modellorganismus erkoren wird?

- Es muss im Labor gut leben und sich vermehren können. Es darf dabei nicht zu viel Platz einnehmen und darf betreffend Ernährung und Umwelteinflüssen nicht zu anspruchsvoll sein.
- Die Forschung muss bereits auch ohne Gentechnik schon einiges über dieses Tier erfahren haben.

- Es muss sich möglichst rasch und mit vielen Nachkommen vermehren, damit ein Experiment nicht zu lange dauert.
- Man muss es gut gentechnisch verändern können.

Es ist wohl klar, dass ein Elefant diese Kriterien nicht erfüllt: Mit seinen fünf Tonnen, Nahrungsbedarf von 100 Kilogramm und rund 22 Monaten Tragezeit dürfte es schwierig sein, mit einem Elefanten zu experimentieren. Anders bei einer Maus: Ihre Tragezeit beträgt rund 3 Wochen und sie wiegt nur etwa 35 Gramm. Es ist daher logisch, dass sich die Forschenden eher auf kleine Lebewesen geeinigt haben. Zu den wichtigsten Labormodellen der modernen biologischen Forschung gehören:

Der Fadenwurm (*Caenorhabditis elegans*) [1 mm lang]

Der im Boden lebende Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* ist rund einen Millimeter lang und lebt nur etwa 20 Tage. Die kurze Entwicklungszeit und die geringe Anzahl von Körperzellen (der Wurm besteht aus 959 Zellen (adulter Hermaphrodit)) tragen wesentlich zur Beliebtheit dieses Modellorganismus bei. Zudem verfügt der Wurm über ein Nervensystem und ist durchsichtig, daher lassen sich einzelne Zellen und Körperorgane am lebenden Tier unter dem Mikroskop beobachten.

Die Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*) [3 mm gross]

Die Fruchtfliege *Drosophila* ist seit fast 100 Jahren gewissermassen das «Haustier des Genetikers»: Die Fliegen sind klein, lassen sich einfach züchten, sie entwickeln sich in 10 Tagen vom Ei zur Fliege und vermehren sich rasant. Wurden sie anfangs zur Entdeckung der Regeln der Vererbung benutzt, dienten sie in den letzten 40 Jahren vor allem dem Studium einer zentralen Frage in der Biologie: «Wie entsteht aus einer einzigen Eizelle ein vollständiger Organismus?». Über Gendefekte, die zu Störungen in der Entwicklung führen, lassen sich die Gene finden, die diese Prozesse steuern. Durch die Entzifferung des Erbguts der Fliege und des Menschen wurde deutlich: Sehr ähnliche Gene steuern bei Fliege und Mensch die Entwicklung.

Der Zebrafisch (*Danio rerio*) [4 cm lang]

Warum haben Forschende sich für Zebrafische entschieden? Sie sind leicht und in grosser Zahl zu halten und sie vermehren sich rasch. Da sie sich schnell entwickeln, zeigen sich die Veränderungen ihres Erbguts innerhalb kurzer Zeit. Bereits ein Tag nach der Befruchtung sind alle wesentlichen Organe angelegt und die Larve schlüpft zwei Tage später. Zudem sind die Nachkommen weitgehend durchsichtig, so dass die verschiedenen Entwicklungsstufen ohne grösseren Aufwand beobachtet werden können. Zebrafische haben zudem besondere Regenerationsfähigkeiten: Falls ein Teil des Herzens beschädigt wird, kann es wieder nachwachsen. Alle Wirbeltiere, einschliesslich des Menschen, haben viele Gemeinsamkeiten, so dass im Zebrafisch gewonnene Erkenntnisse oft auf den Menschen übertragen werden können.

Die Maus (*Mus musculus*) [10 cm lang]

Die typischen weissen Mäuse, auch Labormäuse genannt, sind mit der Hausmaus verwandt. Der Körper ist 7 bis 11 cm lang, hinzu kommt eine Schwanzlänge von 7 bis 10 cm. Labormäuse werden zwischen 30 und 45 Gramm schwer. Sie haben bis zu acht Mal jährlich drei bis acht Mäusekinder. Nach vier bis sechs Wochen sind sie geschlechtsreif und leben rund zwei Jahre. Eine Maus kann also bis zu 150 Nachkommen haben. Deshalb sind Mäuse ideale Labortiere. Die *Mus musculus* wurde für Forschungszwecke in verschiedenen Stämmen gezüchtet, mit jeweils unterschiedlichen Eigenschaften: So

eignet sich der Stamm «NMRI» für verhaltensbiologische Tests, andere Stämme neigen zu früher Tumor-Bildung und werden daher in der Krebsforschung eingesetzt, und an wieder anderen Stämmen können zum Beispiel Medikamente gegen epileptische Anfälle erprobt werden.

Je näher ein Lebewesen mit einem anderen verwandt ist, desto besser lassen sich Ergebnisse aus Untersuchungen übertragen. So können neue Erkenntnisse aus Mausexperimenten eher auf Menschen übertragen werden als aus Versuchen mit Fliegen. Schliesslich sind Menschen und Mäuse beides Säugetiere und bis zu 99 Prozent aller Mausegene findet man in ähnlicher Form auch beim Menschen.

Am wertvollsten sind Tiermodelle, wenn sie für die Erforschung von Krankheiten des Menschen dienen. Die folgende Tabelle zeigt, dass für verschiedene schwere Krankheiten Tiermodelle in unterschiedlichen Modellorganismen bestehen, weil Modellorganismen und Menschen oft dieselben Gene haben.

3. Mit Gentechnik geht's schneller

Wie kann aus einer normalen Labormaus eine Maus werden, welche an Muskelschwund leidet? Dafür ist es wichtig, zu wissen, was die Ursache einer Krankheit ist. Bei der Duchenne Muskeldystrophie, einer Erbkrankheit, die schon in jungen Jahren zu einem Schwund der Muskeln führt, ist das Dystrophin-Gen auf dem X-Chromosom defekt. Dieses Gen hat eine wichtige Rolle beim Aufbau von Muskelproteinen. Wie beim Menschen gibt es auch bei Mäusen ein Dystrophin-Gen.

Es gibt verschiedene Methoden, Mäuse zu züchten, die an Muskelschwund leiden. Man könnte Mäuse vermehren und alle Nachkommen gut untersuchen. Irgendwann, vielleicht erst nach einigen Jahren, wäre darunter eine Maus mit Muskelschwund. Dann müsste man das Erbgut dieser Maus untersuchen und klären, ob tatsächlich das Dystrophin-Gen betroffen ist. Damit hätten wir eine Maus, die als Modell für die Duchenne-Erkrankung dienen könnte. Der Aufwand wäre aber enorm und wahrscheinlich müssten wir tausende von Mäusen züchten, um darunter eine Maus mit Muskelschwund zu entdecken.

Eine effizientere Variante ist die gezielte Veränderung des Mäuseerbguts mittels Gentechnik: durch das Ausschalten von vorhandenen Genen oder das Einfügen eines neuen Gens. Diese Genveränderung wird dann weitervererbt. Solche Tiere nennt man transgen (Grafik 10.1). Es gibt grundsätzlich zwei verschiedene Methoden, die bei allen Tiermodellen eingesetzt werden können:

- Erstens kann ein bestimmtes Gen ausgeschaltet werden. Eine solche Veränderung wird als **Knock-out** bezeichnet. In unserem Falle würde bei einer Maus das Dystrophin-Gen ausgeschaltet.
- Zweitens kann ein bekanntes Gen verändert und in das Erbgut des Tiermodells eingefügt werden (**Knock-in**).

Nobelpreis für Medizin 2007: Der Trick mit den Knock-out/in Mäusen

Der Medizin-Nobelpreis 2007 wurde dem Amerikaner Martin Evans, dem Italo-Amerikaner Mario Capecchi und dem Briten Sir Oliver Smithies verliehen. Ihre bahnbrechenden Arbeiten liegen schon über 30 Jahre zurück. Als erstem war es Martin Evans geglückt, embryonale Stammzellen aus Mäuseembryonen zu gewinnen und in Kulturschalen zu vermehren. Er entwickelte eine Methode, um embryonale Stammzellen genetisch so zu modifizieren, dass er verschiedene Mäusestämme mit jeweils gezielt ein- und ausgeschalteten Genen züchten konnte. Das Erzeugen von Knock-out- und Knock-in-Mäusen stellte damals eine enorme Herausforderung dar, welche auf jeweils unterschiedlichem Weg auch den beiden anderen Forschern, Mario Capecchi und Oliver Smithies gelang.

4. Wie wird das Erbgut verändert?

Um die DNA in das Erbgut einzuschleusen, wurden verschiedene Methoden entwickelt. Unter anderem diese:

- Mit «Gen-Kanonen» werden Kügelchen in die Zellen geschossen, auf deren Oberfläche die DNA-Sequenzen kleben.
- Viren, die das gewünschte DNA-Stück enthalten, infizieren die Zellen.

Wie wird im Detail ein Knock-out-Tier gezüchtet? Nehmen wir das Beispiel einer Maus: Die Gensequenz eines bestimmten Gens (z. B. Dystrophin-Gen) wird dafür in embryonale Stammzellen einer Maus übertragen. Die Gensequenz wurde zuvor so verändert, dass das entsprechende Protein nicht mehr normal wirken kann. Das eingeführte, defekte Gen lagert sich nun an das entsprechende gesunde Gen im Tierchromosom an, weil es sich um die fast gleiche Gensequenz handelt. In der Folge wird das gesunde Gen mit der angelagerten Sequenz ausgetauscht. Es mutiert zu einem defekten Gen. Die so veränderten Stammzellen werden in einen frühen Mäuseembryo injiziert und dieser dann einer Ammen-Maus übertragen. Die Mäuse werden vermehrt, um zu sehen, ob das Knock-out-Gen weitergegeben wird.

Solche Knock-out-Mäuse haben zum Beispiel die Erforschung der häufigsten Erbkrankheit, der Cystischen Fibrose (CF), deutlich weitergebracht. Bei der CF, von der etwa eines von 2000 Kinder betroffen ist, stimmt die Regulation des Salzhaushaltes der Schleimhäute nicht. Die Kinder produzieren grosse Mengen Schleim in ihrer Lunge, was zu Atemschwierigkeiten und häufigen Infektionen führt. Eine Heilung gibt es bisher nicht. Aber dank der CF-Knock-out-Mäuse weiss man heute über die Krankheit viel besser Bescheid und die Forschung kann mit Hilfe der Mäuse weitere Therapien erproben.

Allerdings hat die Erforschung von Knock-out-Mäusen auch Grenzen: Viele menschliche Erkrankungen entstehen nicht durch die Veränderungen eines einzelnen Gens, sondern durch das Zusammenspiel mehrerer fehlgeleiteter Gene. Dies erschwert die Analyse verschiedener Krankheiten erheblich. Gegner von Tierversuchen weisen deshalb auf eine beschränkte Aussagekraft von Versuchen mit transgenen Tieren hin. Die Übertragbarkeit der Daten vom Tierversuch auf den Menschen sei begrenzt. Experten weisen darauf hin, dass eine gute Übertragbarkeit von der korrekten Versuchsanordnung abhängt.

5. Mit Knock-out-Mäusen Gene verstehen

Mit Knock-out-Tieren kann nicht nur eine konkrete (monogenetische) Krankheit untersucht werden, sondern ganz grundsätzlich die Frage, wozu ein Gen im Körper dient. Die Idee ist einfach: Ist ein Gen innerhalb eines Organismus defekt (und damit auch das entsprechende Protein), dann funktioniert etwas Bestimmtes nicht. Wenn zum Beispiel das Insulin-Gen defekt ist, kann der Zuckerhaushalt im Körper nicht mehr richtig gesteuert werden. Wenn in einer Fliege ein Wachstumsgen ausgeschaltet wird, dann entstehen Minifliegen. Mit anderen Worten: Durch das gezielte Ausschalten von Genen, kann auf die Funktion dieses Gens geschlossen werden. Der Vorteil der Knock-out-Mäuse besteht darin, dass man die Wirkung des Gens am lebenden Tier beobachten kann.

Im Gegensatz zu den Knock-out-Tieren ist bei der Herstellung von Tieren mit zusätzlicher, fremder Erbsequenz (Knock-in-Tiere) die Absicht eine andere. Das Tier soll zusätzliche Fähigkeiten erhalten. Weltweit bekannt geworden ist die erste Maus, der in den Labors der «Harvard Medical School» (einer berühmten Forschungseinrichtung in Boston) ein menschliches Krebsgen eingepflanzt wurde, um den Verlauf der Krebskrankheit und mögliche Therapien am Tiermodell zu testen. Heute stehen neue Generationen von Krebsmäusen für die Forschung als Krankheitsmodell zur Verfügung.

Nach dem geltenden Schweizer Tierschutzgesetz, braucht es eine Bewilligung, wenn jemand Wirbeltiere gentechnisch verändern oder in Tierversuchen einsetzen will. Von den erwähnten Modellorganismen braucht es demnach für Fische und Mäuse eine Bewilligung, für den Fadenwurm und die Fruchtfliege hingegen nicht. Die Anzahl Tierversuche mit gentechnisch veränderten Mäusen hat seit 2008 um 34 Prozent zugenommen (Stand 2017) – eine Entwicklung, in der sich das Wachstum der biomedizinischen Forschung (Life Sciences) widerspiegelt sowie auch die steigende Bedeutung transgener Versuchstiere, etwa für die Krebsforschung.

Gentechnisch veränderte Tiere für die medizinische Anwendung

Gentechnisch veränderte Tiere werden nicht nur für die Grundlagenforschung gezüchtet. Es gibt eine Reihe von Anwendungen, die derzeit in Entwicklung sind oder die bereits getestet wurden, oft mit sehr gemischtem Erfolg. Hier einige prominente Beispiele:

Xenotransplantation

Viele Menschen, die ein neues Organ benötigen, müssen sehr lange darauf warten und manche sterben, weil sich nicht rechtzeitig ein passendes Organ finden lässt. Die Forschung sucht daher nach Alternativen. Dazu gehört auch die so genannte Xenotransplantation, die Verwendung von tierischen Organen. Normalerweise werden Tierorgane vom menschlichen Körper sofort abgestossen und können daher nicht transplantiert werden. Wenn es gelingen würde, die Genetik von Tieren so zu verändern, dass die Organe vom Menschen nicht mehr als fremd erkannt würden, könnte man diese Abstossungsreaktion verhindern oder zumindest in den Griff bekommen. Im Zentrum der Forschung stehen vor allem Schweine, denn die Nieren und Herzen dieser Tiere sind von der Grösse und vom Aufbau her so beschaffen, dass sie sich gut auf Menschen übertragen liessen. Die Forschung ist heute aber so weit, dass Organe von gentechnisch veränderten Schweinen in Affen erprobt werden können. Zudem konnte das Problem der Virenübertragung gelöst werden: Bislang scheiterten solche Transplantationen auch an der Angst, dass Viren vom Schweineherzen auf den Menschen übertragen werden könnten. Ob mit Hilfe von Xenotransplantation jemals Organe für den Menschen hergestellt werden können, ist ungewiss.

Gene-Pharming

Dass man Mäuse melken kann, ist für manche Forschenden kein Scherz. 1987 produzierten Mäuse zum ersten Mal den menschlichen Wachstumsfaktor t-PA und gaben diesen mit ihrer Milch in hohen Konzentrationen ab. Dies gelang, weil ein Schalter (Promotor) ins Erbgut eingebaut wurde. Dieser Schalter bewirkt, dass das Gen nur in Milchdrüsen aktiv ist, aber nicht in anderen Stellen des Körpers. Man nennt diese Art der Medikamentenproduktion Gene-Pharming. Im Sommer 2006 wurde in Europa erstmals ein Wirkstoff zugelassen, der von einer gentechnisch veränderten Ziege produziert und in der Milch ausgeschieden wird. Beim Wirkstoff handelt es sich um menschliches Antithrombin, das Patienten verabreicht wird, die unter einer erblichen Antithrombin-Schwäche (Gerinnungsschwäche) leiden.

6. Ethische Aspekte: Verantwortungsvoller Umgang mit transgenen Tieren

Ist die gentechnische Veränderung von Tieren erlaubt oder ist dies ein unerlaubter Eingriff in die Natur? Dürfen Tiere gezüchtet werden, um den Menschen als Organlieferanten zu dienen? Wo liegt der Unterschied zwischen gentechnischer Veränderung und dem Züchten?

Die genetische Veränderung von Tieren sehen einige Bürgerinnen und Bürger als ungerechtfertigte Wesensmanipulation des Tieres. In der Tat geht es gemäss dem Ethiker Alberto Bondolfi bei der Genmutation aber kaum um eine «Wesensveränderung» des Tieres. Denn das Wesen eines Tieres stecke nicht in einem einzelnen Gen. Dies sei ein Fehlschluss unter dem die heutige Auseinandersetzung um die Genmutation leide.

Die Mutation habe auf das Wesen des Tieres einen geringen Einfluss. Anders sehe es jedoch beim Wohlbefinden aus. Einige Mutationen seien zwar für das Wohlbefinden des Tieres praktisch irrelevant. Andere hingegen könnten das Wohlbefinden des Tieres stark beeinträchtigen und in einigen Fällen sei eine artgerechte Existenz unmöglich.

Die Ethikkommissionen entscheiden deshalb darüber, wie der Eingriff das Wohlbefinden beeinträchtigt und wie der Versuch einzustufen ist.

Was oft vergessen wird: Auch das Züchten von Tierrassen stellt ein Eingriff in das Genom der Tiere dar, denn dabei werden die Gene neu kombiniert und es wird versucht, gewisse Merkmale herauszuzüchten. Ein verantwortungsvoller Umgang ist daher nicht nur für transgene Tiere erforderlich, sondern gilt ebenso für Tiere aus herkömmlichen Zuchtmethoden.

In der Schweiz wurde 1998 rund um die Gen-Schutz-Initiative über die Vor- und Nachteile von transgenen Tieren debattiert, denn die Initiative wollte die Herstellung solcher Tiere verbieten. Zwei Drittel der Stimmberechtigten sprachen sich jedoch dafür aus, dass in der biologischen und medizinischen Forschung transgene Tiere eingesetzt werden können.

Weitere Informationen finden Sie unter: biotechlerncenter.interpharma.ch

Dokumente

Informationen zu transgenen Mäusen

Das [Jackson Laboratory](#) im US-Staat Maine hat weltweit das grösste Angebot an Mausstämmen und beliefert jährlich über 20'000 Laboratorien mit über 3 Millionen Mäusen.

Der Wert eines Lebens,

NZZ vom 23.5.2017

<https://www.nzz.ch/meinung/25-jahre-krebsmaus-der-wert-eines-lebens-ld.1295768>

Topmodell mit Flossen

Tagesanzeiger.ch vom 15.11.2016

<https://www.tagesanzeiger.ch/wissen/natur/Topmodell-mit-Flossen-/story/22528391>

Weitere Informationen zu transgenen Tieren

[Gentechnisch veränderte Tiere](#)

Herstellung von transgenen Fliegen im virtuellen Labor «[The Transgenic Fly Virtual Lab](#)»

[Gen Suisse: Tierversuche](#)

Links

[Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen \(BLV\): Tierversuche](#)

[Tierversuchsstatistik \(BLV\)](#)

[EFSA, Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit: Infos zu genetisch veränderten Tieren](#)