

Im Dienste der Maus

Das Institut für Labortierkunde produziert gentechnisch veränderte Mäuse. Es ist aber auch für die fachgerechte Haltung der Tiere und die schonende Durchführung von Experimenten zuständig.

VON HELGA KESSLER

Der Tag für Labormäuse beginnt pünktlich um sechs Uhr morgens. Im Biologischen Zentrallabor des Universitätsspitals, einer Abteilung des Instituts für Labortierkunde der Universität Zürich, geht das Licht an, das Radio fängt an zu dudeln. Die Tiere brauchen einen festen Rhythmus. «Die Bedingungen sollen tagein, tagaus dieselben sein, es soll keine Schwankungen geben, welche die Experimente beeinflussen könnten», erläutert Thomas Rüllicke, Leiter des Biologischen Zentrallabors. Die Räume mit den Mäusekäfigen sind klimatisiert, ein leichter Überdruck sorgt dafür, dass keine Keime von aussen eindringen.

Auch für das Wohl der Tiere ist gesorgt. Der Käfig ist mit Sägespänen ausgelegt, sogar Heu für den Bau von Nestern gibt es. «Über das Enrichment sind heftige Diskussionen im Gang», weiss Rüllicke. Eine gewisse Anreicherung des Lebensraums müsse sein, weil eine abwechslungsreiche Gestaltung für ein normales Verhalten und einen ungestörten Stoffwechsel sehr wichtig sei, wenn man aber über das Ziel hinausschiesse, erreiche man genau das Gegenteil: «Wird das Gehege zu gross, fangen Revierkämpfe an. Das kann so weit gehen, dass die männlichen Tiere sich umbringen.» Hält man die Tiere zu karg, geraten sie unter Stress, was wiederum Verhalten und Stoffwechsel verändert.

Die fachgerechte Haltung von Labortieren ist eine der Aufgaben des Instituts für Labor-

tierkunde, das der Veterinärmedizinischen und der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich angegliedert ist. 14 000 Mäuse sind allein in den Räumen im Untergeschoss des Zürcher Universitätsspitals untergebracht. «Vor zehn Jahren waren es genauso viele», erinnert sich Rüllicke. Dennoch hat es einen enormen Wechsel gegeben. Heute sind etwa 70 Prozent der Tiere, um die sich der gelernte Haustiergenetiker kümmert, gentechnisch verändert. Im Auftrag von Immun-, Krebs- oder Prionenforschern, Physiologen oder Pharmakologen produzieren Rüllicke und seine Kollegen je nach Bedarf Tiere mit zusätzlichen, inaktiven oder modifizierten Genen. Die transgenen Tiere dienen der Erforschung von Krankheiten oder in einem nächsten Schritt der Erprobung von Therapien.

Die Wissenschaftler am Biologischen Zentrallabor nutzen für die Produktion transgener Tiere die so genannte Vorkerninjektion. In einer Pufferlösung schwimmende Genkonstrukte werden mittels einer hauchdünnen gläsernen Nadel in die noch nicht verschmolzenen Vorkerne befruchteter Eizellen injiziert. Anschliessend wird der Embryo in eine Ammenmaus übertragen. Die Erfolgsquote dieser Methode ist enorm: 25 von 100 geborenen Mäusen haben das zusätzliche Gen in ihr Erbgut integriert, 23 davon zeigen die Veränderung in den Keimzellen, geben sie also an die nächste Generation weiter. Damit ist die Grundlage für die Zucht eines transgenen Mäusestamms geschaffen. Doch die Methode hat auch einen Nachteil: Sie ist ungenau. Die Forscher wissen nicht, an welcher Stelle das Gen in das Erbgut eingebaut wird.

Der gezielte Einbau von Genen ist heute jedoch auch möglich. Birgit Ledermann, die am Institut für Labortierkunde am Standort Irchel

Institut für Labortierkunde

Das Institut für Labortierkunde (Leitung Prof. Kurt Bürki, PD Dr. Thomas Rüllicke) ist ein gemeinsames Institut der Veterinärmedizinischen und der Medizinischen Fakultät. Es ist in erster Linie ein Dienstleistungsunternehmen, welches die Forscher der Universität und des Universitätsspitals bei der Durchführung von Tierversuchen unterstützt. Dies geschieht vor allem durch die artgerechte Haltung der Tiere sowie durch deren veterinärmedizinische Betreuung vor, während und

nach Experimenten. Zwei Labors erzeugen für Forscher neue gentechnisch veränderte Tiermodelle. Mit Forschungsprojekten will das Institut zum Tierschutz beitragen. Mit einem reichen Angebot an Aus- und Weiterbildungs-Modulen werden Fachpersonen die gesetzlich notwendigen Kenntnisse in Labortierkunde vermittelt.

Internet: www.ltk.unizh.ch
E-Mail: labtier@ltk.unizh.ch

arbeitet, verwendet dafür embryonale Stammzellen der Maus. Aus wenigen Tage alten und wenige Zellen zählenden Embryonen, so genannten Blastozysten, entnimmt sie Stammzellen, die sich zu sämtlichen Zellen des Organismus entwickeln können. Anschließend verschmilzt sie die Zellen in einer Glasschale mit einem «Genvektor», der den gewünschten Erbabchnitt enthält. In einem von zehn Millionen Fällen baut die Zelle das Gen an der gewünschten Stelle ein. Nur solche Zellen werden vermehrt und später wieder in Wirtsblastozysten injiziert. Eine Ammenmaus trägt den implantierten Embryo aus. Embryonale Stammzellen sind Alleskönner, entwickeln sich gelegentlich also auch zu Keimzellen und geben so das veränderte Gen an die nächste Generation weiter.

Die Stammzellen-Technik und die damit verbundenen Möglichkeiten für die Forschung haben eine starke Zunahme der tierexperimentellen Projekte bewirkt – und den Wunsch nach neuen Tiermodellen geweckt. Am Institut für Labortierkunde versucht man derzeit, die Methode auch bei Ratten zu verwirklichen. «Die Forscher arbeiten lieber mit Ratten, weil die Tiere intelligenter sind und weil man sie wegen ihrer Größe besser untersuchen kann», sagt Birgit Ledermann. Doch embryonale Stammzellen von Ratten sind sehr empfindlich und lassen sich bislang nicht in Kultur halten. Transgene Ratten können derzeit nur mittels Vorkerninjektion erzielt werden.

Bevor ein Tier in die aufwendige Haltung kommt, prüfen Rüllicke wie Ledermann, ob das Tier das gewünschte Gen tatsächlich hat, ob und wo es aktiv ist. Ausserdem untersuchen sie es auf Krankheiten oder Verhaltensstörungen. «Wir verändern ein über Generationen hinweg etabliertes Erbgut; das kann Folgen für den gesamten Organismus haben», erläutert Rüllicke. Weil man ein Tier nicht fragen kann, ob ihm etwas weh tut, entwickeln zwei Mitarbeiter des Instituts für Labortierkunde derzeit ein Verfahren, welches das Leiden von Tieren möglichst frühzeitig erfassen soll.



Farbige Jungtiere aus der Kreuzung aus einer Albinomaus sind der Nachweis dafür, dass die in kultivierten embryonalen Stammzellen induzierte Mutation von der Chimäre weitervererbt wird.

Bei der einen Methode bekommen die Tiere einen kleinen Sender implantiert, der später ohne Eingriff von aussen Herzrate, Körpertemperatur und Blutdruck verrät. Eine andere Methode setzt auf die Microarray-Technik, welche beispielsweise die Aktivität von Genen misst, die an der Produktion des Stresshormons Cortisol beteiligt sind. Belastungen für die Tiere können so besser und früher erkannt werden; den Forschern, welche mit den Tieren arbeiten, liefern diese Daten ausserdem wertvolle Informationen.

Für die Durchführung vieler Experimente sind die Forscher ebenfalls auf die Dienste der Labortierkundler angewiesen. «Eine Blutentnahme oder gar eine Anästhesie an der Maus kann nicht jeder vornehmen», sagt Thomas Rüllicke. Wer mit Tieren experimentieren will, muss zuvor eine Weiterbildung absolvieren, wie sie das Institut für Labortierkunde anbietet. Dort lernt der Forscher auch, wie er jedes einzelne Tier kennzeichnen muss, damit er es zweifelsfrei identifizieren kann. Mäuse bekommen Löcher oder Kerben in die Ohren gestanzt – das Muster verschlüsselt eine bis zu vierstellige Zahl. Diese taucht dann wieder auf dem gelben Pass jeder Maus auf, der an ihren Käfig geheftet ist. Die Mäuse wissen von all dem Aufwand, der um sie getrieben wird, nichts. Ihr Tag endet genauso pünktlich, wie er am Morgen begonnen hat. Schlag sechs geht das Licht aus, das Radio verstummt.